



Revista Venezolana de

Oncología

Organo Divulgativo Oficial de la
Sociedad Venezolana de Oncología

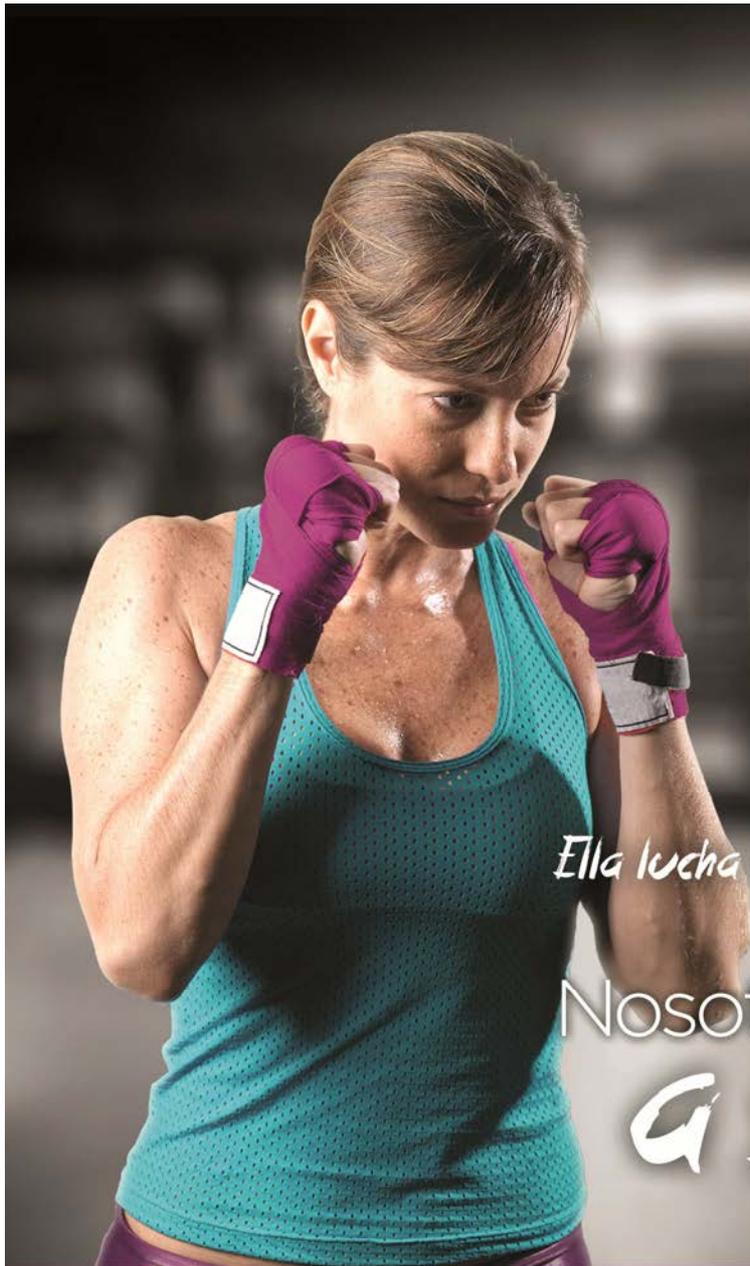
Depósito legal: ppi 201402DC4448

ISSN: 2343-6239

Vol. 26, No. 3

Julio - Septiembre 2014

Indizada en LILACS, LIVECS,
REVENCYT, LATINDEX,
IMBIOMED



El cáncer de ovario es uno de los cánceres ginecológicos más letales y representa la séptima causa de muerte por cáncer en mujeres en Venezuela y el mundo. Es una enfermedad que tiene una sintomatología poco específica por lo que aproximadamente 60% de las mujeres que lo padecen consultan cuando tienen estadios ya avanzados y aunque es más frecuente entre los 50 y 70 años, puede presentarse en edades más tempranas.

El pronóstico está directamente relacionado con el estadio en el momento del diagnóstico.

En etapas localizadas es curable aproximadamente en un 90% de los casos, pero sólo 15% de las pacientes son diagnosticadas en esta etapa, de allí la importancia de consultar tempranamente a un especialista y realizarse controles ginecológicos periódicos.

Ayúdanos a concientizar a la población sobre esta patología.

Ella lucha contra el cáncer de ovario

Nosotros luchamos...
a su lado

JUEVES 8 DE MAYO



**DÍA
MUNDIAL
DEL CÁNCER
DE OVARIO**

Derechos reservados. Está prohibida la reproducción total o parcial sin la previa autorización de Productos Roche, S.A. Material revisado y aprobado por la Dirección Médica y la Gerencia de Asuntos Regulatorios de Productos Roche, S.A. Rif. J-00044058-1
Para mayor información comuníquese con el Centro Integral de Atención al Cliente 0800.ROCHE.01 (0.800.76243.01) de Lunes a Viernes de 7:00 am a 7:00 pm

**SOCIEDAD
ANTICÁNCEROSA
DE VENEZUELA**

J-00060099-5

65 AÑOS
educando sobre
la prevención
del cáncer



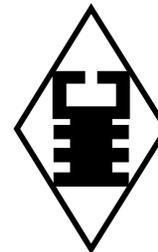
**SENOS
AYUDA**



RIF: J-30920204-8

FUNCAMAMA
Fundación de Lucha Contra el Cáncer de Mama
RIF: J-31542532-7





SUMARIO

EDITORIAL

Sesenta Aniversario de la Sociedad Venezolana de Oncología. Época de cambio. Loretta Di Giampietro 157

ARTÍCULOS ORIGINALES

Los endocannabinoides como una futura herramienta para el tratamiento de cáncer. Fabio Mayorga Niño, Giovanni Torres Vidales 158

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Factores pronósticos y predictivos en el cáncer de mama con sobre-expresión del her-2/neu. María Antonieta Rodríguez Guerra, Julio César Lacruz U, Moraima Márquez S, Francisco López, Rafael Borges, Jesús Rafael Delgado M. 175

Biopsia de mama guiada por estereotaxia experiencia en Clínica de Mamas de Barquisimeto. María Eugenia Márquez, Julio Rivas, Jorge Uribe, Francisco Menolascino, Joel Rodríguez, Henry Pérez, Zamir Suárez, María L Anzola, Dulce Sáez 187

Las células madre del cáncer como centro de investigación de la inmunoterapia. Luis Fernando Tume Farfán 199

CASOS CLÍNICOS

Fibromatosis agresiva extra abdominal de cabeza y cuello. Juan Francisco Liuzzi, Esteban Garriga, Maribel Dacunha, Eleazar Tirado, Saúl Siso, Edgar Brito 217

Tumor del estroma gastrointestinal de esófago presentación infrecuente. Jesús Lastra, Rubén Hernández, Pedro Torres, Pedro Márquez, Jhonatan Rodríguez 223

Angiosarcoma de mama. Reporte de un caso. Josepmilly Peña Colmenares, Eduardo R Farías A, Desiree E Celis R, Leider Aguirre, Blas Chacín, Gustavo Parthe, Desiree Lanz, Carmen Umbria 227

COMUNICACIONES BREVES

Carcinoma de endometrio y carcinoma de ovario endometriode sincrónico a propósito de un caso. Héctor León Romero, Alfredo Borges, Maibeyini Ramírez 232

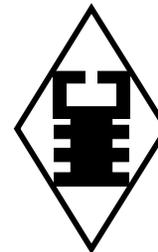
DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA

Primer Consenso Nacional de cáncer epitelial de ovario diagnóstico y tratamiento. Jorge Sánchez Lander, Loretta Di Giampietro, Francisco Medina E, Juan José Rodríguez, Marko Rezic, Ingrid Nass de Ledo, Franco Calderaro, Luis Capote Negrín, Carmen Fernández, Paula Cortiñas, Ricardo Blanch, Rebeca Lalsie, Giovanni Vento, Marjorie Chaparro, Milagros Gutiérrez, Mariela Salazar, Ana María Isern, Aisa Manzo P, Jacdeblin Dordelly, Antonieta Rennola, Carmen López, Carmen Silva, Victoria García de Barriola, Mirian Naranjo de Gómez, Caty Hernández, Pablo Dabed, Wilmar Briceño, Nicolás Abraham, Yamila Padrón, Jorge Castillo R, Alfredo Borges, Antonio Reyes, Nasser Smilling, Carlos Quintero, Elsa Di Leone, Angelo Garofalo, Priscilla Palacios, Carmen Umbria, Juan Carlos Romero, Félix Anzola, Romano Masi, Doris Barboza, Patricia Bonilla 235

NOTICIAS

Principales Eventos Nacionales e Internacionales 293

Instrucciones generales para los autores V



SUMMARY

EDITORIAL

Sixty Anniversary of the Venezuelan Oncology Society. Chances era. Loretta Di Giampietro 157

ORIGINAL ARTICLES

The endocannabinoids a future tool to the treatment of cancer. Fabio Mayorga Niño, Giovanni Torres Vidales 158

REVIEW ARTICLES

Prognostic and predictors factors in breast cancer with super expression of her2/neu. Maria Antonieta Rodriguez Guerra, Julio Cesar Lacruz U, Moraima Marquez S, Francisco Lopez, Rafael Borges, Jesus Rafael Delgado M. 175

Guide biopsy of estereotaxia. Experience in the breast clinic of Barquisimeto. Maria Eugenia Marquez, Julio Rivas, Jorge Uribe, Francisco Menolascino, Joel Rodriguez, Henry Perez, Zamir Suarez, Maria L Anzola, Dulce Saez 187

The cancer stem cells how immunotherapy center of investigation. Luis Fernando Tume Farfan 199

CLINICAL CASES

Extra abdominal aggressive fibromatosis of head and neck. Juan Francisco Liuzzi, Esteban Garriga, Maribel Dacunha, Eleazar Tirado, Saul Siso, Edgar Brito 217

Gastrointestinal stromal tumors of the esophagus a less frequent presentation. Jesus Lastra, Ruben Hernandez, Pedro Torres, Pedro Marquez, Jhonatan Rodriguez 223

Angiosarcoma of the breast. A case report. Josepmilly Peña Colmenares, Eduardo R Farias A, Desiree E Celis R, Leider Aguirre, Blas Chacin, Gustavo Parthe, Desiree Lanz, Carmen Umbria 227

BRIEF COMUNICATIONS

Synchronic endometroide carcinoma of endometrium and ovarian: A purpose case. Hector León Romero, Alfredo Borges, Maibeyini Ramirez 232

INTEREST IN ONCOLOGY

First National Consensus of epithelial ovarian cancer, diagnostic and treatment. Jorge Sanchez Lander, Loretta Di Giampietro, Francisco Medina E, Juan Jose Rodriguez, Marko Rezac, Ingrid Nass de Ledo, Franco Calderaro, Luis Capote Negrin, Carmen Fernandez, Paula Cortiñas, Ricardo Blanch, Rebeca Lalsie, Giovanni Vento, Marjorie Chaparro, Milagros Gutierrez, Mariela Salazar, Ana Maria Isern, Aisa Manzo P, Jacdeblina Dordelly, Antonieta Rennola, Carmen Lopez, Carmen Silva, Victoria Garcia de Barriola, Mirian Naranjo de Gomez, Caty Hernandez, Pablo Dabed, Wilmar Briceño, Nicolas Abraham, Yamila Padron, Jorge Castillo R, Alfredo Borges, Antonio Reyes, Nasser Smilling, Carlos Quintero, Elsa Di Leone, Angelo Garofalo, Priscilla Palacios, Carmen Umbria, Juan Carlos Romero, Felix Anzola, Romano Masi, Doris Barboza, Patricia Bonilla 235

NEWS

Next National and International events. 293

General instruction for authors. V



EDITORIA

Dra. Ingrid Nass de Ledo

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

COMITÉ EDITORIAL:

Dr. Oscar Rodríguez Grimán
Dr. Víctor Acosta Freitas
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@gmail.com
<http://www.ateproca.com>

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

DISTRIBUCIÓN:

Sociedad Venezolana de Oncología

DEPÓSITO LEGAL:

ppi 201402dc4448

ISSN:

2343-6239

ÍNDICES:

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

SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA

JUNTA DIRECTIVA 2012 - 2014

PRESIDENTA:

Dra. Loretta Di Giampietro Farias

VICEPRESIDENTE:

Dr. Álvaro Gómez Rodríguez

SECRETARIA:

Dra. Aisa Manzo Porras

DIRECTORA DE PUBLICACIONES:

Dra. Carmen Umbría Rondón

DIRECTORA DE FINANZAS:

Dra. Doris Barboza Dávila

DIRECTOR DE EDUCACIÓN:

Dr. Gustavo Gotera González

DIRECTORA DE RELACIONES INSTITUCIONALES

Dra. María Teresa Coutinho De Sousa

DIRECCIÓN:

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

SITIO WEB:

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

ESTRUCTURA DE LA REVISTA VENEZOLANA DE ONCOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INSTRUCCIONES GENERALES PARA LOS AUTORES

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

NORMAS GENERALES DE PUBLICACIÓN

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

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

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

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

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

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

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

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

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

El ordenamiento general de los manuscritos debe ser el siguiente:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Artículos en revistas:

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

Libros y monografías:

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

Capítulo de un libro:

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

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

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

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

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

Envíe sus manuscritos a la siguiente dirección:

Revista Venezolana de Oncología

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

Av. José María Vargas, Santa Fe Norte,

Caracas 1080, Venezuela.

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

SESENTA ANIVERSARIO DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA.ÉPOCA DE CAMBIO

LORETTA DI GIAMPIETRO F

PRESIDENTA SVO

El 8 de abril de 1954, un grupo de médicos y estudiantes de medicina encabezado por el Dr. Pedro González Rincones funda la Sociedad Venezolana de Oncología (SVO).

Sesenta años pueden resultar pocos o muchos cuando la comparamos con otras sociedades científicas nacionales o internacionales, pero lo que sí es importante destacar que es una sociedad oncológica muy especial porque está conformada por tres grandes pilares: cirujanos oncólogos, médicos oncólogos, médicos radioterapeutas oncólogos, y otros soportes no menos importantes: anatómicos patólogos oncólogos, radiólogos, paliativistas, etc., lo que le confiere una visión global de la oncología desde su directiva hasta sus miembros. Aspecto que se refleja en la gran diversidad de temas oncológicos que se observa en sus programas de educación médica continua; congresos, jornadas y otros eventos científicos.

Lo anterior nos convierte en una sociedad científica enmarcada en el principio básico de la oncología de este milenio, la oncología es multidisciplinaria; somos protagonistas de una época de cambio en donde se rompen paradigmas de tratamientos y se suman combinaciones de esfuerzos: novedosas técnicas robóticas, de radioterapia, medicina nuclear, genética molecular y en un futuro no tan lejano la nanotecnología al servicio de la oncología.

En estos 60 años la SVO ha estado a la vanguardia; primero fundó en 1968 la revista “Acta Oncológica Venezolana”, quien contó con prestigiosos editores, entre ellos el Dr. Oscar Rodríguez Grimán. Luego en 1988 se creó la actual “Revista Venezolana de Oncología”, cuyo primer editor fue el Dr. Víctor Acosta Freitas; pero no cabe duda que el aporte tecnológico a la SVO se le debe al Dr. Dafko Woo (médico oncólogo) quien inició la página Web en donde se encuentra un link con la revista, al Dr. Carlos Pacheco Soler (cirujano oncólogo) quien cambió la diagramación de la revista, incorporación a índices internacionales y a la Dra. Ingrid Nass de Ledo (médico radioterapeuta) quien con su tenacidad hace posible mantener la operatividad de la revista y página Web en estos tiempos económicos-sociales inciertos; pero la SVO no solo es la revista y su página Web es también sus miembros, su Directiva; esta última entiende que en esta época de cambio está en el deber de mantener la educación médica oncológica y promover la educación preventiva oncológica hacia la comunidad venezolana a través de foros, campañas y redes sociales.

Sin duda alguna, el 60 aniversario de la SVO es una línea recta entre el pasado analógico y el futuro digital, pero más humano.

LOS ENDOCANNABINOIDES COMO UNA FUTURA HERRAMIENTA PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER

FABIO MAYORGA NIÑO, GIOVANNY TORRES VIDALES

UNIVERSIDAD PEDAGÓGICA Y TECNOLÓGICA DE COLOMBIA, ANTIGUO HOSPITAL SAN RAFAEL, TUNJA, COLOMBIA

RESUMEN

El tratamiento antineoplásico farmacológico se centra en la inhibición de proliferación celular, de células que presentan alto índice mitótico. Estos fármacos no son capaces de diferenciar entre células sanas y enfermas. Esto es responsable de una gran cantidad de efectos adversos: alopecia, alteraciones del sistema gastrointestinal, depresión de médula ósea, alteraciones del comportamiento, potencial carcinogénico, entre otros. Hay muchos grupos de investigación que trabajan en la búsqueda de nuevas moléculas con actividad potencial antineoplásica. Entre los compuestos líderes están el tetrahidrocannabinol y endocannabinoides, como la anandamida. Estudios recientes permiten concluir que esos compuestos ofrecen una alta selectividad sobre células enfermas; esto puede ser considerado como una posibilidad de bajo riesgo de toxicidad. Los tratamientos antineoplásicos, como los de cualquier patología, deberían tener en cuenta los ritmos biológicos con el fin de obtener mejores efectos terapéuticos y un perfil menor de reacciones adversas. El objetivo de este trabajo es dar a conocer los mecanismos de acción de cannabinoides y endocannabinoides en cáncer, los beneficios del futuro tratamiento antineoplásico basado en la acción de estos compuestos sobre el crecimiento de las células cancerosas.

PALABRAS CLAVE: Cannabinoides, endocannabinoides, cáncer, tratamiento, mecanismo, acción.

SUMMARY

The antineoplastic drug treatment focuses on the inhibition of cell proliferation, those cells which have high mitotic index. However, these drugs are not able to differentiate between healthy cells and the sick. This feature is responsible for a large number of adverse effects, including the alopecia, disorders of the gastrointestinal system, bone marrow depression, changes in behavior and one carcinogenic potential, among others. There are many research groups working in the search for new molecules with potential antineoplastic activity. The composite leaders include tetrahydrocannabinol and endocannabinoids, as anandamide. Recent studies suggest that these compounds offer a high selectivity on diseased cells; this can be considered as a possibility for low risk of toxicity. Finally, all antineoplastic treatments such as of any pathology, should take into account biological rhythms in order to obtain the best therapeutic effects and one less adverse reaction profile. The objective of this work is to understand the mechanisms of action of cannabinoids, the endocannabinoids in cancer and the benefits of future antineoplastic therapy based on the action of these compounds on the growth of cancer cells.

KEY WORDS: Cannabinoids, endocannabinoids, cancer, treatment, mechanism, action.

INTRODUCCIÓN

La terapia del cáncer es un proceso complejo. Este puede ser quirúrgico, físico (radioterapia) o químico (quimioterapia), así como psicológico. La quimioterapia ha sido exitosa parcialmente debido a su naturaleza altamente tóxica,

Recibido: 17/07/2013 Revisado: 12/11/2013

Acceptado para publicación: 28/12/2013

Correspondencia: Dr. Fabio Mayorga Niño, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Avenida Central del Norte, Tunja, Colombia. E-mail: fabio.mayorga@uptc.edu.co.

aunque se han podido salvar muchas vidas usando estos medicamentos, sin presentar efectos secundarios graves.

Durante varios años, científicos han desarrollado un sinnúmero de estudios con el fin de entender el papel biológico del sistema cannabinoide endógeno (SCE) y su participación en los procesos fisiológicos y fisiopatológicos ^(1,2). Por otra parte, hay muchos grupos de investigación a nivel mundial dedicados a trabajar en el desarrollo de nuevas herramientas farmacológicas para el tratamiento del cáncer. Los cannabinoides y endocannabinoides constituyen uno de los temas de más reciente interés sobre este tópico, porque el delta 9-tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC) ha demostrado presentar una interesante acción antineoplásica ⁽³⁾, actividad que también se ha observado en los endocannabinoides ⁽⁴⁻⁶⁾. Uno de los hechos más atractivos de los cannabinoides y endocannabinoides en el tratamiento del cáncer es su acción selectiva sobre las células neoplásicas. Sin embargo, estos compuestos no han sido aceptados para el tratamiento clínico del cáncer debido a sus efectos psicotrópicos. Posteriormente se hablará acerca de algunos aspectos cronobiológicos del sistema cannabinoide endógeno ⁽⁷⁾. Tal vez, estas preocupaciones nos ayuden a entender posibles consideraciones crono-farmacológicas para nuevos tratamientos a futuro, basados en estos compuestos.

Se han hecho grandes esfuerzos alrededor del mundo para obtener nuevas moléculas que actúen de manera clara y selectiva sobre células neoplásicas. Los endocannabinoides han demostrado su alta selectividad sobre las células patológicas. Por lo tanto, existen importantes avances en cuanto al diseño, síntesis y evaluación farmacológica de algunos derivados o análogos de los cannabinoides y los endocannabinoides, buscando obtener nuevos compuestos con la misma actividad antineoplásica de aquellas sustancias naturales, pero sin sus efectos psicotrópicos ⁽⁸⁾.

ASPECTOS GENERALES DE ANTINEOPLÁSICOS USADOS EN LA ACTUALIDAD

El cáncer es una causa significativa de muerte en el mundo. Hoy en día, se cuenta con un importante arsenal terapéutico en el tratamiento de esta patología. Sin embargo, existen algunos problemas relacionados con el uso de estos fármacos, como la falta de selectividad sobre las células neoplásicas, un estrecho margen terapéutico y la resistencia a múltiples fármacos (MDR) ⁽⁹⁾. La mayoría de agentes citotóxicos interrumpen procesos relacionados con la síntesis de ADN o de sus precursores. Así, los agentes alquilantes, tales como mostazas nitrogenadas y nitrosoureas, atacan de forma inespecífica el ciclo celular, produciendo, por ejemplo, depresión de la médula ósea; antimetabolitos, como metotrexato y fluorouracilo, interfieren específicamente en la fase S del ciclo celular; estos también producen depresión de la médula ósea y otros efectos tóxicos. Los antibióticos antitumorales como bleomicina o daunorrubicina actúan sobre la fase G-2 o de manera no específica, produciendo depresión de la médula ósea y otros problemas. La vincristina y la vinblastina, ambos inhibidores mitóticos, atacan específicamente la fase-M y producen depresión de la médula ósea y neuropatía periférica, respectivamente. Hoy en día, se dispone de nuevos fármacos para tratar algunos tipos de cáncer, los cuales muestran un perfil más amplio de seguridad; este es el caso del bevacizumab, el cual puede producir efectos tóxicos como sangrado e hipertensión arterial; sin embargo, al administrarse en forma concomitante con otros antineoplásicos suele llevar a neutropenia febril, infecciones, mucositis y síndrome mano-pie ⁽¹⁰⁾.

Otro problema a tener en cuenta, es el no uso de criterios crono-farmacológicos con miras a mejorar la acción terapéutica de los fármacos antineoplásicos y reducir sus efectos tóxicos, los cuales se basan en los ritmos circadianos ^(11,12).

SISTEMA ENDOCANNABINOIDE (SCE)

HISTORIA

Para entender la historia del SCE, se debe hacer referencia a la marihuana, *Cannabis sativa* Linnaeus. Existen al menos 400 compuestos químicos en la planta *Cannabis sativa*; aproximadamente, 60 de ellos están clasificados como cannabinoides. La marihuana se utilizó ampliamente durante miles de años en la medicina tradicional del lejano oriente; sin embargo, años más tarde, William B. O'Shaughnessy fue el primer científico en hablar acerca del valor terapéutico del Cannabis. El Δ^9 -THC es el más importante de ellos, debido a sus propiedades psicotrópicas y medicinales. Esta sustancia se aisló y caracterizó a mediados del siglo pasado ⁽¹³⁾. Desde entonces, se han llevado a cabo varios estudios que tratan de explicar el comportamiento farmacológico de los cannabinoides. A partir de estos estudios, se encontró que el Δ^9 -THC es el mayor responsable de tal comportamiento, aunque hay otros cannabinoides que muestran efectos similares. Hasta 1990, se pensaba que el Δ^9 -THC actuaba de manera no específica para producir sus efectos. Ese mismo año, Matsuda y col., reportaron la estructura del receptor cannabinoide, llamado receptor CB1 ⁽¹⁴⁾, mientras que en 1993, Munro y col., informaron acerca de la existencia de otro receptor cannabinoide, llamado receptor CB2 ⁽¹⁵⁾. Estos son receptores acoplados a la proteína G, cuyos ligandos naturales son llamados endocannabinoides. El descubrimiento de tales receptores llevó a la conclusión de la existencia de ligandos naturales para estas macromoléculas. A partir de lo anterior, Devane y col., reportaron la existencia de un derivado del ácido araquidónico, el cual fue denominado anandamida. Inicialmente esta sustancia se identificó en el cerebro de cerdos ⁽¹⁶⁾, aunque actualmente, se sabe que la anandamida está presente en las diferentes especies animales, incluido el hombre. Posteriormente, se descubrió

que la anandamida es liberada por una fosfolipasa D a partir de N-araquidonoil fosfatidiletanolamina e hidrolizada por amidohidrolasa de ácidos grasos (más conocida por sus siglas en inglés FAAH) y monoacilglicerol lipasa (MAGL).

En 1995, Mechoulam anunció el descubrimiento de otro endocannabinoide importante: 2-araquidonilglicerol (2-AG) ⁽¹⁷⁾. Además de la anandamida y 2-AG, se encontraron otros endocannabinoides como el noladín éter, virodamina y N-araquidonoildopamina, en tejidos animales.

Se han realizado estudios posteriores para comprender las funciones fisiológicas de los endocannabinoides y analizar sus posibles implicaciones en algunas enfermedades. No obstante, en la actualidad se sabe que la anandamida y 2-AG están relacionadas con varias condiciones fisiológicas y fisiopatológicas. Por consiguiente, hoy en día existen muchos grupos de investigación en el mundo que intentan modular el SCE para el tratamiento de muchas condiciones patológicas.

SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

De acuerdo con lo dicho anteriormente, el comportamiento del SCE se asemeja al del Δ^9 -THC. Estas acciones son el resultado de la interacción entre los receptores cannabinoides (CB1 and CB2), endocannabinoides (los ligandos naturales) y el conjunto de enzimas que liberan y degradan aquellos compuestos. Esta triada es la que se conoce como Sistema Endocannabinoide. Este sistema está comprometido con una amplia gama de funciones fisiológicas en el sistema nervioso central (SNC), el sistema cardiovascular, sistema reproductivo y el metabolismo; de manera similar, el SCE está implicado en un número creciente de condiciones fisiopatológicas ^(2,18), tales como la regulación de la ingesta de alimentos, inmunomodulación, inflamación, analgesia, epilepsia, cáncer, comportamiento adictivo entre otros ^(2,19).

RECEPTORES CANNABINOIDES

CB1 y CB2 pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas Gi/o. A través de estos receptores se consigue modular la actividad de la adenilato ciclasa, proteín kinasa y los canales de calcio (Ca^{++}) activados por voltaje, para los receptores CB1⁽²⁰⁾. Ambos receptores CB presentan una selectividad relativa de distribución en el cuerpo. Así, los receptores CB1 se encuentran en su mayoría localizados en el SNC. Una distribución detallada de este tipo de receptor se ha propuesto en el cerebro humano y también en el cerebro de los animales. Esto explica, por ejemplo, por qué los cannabinoides producen efectos sobre la cognición y la memoria^(21,22): en la corteza cerebral y el hipocampo abundan especialmente los sitios de unión de cannabinoides CB1; estas regiones también pueden mediar los efectos de los cannabinoides en la percepción del tiempo, sonido, color y sabor. Los efectos del cannabis sobre la actividad motora y el control postural, posiblemente puedan ser explicados por la presencia de receptores CB1 en los ganglios basales y el cerebelo⁽²¹⁾, porque estas áreas están densamente pobladas por dichos receptores. Por otra parte, existen algunas áreas del SNC que poseen menor población de receptores CB1. Por ejemplo, algunas de estas regiones incluyen aquellas en las cuales los cannabinoides pueden producir hipotermia (hipotálamo) o antinocicepción (médula espinal). Los endocannabinoides pueden actuar sobre el tronco cerebral para suprimir las náuseas y el vómito, aunque esta región contiene relativamente pocos sitios de unión de los cannabinoides⁽²¹⁾. Sin embargo, hay algunas áreas periféricas que contienen receptores CB1, tales como el corazón, la próstata, los ovarios, el útero, el bazo y las terminaciones nerviosas pre-sinápticas. El principal mecanismo intracelular en el cual los receptores CB1 están implicados, incluye la inhibición de adenilato ciclasa, la regulación de los canales iónicos y la activación de la

MAP quinasa (proteína quinasa activada por mitógeno)⁽²³⁾. La estimulación de los receptores cannabinoides induce la inhibición de los canales de calcio y el incremento de la conductancia de potasio. Los efectos combinados de ambos tipos de canales, posiblemente pueden ser la base de la inhibición de la liberación de neurotransmisores.

Los receptores CB2 están localizados principalmente en la periferia. Por lo tanto, el bazo, amígdala y otros órganos del sistema inmunológico son ricos en esos sitios de unión de cannabinoides. Los efectos inmunosupresores de la marihuana pueden ser explicados debido a la presencia de estos receptores en el sistema inmune^(4,6). A pesar de que no pertenecen a los receptores cannabinoides, el receptor vanilloide, también conocido como TRPV1 (por sus siglas en inglés: *transient receptor potential cation channel*), muestra parcialmente acciones medicinales superpuestas.

En resumen, ambos tipos de receptores, CB1 y CB2, intervienen en las diferentes acciones fisiológicas del SCE y, en consecuencia, en varias condiciones patológicas, tales como neurológicas, psiquiátricas, desórdenes alimentarios, desórdenes cardiovasculares, gastrointestinales y reproductivos, entre otros. El cáncer es una enfermedad grave que puede ser convenientemente controlada por los cannabinoides o endocannabinoides o sus derivados o análogos a través de estos receptores.

ENDOCANNABINOIDES

El descubrimiento de los receptores de cannabinoides, llevó a suponer la existencia de ligandos endógenos para estos receptores, conocidos como endocannabinoides. Así, en 1992 se informó sobre el aislamiento y la caracterización de una nueva sustancia endógena, inicialmente encontrada en el cerebro de los cerdos, a la cual se denominó anandamida⁽¹⁶⁾ también conocida como araquidonoiletanolamida. Este compuesto se ha encontrado, además,

en casi todos los tejidos del cuerpo humano, así como en tejidos animales, y en algunas plantas como el cacao. Otro endocannabinoide importante es el 2-araquidonoilglicerol (2-AG), el cual presenta una mayor afinidad hacia los receptores CB1 que la anandamida. Hay otros cannabinoide endógenos menos estudiados hasta el momento, dentro de los cuales se incluyen virodamina, noladin éter, N-araquidonoildopamina y N-araquidonoiltaurina^(24,25). Todos estos compuestos endógenos son derivados del ácido araquidónico; sin embargo, existen otros endocannabinoides “atípicos” como la oleoiletanolamida (OEA) y la palmitoiletanolamida (PAE), que muestran baja afinidad sobre los receptores CB1 y CB2, y provocan su actividad cannabinoide ya sea por inhibición del catabolismo endocannabinoide⁽²⁴⁾, o la reducción de la captación celular de la anandamida, lo que aumenta su concentración⁽²⁶⁾.

Todos los endocannabinoides identificados son derivados de ácidos poliinsaturados de

cadena larga la mayoría del ácido araquidónico y exhiben una selectividad diferente sobre los receptores cannabinoide, así como sobre otros sitios de unión⁽²⁷⁾. En la actualidad, existen análogos estables de endocannabinoides, como la Met-flúor-anandamida y (R)-Met-anandamida. Del mismo modo, existen otros agonistas sintéticos de los receptores cannabinoide, cuyo único propósito es ayudar a comprender el funcionamiento del sistema cannabinoide endógeno. Las estructuras de algunos endocannabinoides se ilustran en la Figura 1.

ENZIMAS QUE REGULAN EL SCE

El sistema endocannabinoide cuenta con un conjunto de enzimas capaces de regular su función. Dichas enzimas pueden ser blanco de acción farmacológica, con el propósito de regular los niveles de endocannabinoides, de acuerdo con determinados estados patológicos. Hasta la

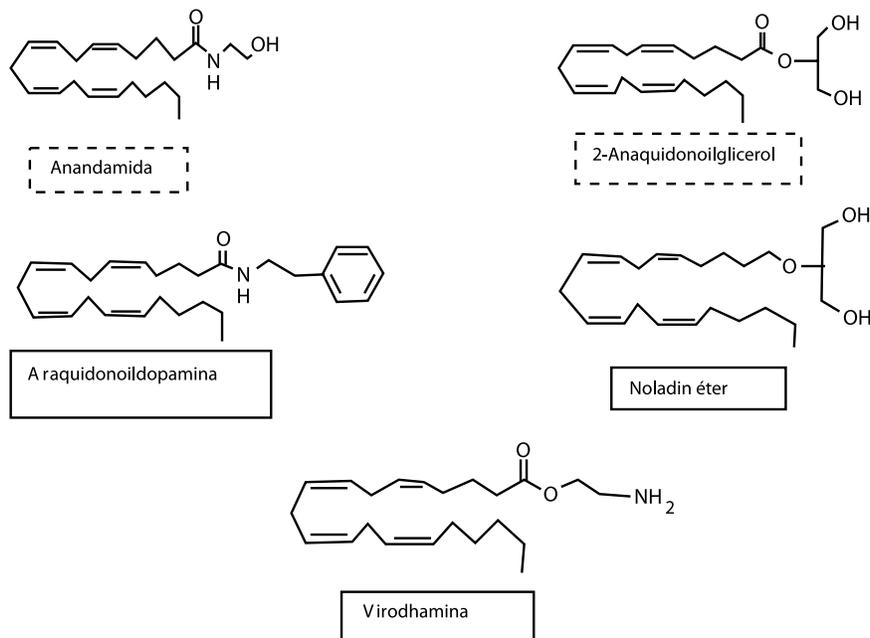


Figura 1. Estructura de algunos de los endocannabinoides más representativos.

fecha, unas pocas enzimas han sido identificadas como parte del sistema cannabinoide endógeno.

Fosfolipasa D, la cual ayuda a liberar anandamida a partir de N-araquidonoil fosfatidiletanolamina, es una de ellas por lo tanto, un fármaco que se dirige hacia ella, posiblemente será capaz de alterar los niveles de anandamida.

Otra enzima muy importante involucrada en la síntesis de anandamida es N-aciltransferasa (NAT) ⁽²⁰⁾, la cual está localizada sobre membranas intracelulares, así como la N-acil fosfatidiletanolamina-fosfolipasa D (NAPE-PLD).

La amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) es una enzima que cataliza la hidrólisis de anandamida y la inactivación de los receptores cannabinoide ⁽²⁰⁾, por lo tanto, es un objetivo interesante para futuros tratamientos farmacológicos; también se localiza en membranas intracelulares, aunque parece ser que la mayoría está en receptores CB1 de neuronas pos-sinápticas ⁽²⁸⁾.

El diacilglicerol sn-1-lipasa selectiva merece un comentario especial; tiene dos isoenzimas: DAGL- α y DAGL- β , que catalizan la hidrólisis de diacilgliceroles a 2-acilgliceroles ⁽²⁹⁾. Estas dos isoformas parecen ser miembros de la familia de serina lipasa. Se ha demostrado que estas enzimas contienen residuos de aminoácidos Ser 443 y Asp 495, que son necesarios para la actividad catalítica de DAGLs. Aunque la α isoforma es preferiblemente expresada en el cerebro adulto y el β , en el cerebro en desarrollo, ambas enzimas experimentan un cambio en la localización durante el desarrollo del cerebro. Estas exhiben co-localización axonal con los receptores CB1 en el sistema nervioso prenatal y posnatal ⁽²⁰⁾. Sin embargo, se localizan especialmente en las neuronas pos-sinápticas en el cerebro adulto ⁽²⁹⁾. De acuerdo con las consideraciones anteriores, Williams y col., y Fernández-Ruiz y col., plantearon que el 2-AG tiene un rol como mensajero autocrino en la guía

axonal ^(30,31), mientras que Wilson y col. y Freund y col., plantearon que el 2-AG juega un papel de mensajero retrógrado en el cerebro adulto ^(32,33).

Otro tipo importante de enzimas son las fosfolipasas C (PLC), las cuales trabajan en la biosíntesis de 2-AG. Ambas, DAGLs y PLC parecen estar en la membrana plasmática, pero los DAGLs, están localizados especialmente en las neuronas pos-sinápticas ⁽²⁹⁾. Es posible que en el futuro los científicos puedan diseñar fármacos para actuar en cada una de ellas. Se sabe que DAGLs y NAPE-PLD son especialmente dependientes de la concentración de Ca⁺⁺. Así, la biosíntesis de la anandamida y del 2-AG depende de la concentración de Ca⁺⁺. Esto permite pensar que la producción de endocannabinoides ocurre a demanda. En consecuencia, en patologías en donde la alta concentración de Ca⁺⁺ es característica, se explica el papel modulador de los endocannabinoides ⁽²⁰⁾.

Finalmente, otra enzima crítica en la regulación de los endocannabinoides es la mono-acilglicerol lipasa (MAGL), la cual cataliza la hidrólisis de 2-AG para el ácido araquidónico y glicerol ⁽³⁴⁾; esta enzima se encuentra en las neuronas pre-sinápticas.

Cuando los endocannabinoides son liberados desde las células y han actuado sobre sus moléculas diana, las enzimas hidrolíticas procederán a su degradación. Es aquí donde actúa el FAAH.

Por otra parte, existe el dominio α, β -hidrolasa 4 (ABHD-4), el cual es una lisofosfolipasa selectiva para N-acilfosfatidiletanolamina e hidroliza sustratos con cadenas de acilo saturadas, mono-insaturadas y poliinsaturadas. Asimismo, el dominio α, β -hidrolasa 6 (ABHD-6) y el dominio α, β -hidrolasa 12 (ABHD-12) hidrolizan el 2-AG ⁽³⁵⁾.

Como podemos ver, es posible imaginar el diseño de nuevos fármacos que actúan sobre estos sistemas enzimáticos para tratar un diverso grupo de patologías.

FARMACOLOGÍA DEL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

Como se dijo anteriormente, el SCE está compuesto por tres tipos de entidades: receptores cannabinoides (CB1 and CB2), cannabinoides endógenos o endocannabinoides (anandamide and 2-AG, etc.) y las enzimas sintéticas e hidrolíticas de los endocannabinoides. Este sistema está implicado en una gran variedad de procesos fisiológicos y patológicos. Por lo tanto, una amplia gama de indicaciones terapéuticas podría beneficiarse de este sistema, debido a que puede ser objetivo de nuevos fármacos diseñados como análogos o derivados de las amidas de ácidos grasos u otros compuestos endógenos de ese sistema. Estos podrían actuar como agonistas o antagonistas de los receptores de cannabinoides; inhibiendo las enzimas de degradación de los endocannabinoides y modulando los transportadores de los ligandos endógenos. En este sentido, se puede pensar acerca de varias enfermedades como condiciones potenciales para ser tratadas en el futuro apuntando al SCE⁽³⁶⁻³⁹⁾. Estas patologías incluyen enfermedad cardiovascular, cáncer, inflamación, desórdenes psiquiátricos, enfermedades sexuales, dolor, adicción a las drogas, desórdenes alimentarios, por solo nombrar algunas.

Se discutirá de manera breve la participación del SCE en algunas condiciones patológicas y farmacológicas:

Enfermedades cardiovasculares

Los cannabinoides, endocannabinoides y análogos sintéticos, ejercen efectos importantes sobre el sistema cardiovascular. Estos pueden actuar directamente sobre la vasculatura⁽⁴⁰⁾ y el miocardio⁽⁴¹⁻⁴³⁾, porque los receptores CB1 y CB2 se encuentran en el miocardio y en los tejidos vasculares, respectivamente. Sin embargo, ellos pueden actuar de manera indirecta a través del sistema nervioso central y periférico^(2,44-46). Los estudios indican que los receptores CB1

son más importantes que los receptores CB2 en la regulación cardiovascular. Además, estos últimos están implicados en eventos isquémicos del corazón, mientras que la activación de los receptores CB1 media el inotropismo negativo cardíaco⁽⁴⁷⁾ y produce vasodilatación en los tejidos vasculares. Se cree que estos dos efectos de los receptores CB1 pueden explicar la actividad hipotensora de la anandamida^(48,49) en roedores anestesiados. Esta observación permite sospechar que la anandamida puede estar involucrada en estados de hipotensión. La estimulación de los receptores CB1 presentes en las terminaciones nerviosas simpáticas inhibe la liberación de norepinefrina⁽⁵⁰⁾, lo cual contribuye a los efectos de bradicardia y, posiblemente, a efectos hipotensores de la anandamida. Por otra parte, experimentos en modelos animales han demostrado que los endocannabinoides están implicados en el control de la aterosclerosis, a través de los receptores CB2, lo que induce a pensar que los agonistas de estos receptores pueden ser útiles para el tratamiento de esta patología^(2,51,52).

Dolor e inflamación

Como Δ^9 -THC y otros cannabinoides, la anandamida es efectiva contra el dolor mecánico agudo y el dolor térmico^(53,54). Se ha postulado que la anandamida presenta una actividad analgésica interesante, debido a su acción inhibitoria sobre los receptores CB2⁽⁵⁵⁾. Williams y col., propusieron que los endocannabinoides pueden estimular la liberación de opioides endógenos, y una interacción funcional entre los sistemas de endocannabinoides y los opioides ejercen un mayor efecto analgésico⁽⁵⁶⁾. El SCE ha sido útil en el dolor crónico de origen neuropático e inflamatorio^(53,54,57). Este sistema está implicado en la actividad analgésica del ibuprofeno^(53,54) y paracetamol o acetaminofén⁽⁵⁸⁾.

Desórdenes del sistema nervioso central

Debido a que existe una alta densidad de

receptores CB1 en el cerebro, es obvio que el SCE esté involucrado de manera importante en una gran variedad de desórdenes del SNC. Esta alta población de receptores CB1 en la corteza cerebral, cerebelo, hipocampo y en el ganglio basal justifica que el sistema cannabinoide endógeno está implicado en muchas enfermedades que afectan el estado del ánimo, el movimiento, trastornos de ansiedad, memoria y aprendizaje. De tal modo que el SCE juega un papel destacado en varios desórdenes del SNC, tales como:

- a. Neurotoxicidad y neurotrauma. El SCE ofrece una acción neuro-protectora significativa en la lesión neuronal aguda (lesión cerebral traumática) y en desórdenes neurodegenerativos crónicos, tales como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, la enfermedad de Huntington y esclerosis lateral amiotrófica ⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾.
- b. Ataque fulminante. Muchos estudios establecen que los endocannabinoides y algunos cannabinoides sintéticos protegen neuronas corticales contra la hipoxia y la privación de glucosa. Se muestra que los cannabinoides y endocannabinoides pueden ser neuroprotectores en isquemia cerebral.
- c. Esclerosis múltiple. En la antigua Grecia, Roma, China y la India se utilizaba cannabis para aliviar calambres musculares, espasmos y dolor ⁽⁶³⁾. El tetrahidrocannabinol (THC) y el dexamabinol, cannabinoide no psicotrópico, suprimen la inflamación del SNC y mejoran los resultados neurológicos; además, mejora la supervivencia en comparación con el placebo ⁽⁶⁴⁾. En un modelo de esclerosis múltiple, la administración de algunos agonistas de cannabinoides tales como $\Delta 9$ -THC, metanandamida, y otros, reducen la espasticidad y el temblor, mientras que los mismos síntomas se incrementan con antagonistas CB1 o CB2 ⁽⁶⁵⁾.
- d. Trastornos del movimiento. La eficacia de

los cannabinoides y los endocannabinoides en el control de los trastornos del movimiento se entiende, si tenemos en cuenta que los receptores CB1 están altamente expresados en los ganglios basales, principalmente en la sustancia nigra y el cerebelo, áreas involucradas en el control de movimiento ^(66,67). En los mismos lugares, los endocannabinoides se encuentran en gran concentración. En los diferentes niveles de los ganglios basales, los endocannabinoides interactúan con varios neurotransmisores ⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾. De acuerdo con el postulado que los endocannabinoides interactúan con diversos neurotransmisores, es evidente que muchas de las condiciones del movimiento tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, síndrome de Gilles de la Tourette, discinesia tardía, distonía, enfermedad de Huntington, se pueden controlar con estos compuestos.

CRONOBIOLOGÍA DE LOS ENDOCANNABINOIDES

Se sabe desde hace muchos años que todas las funciones de los organismos vivos se rigen por los ritmos biológicos. El cuerpo cuenta con reguladores circadianos, como el núcleo supraquiasmático, ubicado en el SNC, que regula la interacción entre el ambiente externo y los procesos fisiológicos. Los factores ambientales que están involucrados en la cronobiología, llamados sincronizadores, son la luz solar, el ruido, la temperatura corporal y otros. La luz solar es el más importante de ellos. Algunas flores abren sus pétalos en el día debido a la luz solar, mientras se cierran durante la noche debido a la oscuridad. La respiración es un proceso permanente que ocurre en períodos de menos de 22 h (ritmos ultradianos); el nadir de cortisol o la adrenalina, por ejemplo, se producen alrededor de las 10 pm hasta las 4 am (los ritmos circadianos), y el ciclo menstrual se produce aproximadamente cada 28 días (ritmos infradianos). Estos son solo

unos pocos ejemplos de patrones rítmicos en los organismos vivos.

Del mismo modo, los eventos patológicos a menudo aparecen en determinados momentos del día. Los ataques de asma aparecen con mayor frecuencia en la noche, debido a la elevación de los niveles de histamina y de otros mediadores producidos entre la medianoche y las 4 de la mañana. Igualmente, los ataques cardíacos pueden presentarse con mayor probabilidad en horas de la mañana, debido a que las plaquetas y otros factores de coagulación presentan niveles más altos en este período.

Hoy en día, se sabe que hay una serie de enfermedades cuyos ritmos biológicos están establecidos. Algunos médicos han ensayado tratar el cáncer de acuerdo con los ritmos biológicos celulares, y han encontrado una mejor respuesta cuando la quimioterapia se aplica al comienzo del período de reposo que en otro momento del día, porque en este espacio de tiempo se establece una mayor diferenciación entre la proliferación de las células sanas y enfermas. Esta diferenciación resulta útil por cuanto el fármaco es capaz de distinguir y atacar células de alta proliferación, más no diferencia entre células sanas y enfermas.

Se ha observado una fuerte evidencia de que el SCE ejerce sus acciones con base a los ritmos biológicos. Hillard y col., propusieron que el SCE actúa como un enlace entre los reguladores circadianos y los procesos fisiológicos que estos afectan ⁽⁷¹⁾. Otros autores han informado que existen variaciones en el contenido tisular de endocannabinoide ^(72,73), los receptores CB ⁽⁷⁴⁾ y sus enzimas ^(71,72) con respecto a los ritmos biológicos.

Los experimentos realizados en ratas Sprague-Dawley mostraron variaciones diurnas significativas en el contenido de anandamida y 2-AG en el LCR, hipocampo, hipotálamo, protuberancia, la corteza prefrontal, el cuerpo estriado y el núcleo accumbens ^(71,72,75). Se encontró que la concentración de anandamida

es más alta durante la fase activa de las ratas (oscuridad) que en la fase inactiva, en el núcleo accumbens, la corteza prefrontal, el hipocampo y el cuerpo estriado. Sin embargo, en la fase inactiva, encontraron el patrón opuesto en el LCR y el hipotálamo, donde se encontró la anandamida en concentraciones más altas durante la fase inactiva que en la fase activa. Valenti y col., encontraron que la actividad de FAAH podría subyacer a los cambios en el contenido de la anandamida en el hipocampo y el cuerpo estriado ⁽⁷²⁾. Un hallazgo interesante fue que el contenido de 2-AG fue mayor cuando las concentraciones de anandamida fueron menores. Por lo tanto, las actividades tanto de MAGL y DGL son más altas durante la fase inactiva que activa ⁽⁷²⁾.

Hay evidencia de que la población de receptores CB1 varía de manera circadiana. Tanto en la protuberancia ⁽⁷⁶⁾ como en el hipocampo ⁽⁷⁴⁾ la densidad de los receptores CB1 es ligeramente mayor en la inactividad que en la fase activa. Si se considera la relación entre la concentración de anandamida y la densidad del receptor CB1 en el hipocampo, se encuentra que la población de CB1 es alta, mientras el contenido de anandamida es bajo en la fase inactiva. En seres humanos sanos, Hillard y col., demostraron que el aumento de la concentración de anandamida durante el sueño, determina su contenido en plasma a las 22:00 h del día 1 y a las 7:30 h y 17:30 h del día 2, en un estudio piloto en el cual los sujetos permanecieron en cama con luz externa desde las 22:30 h del día 1 hasta las 07:00 h del día 2. Además, las concentraciones de anandamida a las 22:00 h y a las 17:30 h fueron similares, pero las concentraciones a las 22:00 h y 07:30 h revelaron diferencias significativas. El 2-AG, sin embargo, no mostró diferencias relevantes en el experimento ⁽⁷¹⁾. Estos resultados sobre la cronobiología de la anandamida permiten concluir que este endocannabinoide tiene un ritmo circadiano claro y, por supuesto, que su acción fisiológica probablemente es más alta durante el tiempo de descanso, a pesar de que se produce sobre todo “bajo demanda”. Por otra parte,

estudios recientes han explorado la participación de SCE en el control del ciclo de sueño/vigilia, manteniéndolo y/o estimulándolo⁽⁷⁷⁾.

Como se puede observar, la cronobiología del SCE es una herramienta importante para diseñar tratamientos futuros para diversas patologías, tales como el cáncer. Consideraciones cronofarmacológicas y crono-terapéuticas en los tratamientos de las enfermedades, ayudarán a obtener mejores resultados con menores efectos secundarios.

CANNABINOIDES Y ENDOCANNABINOIDES EN CÁNCER

Como se dijo anteriormente, desde 1975 se sabe que el cannabis presenta un perfil interesante de las actividades antineoplásicas⁽³⁾ en varios tipos de células cancerosas. Estas propiedades se deben en su mayoría a Δ^9 -THC y al cannabidiol. La acción sinérgica de ambos compuestos ya mencionados ha sido estudiada principalmente en glioblastoma^(78,79). De otra manera, se ha demostrado que la señalización endocannabinoide está incrementada en algunas enfermedades malignas en humanos, en comparación con los correspondientes tejidos sanos^(80,81), y en células neoplásicas con alta invasividad^(20,82).

El SCE tiene una actividad moduladora emergente en proteínas y factores nucleares que regulan la proliferación celular, diferenciación y supervivencia⁽⁸³⁾. Por lo tanto, es posible pensar que este sistema puede estar involucrado en el control de procesos homeostáticos fundamentales y en la transformación neoplásica^(8,84). Cannabinoides y endocannabinoides naturales tanto como agonistas sintéticos CB1 y otras moléculas que presentan actividad de cannabinoides agonistas indirecta, tales como transporte de endocannabinoides y los inhibidores de la degradación de cannabinoides han demostrado limitar el crecimiento del tumor y la progresión de varios tipos de cáncer. Estos incluyen, entre

otros, tumores linfoides, tiroideos, de mama, de próstata, de piel, glioma, glioblastoma y leucemias.

A continuación, se discutirán algunos aspectos de la acción de los endocannabinoides en el cáncer: mecanismos de acción, efectos secundarios, posibles criterios de cronofarmacología y el riesgo de desarrollar cáncer por cannabinoides.

Mecanismos de acción

Los cannabinoides pueden elegir como blanco las células tumorales a través de los receptores CB que inducen la detención del crecimiento, la muerte celular y el bloqueo de migración⁽⁴⁾. También pueden actuar a través de la inhibición de la angiogénesis o la interferencia con el sistema inmune. La inhibición de la proliferación de varios tipos de células tumorales posiblemente ocurre a través de rutas como adenil ciclasa y cAMP/proteína quinasa A⁽⁸³⁾, bloqueo del ciclo celular con la inducción del inhibidor de quinasa p27kip^(83,85), disminución de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R), la disminución de la expresión de la actividad tirosina quinasa de EGF-R^(86,87), disminución en la actividad o expresión del factor de crecimiento nervioso (FCN), disminución en la prolactina o receptores de factor de crecimiento endotelial vascular tirosina quinasa⁽⁸³⁾.

La anandamida inhibe la proliferación de células de cáncer de mama a través de la baja regulación de los receptores de la prolactina, inhibiendo genes BRCA 1 y la alta afinidad del receptor de neurotrofinas trk^(83,88,89). El efecto anti-proliferativo fue proporcional al grado de dependencia hormonal. Este mecanismo se basa en la inhibición de fosfo-quinasa A (PKA)⁽⁸³⁾. Se demostró que una concentración micromolar de anandamida inhibe la proliferación de células de cáncer de próstata⁽⁸⁷⁾, a través de la detención en la fase G1 del ciclo celular. Lo mismo ocurre con las células LNCaP estimuladas con andrógenos. Se ha observado que estas inhibiciones también

se producen por los niveles sub-regulados de EGF-R, mediado por los receptores CB1⁽⁸⁷⁾.

Nithipatikom y col., demostraron que el cáncer de próstata PC3, DU145 y células LNCaP producen 2-AG en altas concentraciones, y que el RHC-80267, un inhibidor de la lipasa diacilglicerol, disminuyó significativamente la producción de 2-AG en estas líneas celulares. Por otro lado, cuando se aplicó este inhibidor de la lipasa, la invasión de PC3, DU145 y células LNCaP aumentó⁽⁹⁰⁾. Otros estudios han mostrado que los agonistas de cannabinoides pueden producir disminución en la proliferación de las células LNCaP, la expresión del receptor de andrógenos, la expresión de VEGF-R y los niveles secretados de PSA, marcador aceptado de la progresión del cáncer de próstata⁽⁹¹⁾. Como los científicos han demostrado, los cannabinoides y los endocannabinoides pueden interferir con la regulación del ciclo celular, atacando varios puntos del mismo. Pueden actuar en la fase S del ciclo, como consecuencia de la regulación de p21 WAF, una formación reducida del complejo activo ciclina E/Cdk2 quinasa y la pérdida específica de la actividad de Cdk2⁽⁹²⁾. La activación de Chk1 y Cdc25A, así como la inhibición de la fosforilación en Thr 14/Tyr15, conducen a la detención de la fase S. Los cannabinoides también inhiben la proliferación celular de células de cáncer de mama mediante el bloqueo de la fase G2/M a través de la baja regulación de Cdc2. Otros tipos de células pueden ser bloqueados en la fase G0/G1 del ciclo celular, por la activación de ERK1/2, la inducción de P27/KIP1 y la inhibición de la ciclina D.

En resumen, la eficacia de los cannabinoides y los endocannabinoides en el control de la progresión del cáncer toma ventaja de su acción sobre la expresión de la ciclina D1, ciclina D2, ciclina E, CDK2, CDK4 y CDK6, Chk1 y Cdc25A. Por otro lado, los cannabinoides y los endocannabinoides ejercen su efecto pro apoptótico a través de diferentes mecanismos de acción: aumento de la síntesis de ceramida^(83,93),

los genes relacionados con el estrés expresados en el retículo endoplasmático, la activación prolongada de Raf1, la inhibición de Akt; inhibición de RAS-MAPK/ERK y PI3K-AKT⁽⁹⁴⁾; también puede dar lugar al efecto pro apoptótico p38MAPK vía de señalización, la baja regulación de Raf1/MAPK y translocación BAD a las mitocondrias^(83,95). Estos y otros son objetivos para controlar el avance del cáncer. Pero su activación/desactivación está mediada principalmente por los receptores CB1; sin embargo, a veces el efecto está mediado por receptores CB2 o TRPV1; FAAH, la COX-2, EGF-R.

Otro aspecto importante de la acción antitumoral de cannabinoides y endocannabinoides es su selectividad. Se ha demostrado que tanto los compuestos de la planta Δ^9 -THC y cannabidiol, y los endocannabinoides anandamida y 2-AG, deberían afectar selectivamente a las células tumorales, mientras que podrían inclusive proteger las células sanas equivalentes⁽⁹⁶⁾. Por ejemplo, los cannabinoides inducen la apoptosis de las células de glioma y se adaptan a su regresión. Sin embargo, los cannabinoides protegen a las células gliales normales de astrogliosis⁽⁹⁷⁾ y oligodendrogliosis^(98,99). La apoptosis de las células de glioma está mediada por la generación de ceramida⁽⁹³⁾. Esta acción protectora de los cannabinoides está influenciada por los receptores CB1 y PI3K-AKT⁽⁹⁶⁾. Los cannabinoides atenúan, sin embargo, la apoptosis inducida por ceramida de los astrocitos normales⁽⁹⁷⁾, lo que puede interpretarse como la capacidad de los cannabinoides para distinguir entre las células normales y enfermas.

A pesar de que se ha discutido brevemente solo algunos mecanismos a través de los cuales los cannabinoides y los endocannabinoides pueden producir sus efectos antineoplásicos, se puede confirmar que hay una gran cantidad de mecanismos de acción para controlar la progresión del cáncer.

Efectos secundarios

La reacción adversa más conocida de los cannabinoides son los efectos psicotrópicos. Estos son evidentes como los efectos depresores y estimulantes, y pueden ser expresados como reacciones afectivas (euforia), sensoriales (desorientación espacial y temporal), somáticas (somnolencia, mareos y descoordinación motora) y cognitivas (confusión, dificultades en la concentración). Los efectos centrales y periféricos de los cannabinoides a veces se pronuncian en los consumidores asiduos, pero no son necesariamente evidentes en un entorno clínico controlado. Cuando dronabinol y nabilona se administran a los pacientes con cáncer como antieméticos, por lo general son inofensivos. La tolerancia desarrollada por los cannabinoides utilizados terapéuticamente no se ha justificado.

El perfil adictivo de los cannabinoides es muy pobre. Un síndrome de abstinencia que consiste en irritabilidad, insomnio, inquietud y una sensación repentina de calor temporal, se ha observado solo ocasionalmente en los usuarios crónicos. Del mismo modo, cuando los cannabinoides se han utilizado de una manera crónica en modelos animales, no aparecen signos de abstinencia, incluso en dosis altas ⁽¹⁰⁰⁾. Las personas que reciben el dronabinol a largo plazo no han mostrado signos de dependencia ^(101,102). La explicación de la baja potencia adictiva de $\Delta 9$ -THC podría ser que los cannabinoides se almacenan en el tejido adiposo y se excretan a una tasa baja ⁽¹⁰²⁾, lo cual mantiene los niveles de la droga durante un largo período. Sin embargo, los efectos secundarios de los cannabinoides no solo están en el SNC; debido a la distribución ubicua de los receptores de cannabinoides en el cuerpo, puede ser capaz de afectar casi todas las funciones. Por lo tanto, los cannabinoides pueden desarrollar taquicardia, broncodilatación, relajación muscular y disminución de la motilidad ^(102,103).

El Ministerio de Sanidad español aprobó un ensayo clínico de fase I/II el cual tuvo como objetivo investigar el efecto de la administración local de $\Delta 9$ -THC como agente único, en el crecimiento del glioblastoma multiforme recurrente. Este estudio se desarrolló sin ningún tipo de fármaco antineoplásico tradicional. El perfil de seguridad razonable de $\Delta 9$ -THC, junto con el gran potencial de este compuesto contra el cáncer, permitirá mejorar los ensayos futuros para emplear los cannabinoides en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer ⁽¹⁰⁴⁾.

A partir de estas consideraciones, podemos establecer algunas conclusiones: en primer lugar, los endocannabinoides han demostrado los mismos efectos de los cannabinoides de la planta, y muestran un perfil de seguridad razonable; por lo anterior, el SCE es un objetivo importante para el tratamiento de cáncer en un futuro próximo; en segundo lugar, los cannabinoides y los endocannabinoides presentan una acción más segura que los fármacos antineoplásicos tradicionales utilizados en la actualidad; tercero, aunque el problema más importante de los cannabinoides es su potencial psicoactivo, este es muy bajo y no conduce a dependencia.

Posibles criterios de crono-farmacología de los cannabinoides y de los endocannabinoides

Como ya se mencionó anteriormente, los endocannabinoides son producidos de acuerdo con los ritmos biológicos; la anandamida se produce sobre todo en la fase de reposo y 2-AG en la fase de actividad. Debido a que los cannabinoides y los endocannabinoides presentan una acción selectiva contra las células tumorales, podrían ser administrados en cualquier hora del día. Actualmente, sin embargo, se necesitan estudios para determinar la mejor hora del día para practicar el tratamiento antineoplásico. Sería importante, por ejemplo, estudiar si un tipo específico de cáncer altera la formación de los receptores cannabinoides, debido a que

la condición patológica puede modificar el comportamiento del organismo.

Los cannabinoides y los endocannabinoides como potenciales inductores de cáncer

Se han considerado los efectos antiproliferativos de los cannabinoides y los endocannabinoides a través de diferentes mecanismos. Sin embargo, algunos autores han informado que los cannabinoides pueden presentar efectos pro-proliferativos en diferentes líneas celulares de cáncer a dosis submicromolares ⁽¹⁰⁴⁾. Se llega a la acción antiproliferativa y proapoptótica de estos compuestos en el rango micromolar. Se ha informado que las dosis submicromolares de anandamida y ácido araquidónico libre, potenciaron el crecimiento de células hematopoyéticas y linfoides a través de la activación de MAPK independiente del receptor CB ⁽¹⁰⁴⁾. La acción inmunosupresora de los agonistas cannabinoides a través de la activación de los receptores CB2 en el sistema inmune tiene un riesgo cada vez mayor de crecimiento del tumor, debido a una disminución de la respuesta inmune antitumoral natural ⁽⁸³⁾.

Por lo tanto, los tumores cuyas células expresan bajos niveles de receptores CB2 son más propensos a la inmunosupresión y al crecimiento tumoral. Podemos concluir: el cáncer es una importante causa de muerte, investigadores en el mundo han encontrado que los cannabinoides o derivados o análogos de los endocannabinoides, poseen un potencial para el tratamiento del cáncer en un futuro, porque presentan una alta especificidad de acción sobre las células cancerosas. Sin embargo, el principal problema de los cannabinoides y los endocannabinoides es su potencial psicoactivo y su capacidad para activar algunas formas de cáncer; en cuanto a esta última consideración se ha establecido que puede ocurrir a dosis submicromolares.

Es importante estudiar más a fondo la sincronización entre la cronobiología de endo-

cannabinoides y los ritmos biológicos de la patología, para obtener un mejor esquema del tratamiento.

REFERENCIAS

1. Di Marzo V, Fontana A, Cadas H, Schinelli S, Cimino G, Schwartz JC, et al. Formation and inactivation of endogenous cannabinoid anandamide in central neurons. *Nature*. 1994;372(6507):686-691.
2. Pacher P, Bátkai S, Kunos G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy. *Pharmacol Rev*. 2006;58(3):389-462.
3. Munson AE, Harris LS, Friedman MA, Dewey WL, Carchman RA. Antineoplastic activity of cannabinoids. *J Nat Cancer Inst*. 1975;55(3):597-602.
4. Flygare J, Sander B. The endocannabinoid system in cancer. Potential therapeutic target. *Semin Cancer Biol*. 2008;18(3):176-189.
5. Burstein S, Salmonssen R. Acylamido analogs of endocannabinoids selectively inhibit cancer cell proliferation. *Bioorg Med Chem*. 2008;16(22):9644-9651.
6. Mayorga F, Cardenas R. Endocannabinoides: Una opción terapéutica para el tratamiento del cáncer. *Vitae (Medellin)*. 2009;16(2):259-267.
7. Vaughn LK1, Denning G, Stuhr KL, de Wit H, Hill MN, Hillard CJ. Endocannabinoid signalling: Has it got rhythm? *Br J Pharmacol*. 2010;160(3):530-543.
8. Bifulco M, Di Marzo V. Targeting the endocannabinoid system in cancer therapy: A call for further research. *Nat Med*. 2002;8(6):547-550.
9. Stravroskaya AA. Cellular mechanisms of multidrug resistance of tumor cells. *Biochemistry (Mosc)*. 2000;65(1):95-106.
10. Von Minckwitz G, Eidtmann H, Rezai M, Fasching PA, Tesch H, Eggemann H, et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for HER2- negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(4):299-309.
11. Haus E. Chronobiology in oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(1):3-5.
12. Sukumaran S, Almon RR, DuBois DC, Jusko WJ. Circadian rhythms in gene expression. Relationship to physiology, disease, drug disposition and drug action. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010;62(9-10):904-917.
13. Gaoni Y, Mechoulam R. The isolation and structure

- of delta-1-tetrahydrocannabinol and other neutral cannabinoids from hashish. *J Am Chem Soc.* 1971;93(1):217-224.
14. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, Young AC, Bonner TI. Structure of cannabinoid receptor as functional expression of the cloned cDNA. *Nature.* 1990;346(6284):561-564.
 15. Munro S1, Thomas KL, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor of Cannabinoids. *Nature.* 1993;365 (6441):61-65.
 16. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 1992;258 (5090):1946-1949.
 17. Mechoulam R, Ben-Shabat S, Hanus L, Ligumsky M, Kaminski NE, Schatz AR, et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to the cannabinoid receptors. *Biochem Pharmacol.* 1995;50(1):83-90.
 18. Ueda N, Wang J. Biology of endocannabinoid synthesis system. *Prostaglandins Other Lipids Mediat.* 2009;89(3-4):112-119.
 19. Di Marzo V, De Petrocellis L. Plant, synthetic and endogenous cannabinoids in medicine. *Annu Rev Med.* 2006;57:553-574.
 20. Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3(9):771-784.
 21. Pertwee R. *Cannabinoid Receptors.* Academic Press (Neuroscience Perspectives), London; 1995.
 22. Costanzi MI, Battaglia M, Populin R, Cestari V, Castellano C. Anandamide and memory in CD1 mice: Effects on immobilization stress and prior experience. *Neurobiol Learn Mem.* 2003;79(3):204-211.
 23. Howlett AC. Cannabinoid receptor in the brain. *Neurobiol Dis.* 1998;5(6 Pt B):405-416.
 24. Saghatelian A, Trauger SA, Want EJ, Hawkins EG, Siuzdak G, Cravatt BF. Assignment of endogenous substrates to enzymes by global metabolite profiling. *Biochemistry.* 2004; 43(45):14332-14339.
 25. Taylor AH, Amoako AA, Bambang K, Karasu T, Gebeh A, Lam PM, et al. Endocannabinoids and pregnancy. *Clin Chim Acta.* 2010;411(13-14):921-930.
 26. Chen J, Matias I, Dinh T, Lu T, Venezia S, Nieves A, et al. Finding of endocannabinoids in human eye tissues: Implications for glaucoma. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;330(4):1062-1067.
 27. McAllister SD, Glass M. CB(1) and CB(2) receptor-mediated signaling: A focus on endocannabinoids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2002;66(2-3):161-171.
 28. Egertova M, Cravatt BF, Elphick MR. Comparative analysis of fatty acid amide hydrolase and CB(1) cannabinoid receptor expression in the mouse brain: Evidence of a widespread role for fatty acid amide hydrolase in regulation of endocannabinoid signaling. *Neuroscience.* 2003;119(2):481-496.
 29. Bisogno T, Howell F, Williams G, Minassi A, Cascio MG, Ligresti A, et al. Cloning of the first sn1-DAG lipases points to the spatial and temporal regulation of endocannabinoid signaling in the brain. *J Cell Biol.* 2003;163(3):463-468.
 30. Fernández-Ruiz J1, Berrendero F, Hernández ML, Ramos JA. The endogenous cannabinoid system and brain development. *Trends Neurosci.* 2000;23(1):14-20.
 31. Williams EJ, Walsh FS, Doherty P. The FGF receptor uses the endocannabinoid signaling system to couple to an axonal growth response. *J Cell Biol.* 2003;160(4):481-486.
 32. Wilson RI1, Nicoll RA. Endocannabinoid signaling in the brain. *Science.* 2002;296(5568):678-682.
 33. Freund TF, Katona I, Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev.* 2003;83(3):1017-1066.
 34. Dinh TP, Carpenter D, Leslie FM, Freund TF, Katona I, Sensi SL, et al. Brain monoglyceride lipase participating in endocannabinoid inactivation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(16):10819-10824.
 35. Di Marzo V. The endocannabinoid system: Its general strategy of action, tools for its pharmacological manipulation and potential therapeutic exploitation. *Pharmacological Res.* 2009;60(2):77-84.
 36. Felder CC, Dickason-Chesterfield AK, Moore SA. Cannabinoids biology: The search for new therapeutic targets. *Mol Interv.* 2006;6(3):149-161.
 37. Labar G, Michaux C. Fatty acid amide hydrolase: From characterization to therapeutics. *Chem Biodivers.* 2007;4(8):1882-1902.
 38. Jhaveri MD, Richardson D, Chapman V. Endocannabinoid metabolism and uptake: Novel targets for neuropathic and inflammatory pain. *Br J Pharmacol.* 2007;152(5):624-632.
 39. Farrell E, Merkleer D. Biosynthesis, degradation and pharmacological importance of fatty acid amides. *Drug Discov Today.* 2008;13(13-14):558-568.

40. Wagner JA, Abesser M, Karcher J, Laser M, Kunos G. Coronary vasodilator effects of endogenous cannabinoids in vasopressin-precontracted un paced rat isolated hearts. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005;46(3):348-355.
41. Bonz A, Laser M, Küllmer S, Kniesch S, Babin-Ebell J, Popp V, et al. Cannabinoids acting on CB1 receptors decreases contractile performance in human atrial muscle. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;41(4):657-664.
42. Maslov LN, Lasukova OV, Krylatov AV, Uzhachenko RV, Pertwee R. Selective cannabinoid receptor agonist HU-210 decreases pump function of isolated perfused heart: Role of cAMP and cGMP. *Bull Exp Biol Med*. 2004;138(6):550-553.
43. Sterin-Borda L, Del Zar CF, Borda E. Differential CB1 and CB2 cannabinoid receptor-inotropic response of rat isolated atria: Endogenous signal transduction pathways. *Biochem Pharmacol*. 2005;69(12):1705-1713.
44. Niederhoffer N, Szabo B. Cannabinoids cause central sympathy excitation and bradycardia in rabbits. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000;294(2):707-713.
45. Pfitzer T, Niederhoffer N, Szabo B. Central effects of the cannabinoid receptor agonist WIN55212-2 on respiratory and cardiovascular regulation in anaesthetized rats. *Br J Pharmacol*. 2004;142:943-952.
46. Niederhoffer N, Schmid K, Szabo B. The peripheral sympathetic nervous system is the major target of cannabinoids in eliciting cardiovascular depression. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2003;367(5):434-443.
47. Wagner JA, Abesser M, Karcher J, Laser M, Kunos G. Coronary vasodilator effects of endogenous cannabinoids in vasopressin-precontracted un paced rat isolated hearts. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2005;46(3):348-355.
48. Pacher P, Bátkai S, Kunos G. Blood pressure regulation by endocannabinoids and their receptors. *Neuropharmacology*. 2005;48(8):1130-1138.
49. Pacher P, Bátkai S, Kunos G. Cardiovascular pharmacology of cannabinoids. *Handb Exp Pharmacol*. 2005;(168):599-625.
50. Wagner JA, Járkai Z, Bátkai S, Kunos G. Hemodynamic effects of cannabinoids: Coronary and cerebral vasodilation mediated by cannabinoid CB(1) receptors. *Eur J Pharmacol*. 2001;423(2-3):203-210.
51. Roth MD. Pharmacology: Marijuana and your heart. *Nature*. 2005;434(7034):708-709.
52. Steffens S, Veillard NR, Arnaud C, Pelli G, Burger F, Staub C, et al. Low dose oral cannabinoid therapy reduces progression of atherosclerosis in mice. *Nature*. 2005;434(7034):782-786.
53. Guindon J, Beaulieu P. Anti-hyperalgesic effects of local injections of anandamide, ibuprofen, rofecoxib and their combinations in a model of neuropathic pain. *Neuropharmacology*. 2006;50(7):814-823.
54. Guindon J, De Lean A, Beaulieu P. Local interactions between anandamide, an endocannabinoid, and ibuprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in acute and inflammatory pain. *Pain*. 2006;121(1-2):85-93.
55. Ibrahim MM, Rude ML, Stagg NJ, Mata HP, Lai J, Vanderah TW, et al. CB(2) cannabinoid receptor mediation of antinociception. *Pain*. 2006;122(1-2):36-42.
56. Williams IJ, Edwards S, Rubo A, Haller VL, Stevens DL, Welch SP. Time course of the enhancement and restoration of the analgesic efficacy of codeine and morphine by delta (9)-tetrahydrocannabinol. *Eur J Pharmacol*. 2006;539(1-2):57-63.
57. Guindon J, Honman A. The endocannabinoid system and pain. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2009;8(6):403-421.
58. Ottani A, Leone S, Sandrini M, Ferrari A, Bertolini A. The analgesic activity of paracetamol is prevented by the blockade of cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol*. 2006;531(1-3):280-281.
59. Glass M. The role of cannabinoids in neurodegenerative diseases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2001;25(4):743-765.
60. Drysdale AJ, Platt B. Cannabinoids: Mechanisms and therapeutic applications in the CNS. *Curr Med Chem*. 2003;10(24):2719-2732.
61. Ramos JA, Gonzalez S, Sagredo O, Gomez-Ruiz M, Fernandez-Ruiz J. Therapeutic potential of the endocannabinoid system in the brain. *Mini Rev Med Chem*. 2005;5(7):609-617.
62. Sinor AD, Irvin SM, Greenberg DA. Endocannabinoids protect cerebral cortical neurons from in vitro ischemia in rats. *Neurosci Lett*. 2000;278(3):157-160.
63. Mechoulam R, Hanus L. A historical overview of chemical research on cannabinoids. *Chem Phys Lipids*. 2000;108(1-2):1-13.
64. Achiron A, Miron S, Lavie V, Margalit R, Biegon A. Dexanabinol (HU-211) effect on experimental

- autoimmune encephalomyelitis: Implications for the treatment of acute relapses of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2000;102(1):26-31.
65. Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Huffman JW, et al. Cannabinoids control spasticity and tremor in a multiple sclerosis model. *Nature.* 2000;404(6773):84-87.
 66. Moldrich G, Wenger T. Localization of the CB1 cannabinoid receptor in the rat brain: An immunohistochemical study. *Peptides.* 2000;21(11):1735-1742.
 67. Howlett AC, Barth F, Bonner TI, Cabral G, Casellas P, Devane WA, et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev.* 2002;54(2):161-202.
 68. Di Marzo V, Hill MP, Bisogno T, Crossman AR, Brotchie JM. Enhanced levels of endogenous cannabinoids in the globus pallidus are associated with a reduction in the movement in an animal model of Parkinson's disease. *FASEB J.* 2000;14(10):1432-1438.
 69. Gonzalez S, Scorticati C, García-Arencibia M, de Miguel R, Ramos JA, Fernández-Ruiz J. Effects of rimonabant, a selective cannabinoid CB1 receptor antagonist, in a rat model of Parkinson's disease. *Brain Res.* 2006;1073-1074:209-219.
 70. De Lago E, de Miguel R, Lastres-Becker I, Ramos JA, Fernández-Ruiz J. Involvement of vanilloid-like receptors in the effects of anandamide on motor behavior and nigrostriatal dopaminergic activity: In vivo and in vitro evidence. *Brain Res.* 2004;1007(1-2):152-159.
 71. Vaughn LK1, Denning G, Stuhr KL, de Wit H, Hill MN, Hillard CJ. Endocannabinoid signalling: Has it got rhythm? *Br J Pharmacol.* 2010;160(3):530-543.
 72. Valenti M, Vigano D, Casico MG, Rubino T, Steardo L, Parolaro D, et al. Differential diurnal variations of anandamide and 2-arachidonoyl-glycerol levels in rat brain. *Cell Mol Life Sci.* 2004;61(7-8):945-950.
 73. Murillo-Rodríguez E, Desarnaud F, Prospero-García O. Diurnal variation of arachidonylethanolamine, palmitoylethanolamide and oleoylethanolamide in the brain of the rat. *Life Sci.* 2006;79(1):30-37.
 74. Rueda-Orozco PE, Soria-Gomez E, Montes-Rodríguez CJ, Martínez-Vargas M, Galicia O, Navarro L, Prospero-García O. A potential function of endocannabinoids in the selection of a navigation strategy by rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2008;198(4):565-576.
 75. Martínez-Vargas M, Murillo-Rodríguez E, González-Rivera R, Landa A, Méndez-Díaz M, Prospero-García O, et al. Sleep modulates cannabinoid receptor 1 expression in the pons of rats. *Neuroscience.* 2003;117(1):197-201.
 76. Murillo-Rodríguez E, Millán-Aldaco D, Di Marzo V, Drucker-Colín R. The anandamide membrane transporter inhibitor, VDM-11 modulates sleep and c-Fos expression in the rat brain. *Neuroscience.* 2008;157(1):1-11.
 77. Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, Ravina J, Rosa MC, Galve-Roperh I, et al. A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer.* 2006;95(2):197-203.
 78. Marcu JP1, Christian RT, Lau D, Zielinski AJ, Horowitz MP, Lee J, et al. Cannabidiol enhances the inhibitory effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on human glioblastoma cell proliferation and survival. *Mol Cancer Ther.* 2010;9(1):180-189.
 79. Ligresti A, Bisogno T, Matias I, De Petrocellis L, Cascio MG, Cosenza V, et al. Possible endocannabinoid control of colorectal cancer growth. *Gastroenterology.* 2003;125(3):677-687.
 80. Schmid PC, Wold LE, Krebsbach RJ, Berdyshev EV, Schmid HH. Anandamide and other N-acyl ethanolamines in human tumors. *Lipids.* 2002;37(9):907-912.
 81. Sánchez C, De Ceballos ML, Gómez del Pulgar T, Rueda D, Corbacho C, Velasco G, et al. Inhibition of glioma growth in vivo by selective activation of the CB2 cannabinoid receptor. *Cancer Res.* 2001;61(15):5784-5789.
 82. Pisanti S, Bifulco M. Endocannabinoid system modulation in cancer biology and therapy. *Pharmacol Res.* 2009;60(2):107-116.
 83. Bifulco M, Laezza C, Pisanti S, Gazerro P. Cannabinoids and cancer: Pros and cons of antitumor strategy. *Br J Pharmacol.* 2006;148(2):123-135.
 84. Portella G, Laezza C, Laccetti P, De Petrocellis M, Di Marzo V, Bifulco M. Inhibitory effects of cannabinoid CB1 receptor stimulation on tumor growth and metastatic spreading: Actions of signals involved in angiogenesis and metastasis. *FASEB J.* 2003;17(12):1771-1773.
 85. Casanova ML, Blázquez C, Martínez-Palacio J, Villanueva C, Fernández-Acenero MJ, Huffman JW, et al. Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis in vivo by activation of cannabinoid receptors. *J Clin Invest.* 2003;111(1):43-50.

86. Mimeault M, Pommery N, Watzet N, Bailly C, Hénichart JP. Antiproliferation and apoptotic effects of anandamide in human prostatic cancer cell lines: Implication of epidermal growth factor receptor down-regulation and ceramide production. *Prostate*. 2003;56(1):1-12.
87. Melck D, Rueda D, Galve-Roperth I, De Petrocellis L, Guzmán M, Di Marzo V. Involvement of the cAMP/protein kinase. A pathway and of mitogen-activated protein kinase in the anti-proliferative effects of anandamide in human breast cancer cells. *FEBS Lett*. 1999;463(3):235-240.
88. Melck D, De Petrocellis L, Orlando P, Bisogno T, Bifulco M, Laezza C, et al. Suppression of nerve growth factor trk receptor and prolactin receptors by endocannabinoids leads to inhibition of human breast and prostate cancer cell proliferation. *Endocrinology*. 2000;141(1):118-126.
89. Nithipatikom K1, Endsley MP, Isbell MA, Falck JR, Iwamoto Y, Hillard CJ, et al. 2-Arachidonoylglycerol: A novel inhibitor of androgen-independent prostate cancer invasion. *Cancer Res*. 2004;64(24):8826-8830.
90. Sarfaraz S, Afaq F, Adhami VM, Mukhtar H. Cannabinoid receptor as a novel target for the treatment of prostate cancer. *Cancer Res*. 2005;65(5):1635-1641.
91. Laezza C, Pisanti S, Crescenzi E, Bifulco M. Anandamide inhibits Cdk2 and activates Chk1 leading to cell cycle arrest in human breast cancer cells. *FEBS Lett*. 2006;580(26): 6076-6082.
92. Gómez del Pulgar T, Velasco G, Sánchez C, Haro A, Guzmán M. De novo-synthesized ceramide is involved in cannabinoid-induced apoptosis. *Biochem J*. 2002;363(Pt 1):183-188.
93. Ellert-Miklaszewska A, Kaminska B, Bonarska L. Cannabinoids down regulate PI3K/Akt and Erk signaling pathways and activate proapoptotic function of Bad protein. *Cell Signal*. 2005;17(1):25-37.
94. Jia W, Hedge VL, Singh NP, Sisco D, Grant S, Nagarkatti M, et al. Delta9-tetrahydrocannabinol-induced apoptosis in Jukart leukemia T cells is regulated by translocation of Bad to mitochondria. *Mol Cancer Res*. 2006;4(8):549-562.
95. Guzmán M. Cannabinoids: Potential anticancer agents. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(10):745-755.
96. Gomez Del Pulgar T, De Ceballos ML, Guzman M, Velasco G. Cannabinoids protect astrocytes from ceramide-induced apoptosis through the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway. *J Biol Chem*. 2002;277(39):36527-36533.
97. Molina-Holgado EI, Vela JM, Arévalo-Martín A, Almazán G, Molina-Holgado F, Borrell J, et al. Cannabinoids promote oligodendrocyte progenitor survival: Involvement of cannabinoid receptors and phosphatidylinositol-3 kinase/Akt signaling. *J Neurosci*. 2002;22(22):9742-9753.
98. Galve-Roperth I, Sánchez C, Cortés ML, Gómez del Pulgar T, Izquierdo M, Guzmán M. Anti-tumoral action of cannabinoids: Involvement of sustained ceramide accumulation and extracellular signal-regulated kinase activation. *Nature Med*. 2000;6(3):313-319.
99. Maldonado R, Rodríguez de Fonseca F. Cannabinoid addiction: Behavioral models and neural correlates. *J Neurosci*. 2002;22(9):3326-3331.
100. Calhoun SR, Galloway GP, Smith DE. Abuse potential of dronabinol (Marinol). *J Psychoactive Drugs*. 1998;30(2):187-196.
101. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin. Pharmacokinet*. 2003;42(4):327-360.
102. Adams IB, Martin BR. Cannabis: Pharmacology and toxicology in animals and humans. *Addiction*. 1996;91(11):1585-1614.
103. Hart S, Fischer OM, Ullrich A. Cannabinoids induce cancer cell proliferation via tumor necrosis factor converting enzyme (TACE/ADAM17) mediated transactivation of the epidermal growth factor receptor. *Cancer Res*. 2004;64(6):1943-1950.
104. Derocq JM, Bouaboula M, Marchand J, Rinaldi-Carmona M, Ségui M, Casellas P. The endogenous cannabinoid anandamide is a lipid messenger activating cell growth via cannabinoid receptor-independent pathway in hematopoietic cell lines. *FEBS Lett*. 1998; 425(3):419-425.

FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS EN EL CÁNCER DE MAMA CON SOBRE-EXPRESIÓN DEL HER-2/NEU

MARÍA ANTONIETA RODRÍGUEZ GUERRA, JULIO CÉSAR LACRUZ U, MORAIMA MÁRQUEZ S, FRANCISCO LÓPEZ, RAFAEL BORGES, JESÚS RAFAEL DELGADO M.

INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES. MÉRIDA, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: El cáncer de mama es la primera causa de muerte por enfermedad maligna en el mundo y el segundo en frecuencia en Venezuela. Se han identificado factores pronósticos que están implicados en la supervivencia global y factores predictivos asociados a la probabilidad de respuesta a un tratamiento. **MÉTODO:** Estudio descriptivo, serie clínica retrospectiva no concurrente. **RESULTADOS:** 75,7 % proceden del Estado Mérida; mediana de edad 53,5 años. El diagnóstico de cáncer de mama es más frecuente en los grupos etarios 46-50 años y 51-55 años (15,37 % y 15,86 % respectivamente). Se le realizó inmunohistoquímica al 62,2 % de los casos. 21,1 % reportó sobre-expresión del HER2/neu. 56 casos corresponden a HER2/neu +3; con predominio en las mujeres de 46 a 50 años. 62,5 % con estado posmenopáusico. Estado ganglionar más frecuente "N0" 39,2% y "N1" 30,3 %. Tamaño tumoral "T2" 35,7 %, "T3" y "T4" 19,6 % respectivamente. 62,5 % reportan receptores hormonales negativos. Tipo histológico más frecuente carcinoma ductal infiltrante 93 %. El 60,7 % tiene grado histológico G2. 50 % recibieron neoadyuvancia + cirugía + adyuvancia. Se observó 92 % de supervivencia al año del tratamiento y 83,2 % a los dos años. **CONCLUSIÓN:** Los factores pronósticos y predictivos son comparables a los estudios internacionales; mientras que la supervivencia es mayor a los dos años.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, HER2/neu, factores, pronósticos, predictivos.

SUMMARY

OBJECTIVE: The breast cancer is the leading cause of death from malignant disease in the world and the second most common in our country Venezuela. The prognostic factors have been identified which are involved in the global survival and associated predictors likelihood of response to a treatment. **METHODS:** We present a descriptive non concurrent retrospective clinical series. **RESULTS:** The 75.7% were from Mérida State. Median age was 53.5 years old. The diagnosis of breast cancer is more common in the age groups 46 to 50 years and 51 to 55 years (15.37 % and 15.86 % respectively). Immunohistochemistry was performed in 62.2 % of cases. 21.1 % reported over-expression of HER2/neu. 56 cases are HER2/neu +3, with predominance in women of 46-50 years. 62.5 % with postmenopausal status. The most frequent lymph node status were "N0" 39.2 % and "N1" 30.3 %. Tumor size "T2" 35.7 %, "T3" and "T4" 19.6 % respectively. 62.5 % reported hormone receptor (ER / PR)-negative. The most frequent histological type was infiltrating ductal carcinoma 93 %. 60.7 % had histological grade G2. 50 % received neoadjuvant + surgery + adjuvant. There was 92 % survival one year after treatment and 83.2 % at two years. **CONCLUSION:** Prognostic and predictive factors are comparable to international studies, while survival is longer than two years.

KEY WORDS: Breast, cancer, HER-2/neu, prognostic, predictive, factors.

Recibido: 22/03/2014 Revisado: 18/04/2014

Aceptado para publicación: 12/06/2014

Correspondencia: Dra. María Antonieta Rodríguez Guerra. Av. 16 de Septiembre Instituto Autónomo

Hospital Universitario de los Andes. Mérida. Tel: (0274) 2639304 -263859504166864.99- 04249121892. E-mail: antonieta239@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la enfermedad maligna más común en mujeres a nivel mundial; es la primera causa de muerte en países desarrollados ^(1,2). En Venezuela es la primera en frecuencia, provocando el 20 % de las muertes por cáncer ⁽³⁾. Presenta una incidencia de 42,5 por 100 000 habitantes, con una tasa de mortalidad de 13,7 por 100 000 habitantes. Para el año 2008, se diagnosticaron 3 549 casos nuevos y 1 449 muertes registradas según el anuario epidemiológico de morbilidad del Registro Central de Cáncer del Programa de Oncología del Ministerio del Poder Popular para La Salud (MPPS) ⁽⁴⁾.

El cáncer de mama en países desarrollados se incrementa paulatinamente, sin embargo, la muerte por su causa ha disminuido, lo cual se atribuye al diagnóstico temprano o al incremento de la supervivencia resultante del uso de la terapia adyuvante ⁽³⁾. En países en vías de desarrollo el cáncer de mama representa un problema sanitario, con aumento en las tasas de incidencia y mortalidad, que refleja ausencia de prevención, un mínimo control de los cánceres tempranos y por ende una alta proporción de cánceres diagnosticados en estadios avanzados ⁽⁴⁾. Los factores pronósticos en el cáncer de mama se asocian con metástasis temprana y con el potencial de crecimiento del tumor; que incluye el tamaño tumoral, el tipo histológico, grado histológico, infiltración y estado ganglionar. Los factores predictivos se asocian con la sensibilidad relativa o resistencia a terapias específicas, y con la amplificación del oncogén HER2/neu ⁽⁵⁾. Se estima que 20 % a 30 % de los cánceres de mama sobre expresan esta proteína ^(5,6).

Para el Estado Mérida los datos disponibles más recientes derivan de la base de datos de la Coordinación Regional de Oncología del estado Mérida (Corpo-Salud), y corresponden al año 2011. Dichos datos nos muestran, una tasa de morbilidad por esta patología, ocupa

el 1er lugar con un 12,7 x 100 000 habitantes, seguido del cáncer de cérvix con un 11,82 %. La tasa de mortalidad para el mismo año, el cáncer de mama ocupaba el 1er lugar con una tasa de 11,5 %. El grupo de edad más afectada fue entre 45 a 64 años ⁽⁶⁾.

La clasificación del cáncer de mama ha evolucionado desde la antigüedad, cuando se fundamentaba en el examen físico y la terapia se decidía en base a la clínica, morfología, compromiso axilar y tamaño tumoral. El *College of American Pathologist (CAP)* y *American Joint Committee for Cancer Staging (AJCC)* ^(7,8), presentan la estadificación convencional basados en el sistema TNM, esta clasificación histológica del cáncer de mama sigue siendo importante, pero desde finales del siglo pasado, la biología molecular nos permite tener una nueva perspectiva que lleve a un abordaje terapéutico diferente, permitiendo comprender mejor el pronóstico clínico y predecir la respuesta a los tratamientos sistémicos. Todos estos factores han sido extensamente validados ⁽⁹⁾.

La clasificación molecular es utilizada como factor predictivo de los diferentes tratamientos, lo cual no significa que la clasificación histopatológica TNM, pierda vigencia, pues continúa estableciendo la conducta dentro de la patología ⁽¹⁰⁾.

La inmunohistoquímica (IHQ), es un estudio histopatológico fundamentado en inmunotinción que genera la formación del complejo antígeno-anticuerpo ⁽¹¹⁾. Este método determina varios subtipos de cáncer de mama, que se diferencian en su patrón de expresión genética ⁽¹⁰⁾. El uso de IHQ, ejerce un impacto sobre el pronóstico, tratamiento y supervivencia de las pacientes con patología mamaria maligna por ofrecer una visión del riesgo y la terapéutica a seguir ^(10,11).

La clasificación molecular del cáncer de mama, basado en la tecnología de microarray de ADN de perfiles de carcinoma de mama invasivo ha identificado cuatro (4) subtipos de cáncer de mama morfológicamente similares

(luminal A, luminal B, sobre-expresión de HER2, y basal-like), con claras diferencias en pronóstico y respuesta al tratamiento. Esto es un vívido ejemplo de la heterogeneidad del cáncer de mama ^(12,13).

Los tumores que presentan sobre-expresión son más agresivos, tienen un crecimiento más rápido, una mayor probabilidad de recurrencias posterior a tratamiento y pueden responder de manera diferente a las terapias habituales, por lo que generalmente los pacientes tienen un pobre pronóstico ⁽¹⁴⁾. El oncogén HER2/neu es un determinante biológico predictivo esencial en el cáncer de mama por su papel como diana terapéutica del trastuzumab, anticuerpo humanizado anti HER2, que se emplea en estadios avanzados de la enfermedad con respuestas clínicas significativas ⁽¹⁵⁾.

Una vez establecido el diagnóstico de cáncer de mama, los factores pronósticos y predictivos ayudarán en la toma de decisiones sobre el manejo y tratamiento de la enfermedad.

Un factor pronóstico aporta información sobre la evolución clínica de la enfermedad en el momento del diagnóstico independientemente del tratamiento aplicado. Se puede definir como cualquier medida que se correlaciona de manera independiente con el período libre de enfermedad o supervivencia global en ausencia de tratamiento y que se puede correlacionar con la historia natural de la enfermedad. A pesar de que estos factores han sido ampliamente estudiados, la evolución del cáncer de mama es, con frecuencia, impredecible, y admite un gran número de posibilidades. De esta manera, los marcadores pronósticos nos sirven para conocer la enfermedad, predecir la evolución de la misma, definir grupos de riesgo, orientar los tratamientos y planificar las estrategias terapéuticas informando adecuadamente al paciente. Un factor predictivo en cambio, aporta información relacionada con la probabilidad de respuesta a un tratamiento determinado, son variables relacionadas en distinta medida con

las dianas terapéuticas. Hay factores como la expresión del oncogén HER2/neu que son tanto factores pronósticos como predictivos de respuesta al tratamiento con trastuzumab, pero no necesariamente los factores pronósticos de supervivencia han de ser también predictivos ni viceversa ^(16,17).

Receptores hormonales

La presencia de receptores de estrógeno o de progesterona es favorable para la supervivencia a los 5 años en comparación con pacientes en el mismo estadio pero con tumores con receptores hormonales negativos. Esta diferencia a los 10 años es menos evidente. Sin embargo, los receptores de estrógenos en el cáncer de mama se han utilizado principalmente para predecir la respuesta de este tumor a la terapia endocrina, por lo que se considera el factor de valor predictivo más importante y útil en la actualidad. Se estima para todos los cáncer de mama esporádicos una frecuencia de expresión de receptores estrogénicos entre 70 %-85 % y de 56 % para los receptores de progesterona ⁽¹⁸⁾.

Sobre-expresión HER2 Neu

El gen HER2Neu, también conocido como c-ErbB-2, se encuentra localizado en el cromosoma 17, en la posición 17q21, que codifica para una glicoproteína transmembrana de 185kDa, con actividad intrínseca tirosina quinasa. Es un miembro de la familia de los receptores del factor de crecimiento epidermal, EGFR O ErbB. Esta familia de proteínas consiste en cuatro grupos de receptores relacionados: ErbB (Her-1), ErbB-2 (HER2/neu) que es el más importante, ErbB3 (HER-3) y ErbB-4 (HER-4) cada uno con afinidad por ligandos de activación específicos. Esta familia de receptores se encuentra localizada en la membrana plasmática celular y está involucrada en la división y proliferación celular, básicamente en la comunicación célula-célula y célula-estroma, proceso conocido como transducción de señal, en el cual factores

de crecimiento externo o ligandos afectan la transcripción de varios genes por fosforilación o desfosforilación^(18,19).

Los receptores de la familia ErbB son activados por dimerización, con la cual produce una activación de la función tirosina-quinasa de la porción intracelular del receptor; dando inicio a la cascada de señales de transducción intracelulares, estimuladoras de la actividad mitogénica como Ras/Raf/MEK/MAPK. Estas proteínas regulan la proliferación, diferenciación, supervivencia celular y angiogénesis. La estimulación constitutiva de estas vías por medio de mecanismos autocrinos o de otros mecanismos se asocia con varios tipos de cáncer en la especie humana, en donde se induce la proliferación celular, la resistencia a radioterapia y quimioterapia, provocando fenómenos anti-apoptóticos, de angiogénesis y los fenómenos de invasión y metástasis^(16,17). El gen HER2/neu está amplificado a bajos niveles en muchos tejidos normales, incluyendo el tejido mamario sano, y se cree que regula el crecimiento, la diferenciación y la muerte celular. La sobreexpresión de la proteína HER2/neu es el resultado de anomalías en la amplificación del gen HER2/neu (incrementando su número de copias), en el 90 % a 95 % de los casos⁽¹⁷⁾. La amplificación del oncogén HER2neu determina que cada copia del gen puede ser transcrita y traducida llevando a una sobreproducción de ARNm y de la proteína correspondiente. La sobre-expresión del oncogén en el tejido tumoral mamario es positiva en el 25 % -30 % de los casos⁽¹⁸⁾.

Los cánceres de mama con sobre-expresión del HER2Neu suelen tener un fenotipo de tumor agresivo y unas características histológicas particulares como son alto grado nuclear, actividad mitótica aumentada y ausencia de receptores hormonales. Se aprecia un aumento en el número de recaídas y disminución en el tiempo de supervivencia. Se considera la sobre-expresión del HER2Neu como un marcador de

mal pronóstico y de factor predictivo como diana terapéutica, válida para el tratamiento de esta enfermedad⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Métodos moleculares para la identificación de HER2/neu en el cáncer de mama

Existe un gran número de métodos disponibles para la detección y medición de la expresión de HER2/neu; unos se basan en la sobre-expresión de la proteína con el uso de la IHQ y otros evalúan la amplificación del gen con diferentes técnicas como son: FISH, CISH y PCR en tiempo real, existiendo la posibilidad de usar la técnica ELISA para medir el antígeno en el suero^(17,18). Sin embargo, en nuestra revisión solo nos dedicaremos a explicar los dos primeros

IHQ

La IHQ es una técnica semi-cuantitativa usada para la cuantificación de la expresión de proteínas; revela diferentes epítopes de la proteína presentes en la superficie de la célula. Detecta el receptor HER2/neu sobre la membrana celular por medio de anticuerpos que se unen al receptor HER2/neu. Este receptor es el blanco al cual se une el anticuerpo monoclonal, y por lo tanto, la sobre-expresión de esta proteína debe predecir la respuesta a este agente. Son varios los anticuerpos antiHER2/neu disponibles comercialmente, las cuales tienen distintas sensibilidades y especificidades; los más usados son los anticuerpos policlonales R60 y A0485 (Dako, usado solo o como parte del HercepTest). La interpretación de los resultados de IHQ se basa en la valoración de la intensidad de la coloración de las membranas celulares y el porcentaje de células tumorales positivas. Los resultados se reportan en una escala de 0 a 3. Los puntajes 0 y 3 tienen mejor concordancia; caso contrario con los niveles intermedios 1 y 2. El laboratorio del IHQ debería realizar su validación interna de tu técnica y comparar los resultados con hibridación fluorescente *in situ* (FISH). Con el cual la concordancia para los casos leídos como

+1 debe ser del 95 % (ausencia de amplificación). Debido a que los estudios han demostrado que entre un 15 % y 25 % de los casos leídos como +2 tienen amplificación del gen; todos los casos +2 por protocolo deberían ser sometidos a FISH ^(18,19).

FISH

FISH es un método molecular citogenético que permite cuantificar el número de copias de un gen; útil en la investigación de anomalías en genes y cromosomas, incluyendo translocaciones, deleciones y reordenamientos celulares. FISH se considera el estándar de oro para evaluar sobre-expresión del HER2/neu debido a que los estudios del uso del trastuzumab muestran que la predicción de respuesta al tratamiento es superior usando FISH. La sensibilidad y especificidad es del 98 % y 100 % respectivamente. El algoritmo recomendado para la evaluación del HER2/neu es el siguiente: tamizaje inicial con prueba de IHQ. Todas las pacientes con un puntaje de +2 deben confirmarse por FISH debido a la alta tasa de falsos positivos. Las pacientes con puntaje +3 por IHQ y los +2 que tienen amplificación por FISH se consideran elegibles para el tratamiento con el anticuerpo monoclonal. Las pacientes con puntaje 0 o 1+ y los 2+ que no amplifican con FISH no se consideran elegibles para el tratamiento ⁽¹⁹⁾.

Anticuerpos monoclonales: trastuzumab

El anticuerpo monoclonal más estudiado en el tratamiento del cáncer de mama es el trastuzumab. Se conoce que inhibe al menos tres importantes vías de regulación de crecimiento tumoral. Altera la interacción de HER2 con otros miembros de la familia EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*). Modula la inmunidad del hospedero, activando las células natural killer involucradas en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos aparentemente implicada en la regresión tumoral. Reduce la micro-vasculatura tumoral e in vitro, reduce

la migración de células endoteliales (proceso importante en la angiogénesis) ⁽²⁰⁾.

Inicialmente la indicación de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor de membrana HER2/neu (trastuzumab) en pacientes con cáncer de mama se limitaba a las pacientes en estadio IV. Diferentes estudios han comprobado que las pacientes metastásicas y con sobre-expresión de HER2 tratadas con trastuzumab presentaron más respuestas, más duración de la misma, mejor tiempo hasta la progresión y mejor calidad de vida. Sin embargo, recientemente cuatro grandes estudios (NSABP B-31226, NCCTG N9831, HERA230 y BCIRG 006263) han investigado la eficacia y la seguridad de uno a dos años de trastuzumab dado en combinación con o después de la quimioterapia adyuvante estándar. Los estudios demostraron que un año de trastuzumab más quimioterapia adyuvante mejora significativamente la supervivencia libre de enfermedad entre 33 %-52 % y la supervivencia global entre un 34 % y 41 % y que la reducción del riesgo relativo es independiente del tamaño tumoral, el estado ganglionar o los receptores hormonales, dando como resultado la rápida incorporación del trastuzumab en el tratamiento adyuvante estándar de mujeres con carcinomas mamarios HER2 positivos ⁽²¹⁻²³⁾.

Quimioterapia

Los datos del metanálisis del *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group* (EBCTCG) muestran que el beneficio de la quimioterapia adyuvante está presente en todos los subgrupos de pacientes con carcinoma invasivo no metastásico (o enfermedad locoregional) variando en términos absolutos dependiendo del pronóstico basal. Múltiples análisis retrospectivos han sugerido que la sobre-expresión de HER2 está asociada con un beneficio relativo de esquemas de quimioterapia basados en antraciclinas. Quimioterapia con taxanos puede ser especialmente importante en tumores con receptores estrogénicos negativos o con sobre-

expresión de HER2⁽²³⁾.

Objetivo general

- A. Identificar los factores pronósticos y predictivos de las pacientes con cáncer de mama con sobre-expresión del HER2/Neu en el Hospital Universitario de Los Andes, período enero de 2006- julio de 2012.
- B. Estudiar la supervivencia en pacientes con cáncer de mama que sobre expresen el oncogén Her-2/neu, atendidas en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA), desde enero 2006 hasta julio 2012. Todas las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, se trataron de acuerdo a los protocolos de su estadiaje clínico.

Objetivos específicos

1. Conocer las características socio-demográficas del cáncer de mama en las pacientes que consultan al Hospital Universitario de Los Andes, período 2006-julio 2012.
2. Describir los resultados de IHQ de las pacientes con cáncer de mama que sobre-expresan el oncogén HER2/neu.
3. Identificar los factores pronósticos de las pacientes con cáncer de mama con sobre-expresión del oncogén HER2/neu.
4. Identificar los factores predictivos en las pacientes con cáncer de mama con sobre-expresión de HER2/neu.
5. Conocer la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama con sobre-expresión de HER2/neu.

MÉTODO

Tipo de estudio: descriptivo. Serie clínica: retrospectiva no concurrente. Sitio de investigación: Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. La población

está constituida por 605 pacientes con cáncer de mama que acudieron al Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes en el período enero 2006 a julio 2012. Se realizó un muestreo intencional de aquellos casos que reportaron por IHQ sobre-expresión del oncogén her-2/neu, obteniéndose una muestra de 56 pacientes.

Protocolo de seguimiento oncológico

• Visita médica:

1. Primeros dos años, cada tres (3) meses
2. Entre segundo al quinto año, cada seis (6) meses
3. Mayor de cinco años, cada doce (12) meses

• Estudios:

A. Imaginología:

1. Gammagrafía ósea, cada 12 meses
2. Rayos X tórax, cada 6 meses
3. Mamografía, cada 6 meses
4. TAC (Cabeza-tórax-abdomen), cada 6 meses o SOS.
5. Ecograma Doppler mamario, cada vez que acude a la consulta.
6. Ecograma abdómino-pélvico, cada vez que acude a la consulta.

B. Laboratorio

1. Hematología completa, cada vez que acude a la consulta.
 2. Perfil renal completo, cada vez que acude a la consulta.
 3. Perfil hepático completo, cada vez que acude a la consulta.
 4. Marcadores tumorales (CEA, Ca153), cada vez que acude a la consulta.
- La sospecha de recidiva de la enfermedad se confirma con estudio histopatológico bien sea óseo o partes blandas y discutida en comité oncológico del IAHULA.
 - El estudio de IHQ se realizó extra hospitalariamente, la institución no cuenta con este tipo

de estudio, por lo que se acudió al medio privado fuera del Estado Mérida.

Criterios de inclusión

Pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, con estudio de IHQ que sobre exprese el oncogén Her-2/neu, independientemente del estadio, desde enero 2006 hasta julio 2012

Criterios de exclusión

1. Pacientes con patología mamaria sin diagnóstico histopatológico.
2. Pacientes con lesiones pre-malignas o malignas de otra índole.
3. Pacientes embarazadas con cáncer de mama.
4. Pacientes que se nieguen a participar en el estudio o sus familiares.

Tamaño de la muestra

Todas las pacientes que presentaron cáncer de mama, acorde con los criterios de inclusión y exclusión atendidas en el IAHULA, desde enero 2006 hasta julio 2012.

VARIABLES DE ESTUDIO

1. Variables independientes: pacientes con cáncer de mama con Her-2/neu.
2. Variables dependientes: supervivencia.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas fueron descritas, usando las medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y medidas de dispersión (desviación estándar), se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. El análisis de significación estadística se realizó por el Test de Chi cuadrado con una P menor o igual a 0,05. Se usó la t de Student para la comparación de medidas de las variables numéricas. Luego se realizó el análisis de supervivencia por el método de Kaplan- Meier.

RESULTADOS

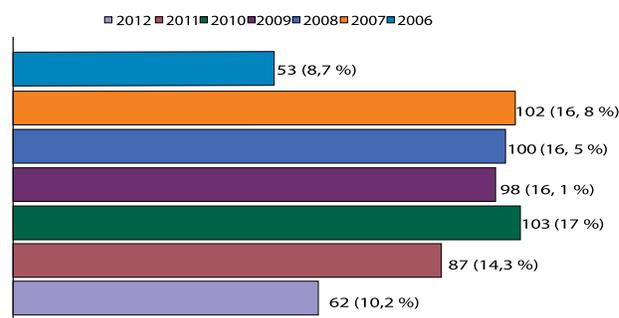


Figura 1. Distribución por año de ingreso de pacientes

El número de pacientes con cáncer de mama que consultan al IAHULA ha mantenido un crecimiento constante a excepción hecha de los años 2008, y 2012, en este último las baja fue considerable; que se atribuye a que solo se tomó en cuenta la primera mitad del año.

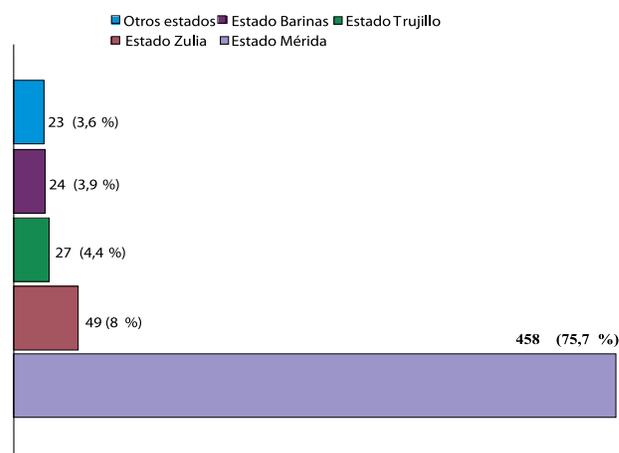


Figura 2. Distribución por procedencia de estados del país

Se agruparon las pacientes por estados geográficos de referencia, en donde podemos apreciar que el 75,7 % de la población que consulta al IAHULA proviene del Estado Mérida.

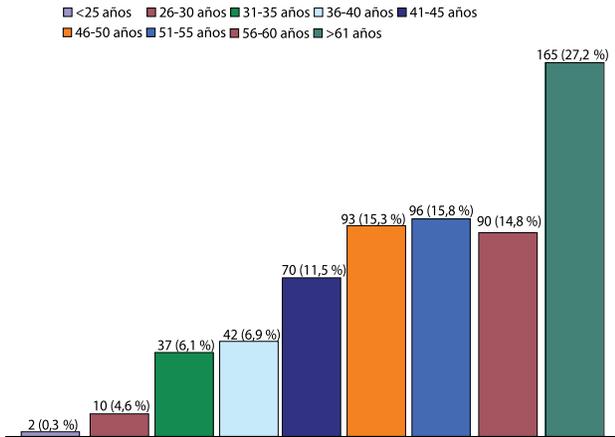


Figura 3. Distribución por grupo etario.

La mediana de edad de las pacientes es 53,5 años. Podemos apreciar como hay un incremento progresivo del cáncer de mama a medida que avanza la edad. Siendo los grupos etarios de 46 a 50 años y 51 a 55 años en los que con mayor frecuencia se realiza diagnóstico de cáncer de mama con 15,37 % y 15,86 % respectivamente.

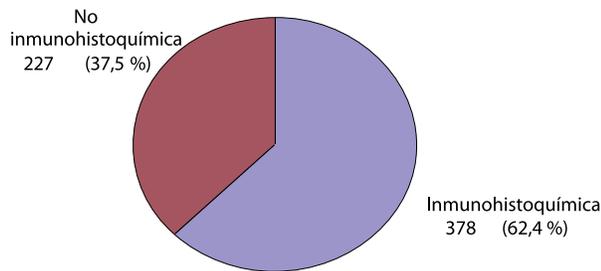


Figura 4. Pacientes con cáncer de mama que con reporte de IHQ.

Podemos observar que el 62,2% de la población posee el estudio de inmunohistoquímica.

El 78,83 % de las pacientes no sobre-expresan el oncogén (276 pacientes HER2neu 0 y 22 pacientes HER2neu +1). El 21,15 % de las pacientes expresan débil y fuertemente el oncogén HER2/neu. De las 56 pacientes HER2/neu +++ 12 pacientes fueron incluidas en este grupo porque su diagnóstico se confirmó por prueba de Fisher.

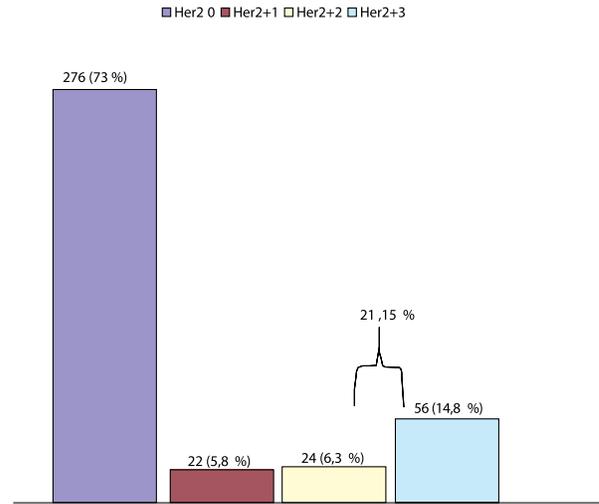


Figura 5. Distribución por grupo reporte de IHQ.

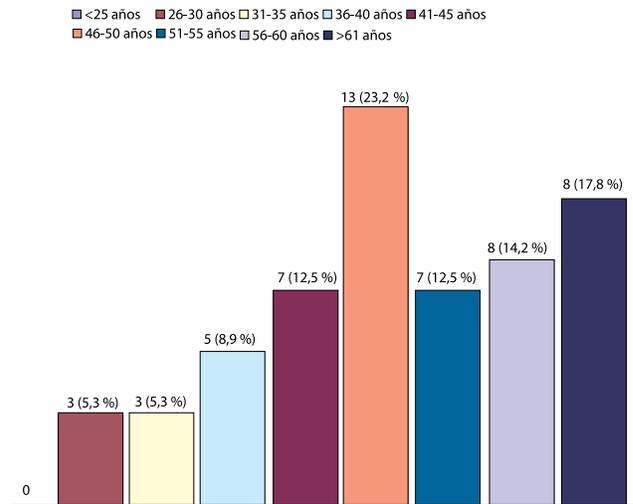


Figura 6. Distribución por grupo etario de las pacientes con sobre-expresión HER2/neu.

La mediana de edad es 49,8 años. Las pacientes del grupo etario 46-50 años fue el que más predominó, con 23,21 %, le sigue el grupo etario > 61 años con 17,8 %.

El estado posmenopáusico ocupa el 62,5 % de las pacientes (Figura 7).

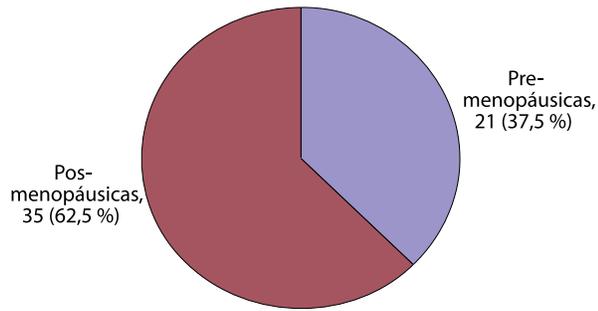


Figura 7. Distribución por estado menopáusico.

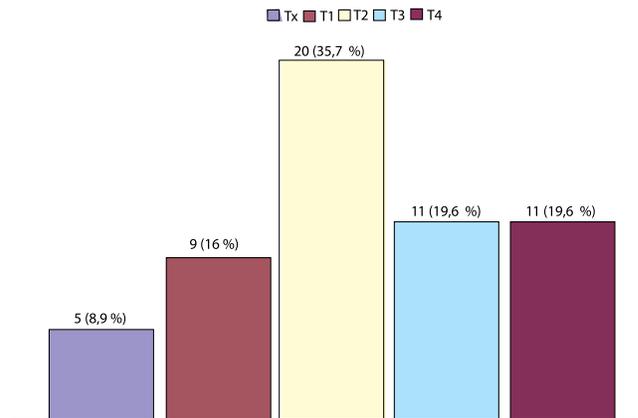


Figura 9. Distribución por el tamaño tumoral (T).

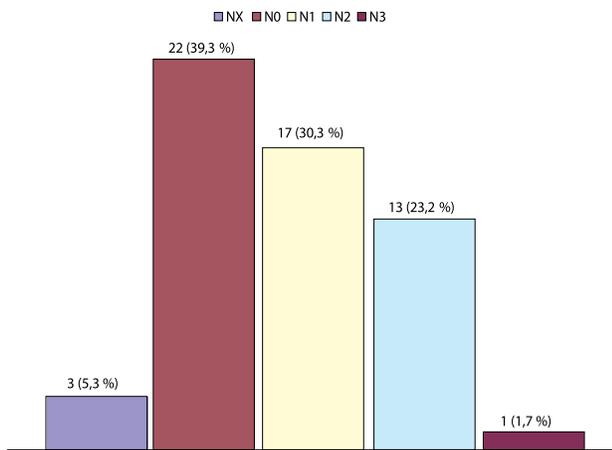


Figura 8. Distribución por estado ganglionar (N) de las pacientes.

Se describe que el grupo “N0” del estado ganglionar fue el más representativo con 39,2 %. Le sigue el grupo “N1” CON 30,3 % (Figura 8).

El grupo más representativo referente al estado tumoral incluye al “T2” 35,71 % de los caso. Le siguen, “T3” y “T4” con 19,6% respectivamente (Figura 9).

Los receptores hormonales que más expreso fue el grupo de receptores de estrógeno y progesterona negativos 62,5 % (Figura 10).

El grupo histológico más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante con 92,8 % (Figura 11).

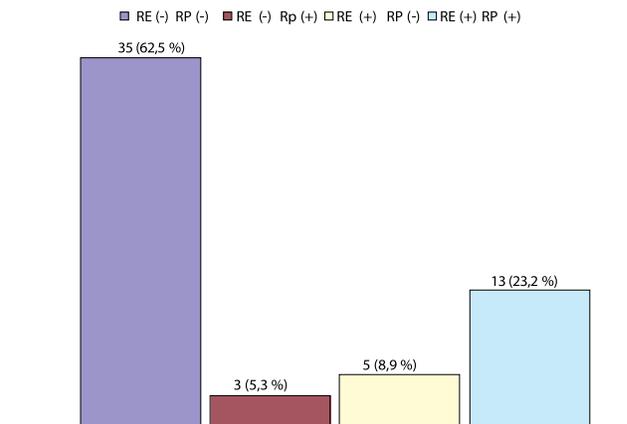


Figura 10. Distribución por el estado de los receptores hormonales.

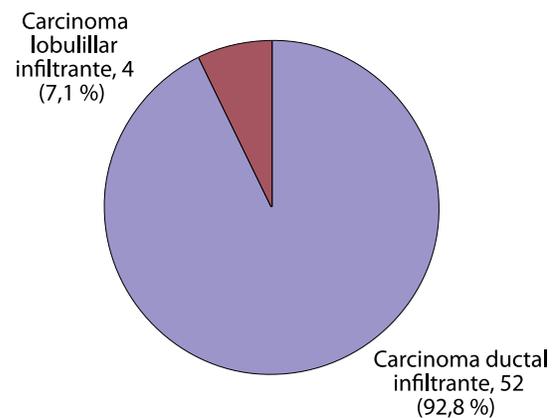


Figura 11. Distribución por el tipo histológico.

La gradación histológica más frecuente corresponde al grupo moderadamente diferenciado con 60,71 % (Figura 12).

El 50 % de las pacientes son beneficiadas por el esquema de tratamiento dado por neoadyuvancia + cirugía + adyuvancia. Le sigue el 33,9 2% reciben cirugía + adyuvancia (Figura 13).

Se observa que al año del tratamiento permanecen vivas el 92 % de las pacientes, y los dos años permanecen vivas el 83,2 % de las pacientes (Figura 14).

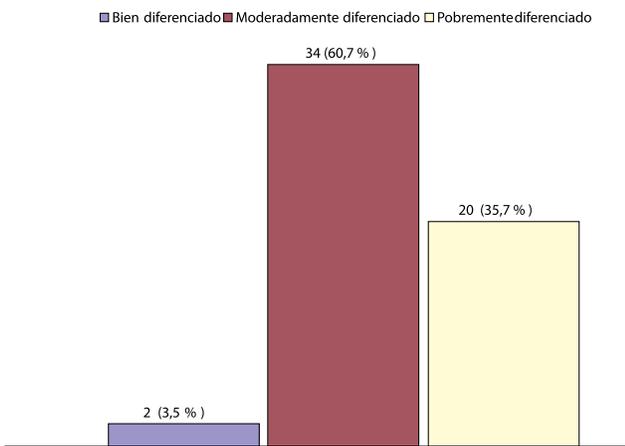


Figura 12. Distribución por gradación histológica.

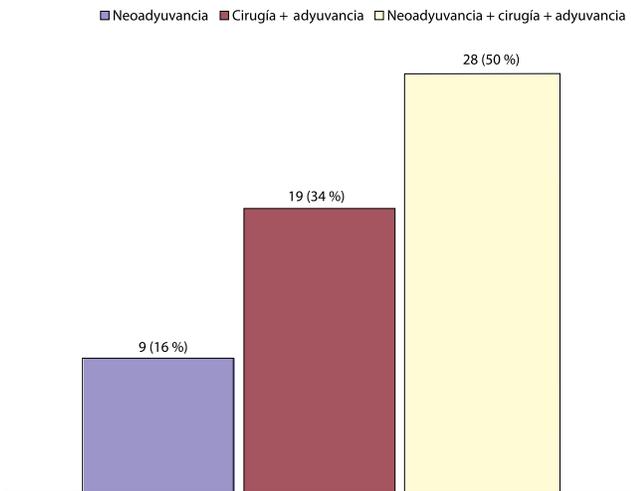


Figura 13. Distribución por el tipo de tratamiento recibido.

Apesar de que la diferencia entre las funciones de supervivencia no son significativamente diferentes ($P=0,176$), se observa que el riesgo de morir aumenta al aumentar el tamaño del tumor.

Los resultados indican que el riesgo de morir por causas asociadas al cáncer de mama es significativamente mayor para el grupo de las posmenopáusicas cuando se compara con el de las premenopáusicas ($P = 0,045$).

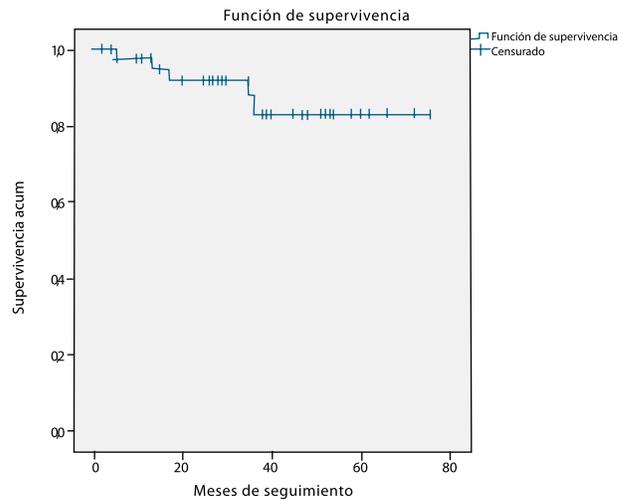


Figura 14. Función de supervivencia global.

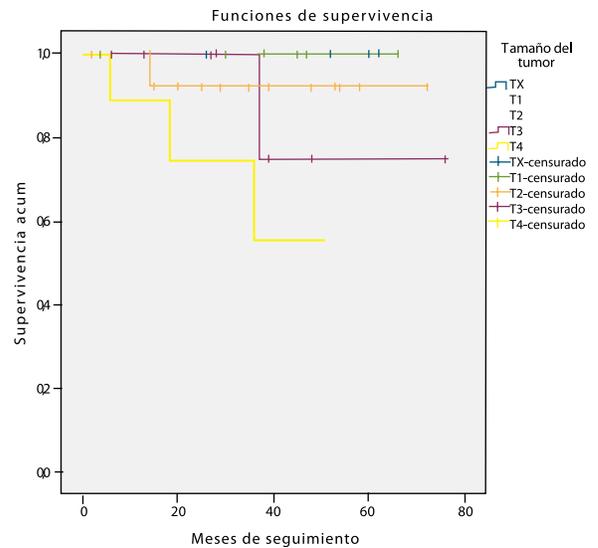


Figura 15. Función de supervivencia global.

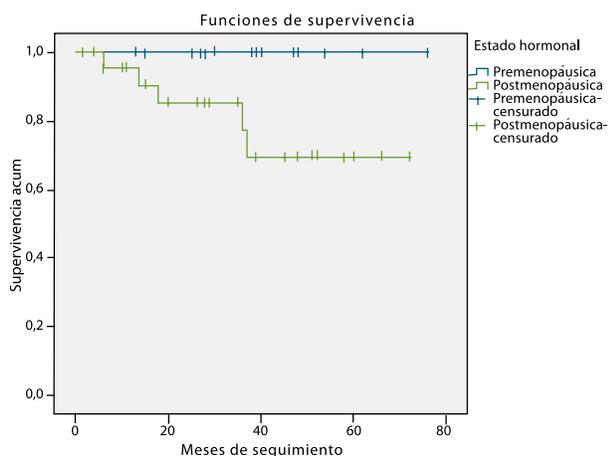


Figura 16. Función de supervivencia global.

DISCUSIÓN

1. El número de pacientes con cáncer de mama que consulta al IAHULA se constituye por 605 pacientes, manteniendo un crecimiento constante. El 75,7 % de la población proviene del Estado Mérida. La mediana de edad es 53,5 años. Los grupos etarios de 46 a 50 años y 51 a 55 años representan los grupos con mayor diagnóstico de cáncer de mama. 15, 37 % y 15,86 % respectivamente.
2. Solo el 62,2 % de la población posee el estudio de IHQ. El 78,83 % de las pacientes no sobre-expresan el oncogén. El 21,1 % de las pacientes expresan débil y fuerte el oncogén HER2/neu. 56 pacientes HER2/neu +++. Doce pacientes fueron incluidas en este grupo por confirmación diagnóstica.
3. La mediana de edad es 49,8 años. Las pacientes del grupo etario 46-50 años fue el que más predominó, con 23,21 %, le sigue el grupo etario > 61 años con 17,8 %. El estado posmenopáusico ocupa el 62,5 % de las pacientes. El grupo "N0" del estado ganglionar fue el más representativo con 39,2 %. Le sigue el grupo "N1" con 30,3 %.

El estado tumoral más representativo es "T2" 35,71 % de los casos, le sigue, "T3" y "T4" con 19,6 % respectivamente. Los receptores hormonales que más expresó fue el grupo de receptores de estrógeno y progesterona negativos 62,5 %. El grupo histológico más representativo fue el carcinoma ductal infiltrante con 93 %. La gradación histológica más representativa corresponde al grupo moderadamente diferenciado con 60,71 %.

4. Se observa que al año del tratamiento permanecen vivas el 92 % de las pacientes, y los dos años permanecen vivas el 83,2 % de las pacientes. El riesgo de morir aumenta al aumentar el tamaño del tumor. El riesgo de morir por causas asociadas al cáncer de mama es significativamente mayor para el grupo de las posmenopáusicas.

Recomendaciones

- Promover el autoexamen mamario.
- Establecer screening mamario en el sector público para la captación de pacientes asintomáticas y portadoras de lesiones sospechosas y malignas acorde con criterios de riesgo de la patología mamaria maligna en los diferentes establecimientos de salud.
- Sensibilizar al sistema de salud para incorporar el estudio de la IHQ en establecimientos públicos y fomentarlo en los diferentes centros de referencia regional y nacional, para colocarlo al alcance de la población de bajo y mediano recurso económico por sus costos actuales.

REFERENCIAS

1. Ministerio del Poder Popular para la Salud "MPPS". Dirección de Oncología y Epidemiología. 2009. Disponible en: URL: www.mpps.gov.ve.
2. Laviña R, Stefani E. Epidemiología del cáncer de mama. En: Hernández G, Bernardello E, Pinotti J, editores. Cáncer de mama. Caracas, Venezuela: McGraw-Hill Interamericana de Venezuela; 1998. p.1-11.

3. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist*. 2004;9(6):606-616.
4. Bruck P, Vilchez N, Ramos E, Barboza O, Ancer J, Flores JP. Expresión del HER2Neu en el adenocarcinoma ductal de la glándula mamaria: Correlación con parámetros histopatológicos y expresión de receptores estrogénicos en pacientes mexicanas. *Ginecol Obstet Mex*. 2006;74(10):516-22.
5. Rojas A, Valvuenza I, Urdaneta K, Soto M, Álvarez F, Gonzalez I, et al. Relación entre la amplificación del oncogén C-erbB-2 y parámetros histológicos con supervivencia de enfermedad en pacientes con cáncer de mama. *Rev Méd Chile*. 2005;133:151-157.
6. Crabtree B, Neme Y, Rivera S, Olivares G. Receptores hormonales, Her-2/neu y p53 en pacientes con cáncer de mama. *Gamo*. 2005. Coordinación Regional de Oncología de Corpo-Salud del estado Mérida. 2009.
7. [No author's list]. Protocol revision date: January 2005. Applies to invasive carcinomas only. Based on AJCC/UICC TNM, 6a edición. Disponible en: URL: www.nccn.org.
8. [No author's list]. Breast Cancer. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical practice guidelines in oncology V.2. 2007. Disponible en: URL: <http://www.nccn.org>.
9. Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: Ready for clinical application? *J Clin Oncol*. 2005;23:7350-7360.
10. Uribe JR, Hernández C, Menolascino F, Rodríguez J, Istúriz L, Márquez M, et al. Clasificación molecular del cáncer de mama. *Rev Venez Oncol*. 2010;22(2):109-116.
11. Chan JK. Advances in immunohistochemistry: Impact on surgical pathology practice. *Semin Diagn Pathol*. 2000;17(3):170-177.
12. Buys D, Lara C, Ortiz C. Interpretación básica de inmunohistoquímica. Características generales de diversos anticuerpos y su localización celular y subcelular. *Patología*. 2007;45(3):126-140.
13. Burke H, Henson DE. The American Joint Committee on Cancer. Criteria for prognostic factors and for an enhanced prognostic system. *Cancer*. 1993;72:3131-3135.
14. Capote LG. Frecuencia del cáncer en Venezuela. Disponible en: URL: <http://www.fundacionbadan.org/30temaspdf/fasc-nro2.pdf>.
15. Morales L, Reigosa A, Caleiras E, Mora R, Marrero N, Payares E, et al. Expresión del HER2/neu en pacientes venezolanas con cáncer de mama localmente avanzado. *Invest Clin*. 2008;49(1):69-78.
16. Vázquez T, Krygier G, Barrios E, Cataldi S, Vázquez A, Alonso R, et al. Análisis de supervivencia de una población con cáncer de mama y su reacción con factores pronósticos: Estudio de 1 311 pacientes seguidas durante 230 meses. *Rev Med Urug*. 2005;21:107-121.
17. Artufel M, Valero A, Lledo R, Sagalés N, Llorca M, Carazo A, et al. Protocolo de estudio molecular del oncogén HER2/neu en el carcinoma de mama. *Clin Transl Oncol*. 2005;(11):504-511.
18. Gonzalez L, Aristizábal B. Evaluación de tres métodos moleculares para el rastreo e identificación de HER2/neu en cáncer de mama. *MED UPB*. 2010;29(1):17-40.
19. Pérez S, Muros B, Fernández JM, Blanco C, Mora R, Tutan F. Trastuzumab en el cáncer de mama metastásico HER2+. *Farm Hosp*. 2000;24(2):83-87.
20. Carranza H, Vargas C, Cardona A, Yepes A, Ospina V, Otero J, et al. Tratamiento con Trastuzumab en diversos escenarios del cáncer de mama: Experiencia en la Fundación Santa Fé de Bogotá. *Rev Colom Cancerol*. 2007;11(1):23-31.
21. González C. Características patológicas asociadas al carcinoma de mama HER2/neu positivo. *An Fac Med Lima*. 2005;66(2):89-99.
22. Sánchez R, Scheneider E, Marínez G, Fonfich C. Cáncer de mama. Modalidades terapéuticas y marcadores tumorales. *Cuad Cir*. 2008;22:55-63.
23. Smith I E. Trastuzumab following adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (HERA trial): Disease free and overall survival after 2 year median follow-up. Scientific Special Session, American Society of Clinical Oncology. (ASCO) Annual Meeting 2006. Disponible en: URL: www.asco.org.

BIOPSIA DE MAMA GUIADA POR ESTEREOTAXIA. EXPERIENCIA EN CLÍNICA DE MAMAS DE BARQUISIMETO

MARÍA EUGENIA MÁRQUEZ, JULIO RIVAS, JORGE URIBE, FRANCISCO MENOLASCINO, JOEL RODRÍGUEZ, HENRY PÉREZ, ZAMIR SUÁREZ, MARÍA LANZOLA, DULCE SÁEZ.

CLÍNICA DE MAMAS DE BARQUISIMETO. BARQUISIMETO, ESTADO LARA, VENEZUELA.

RESUMEN

OBJETIVO: La biopsia de la mama guiada por estereotaxia es el procedimiento invasivo que se realiza para el estudio de lesiones subclínicas con característica de sospecha de malignidad que se observan por mamografía, sin representación en algún otro estudio de imágenes. **MÉTODO:** Estudio descriptivo retrospectivo de las historias de las pacientes a quienes se les realizó biopsia de mama guiada por estereotaxia en la Clínica de Mamas de Barquisimeto entre enero 2003-junio 2013. **RESULTADOS:** A un total de 382 pacientes se les practicó biopsia estereotáxica, siendo 66,75 % debido a microcalcificaciones, el grupo de edad predominante fue de 40-51 años (46,1 %), la enfermedad proliferativa mamaria se diagnosticó en 21,21 % y patología maligna en 7,33 %, de los cuales el principal fue el carcinoma in situ (93 %); de estos 57,69 % fue tipo comedocarcinoma. Se diagnosticó 7 % de carcinoma invasor. El BI-RADS que predominó en carcinoma fue categoría IVB, IVC y V, y en la enfermedad proliferativa IVA y IVB. De los carcinomas in situ intervenidos quirúrgicamente 41,18 % resultaron ser en la biopsia definitiva carcinoma invasor y de la enfermedad proliferativa mamaria 65,21 % se correlacionó con la biopsia definitiva y 13,05 % correspondió a patología maligna. **CONCLUSIONES:** La biopsia mamaria guiada por estereotaxia es un procedimiento óptimo, adecuado para el estudio histológico de lesiones subclínicas que tienen solo representación mamográfica, ofreciendo además alta correlación entre el reporte de la biopsia y el de la pieza quirúrgica.

PALABRAS CLAVE: Biopsia, mama, estereotáxica, lesión, subclínica, carcinoma, in situ.

SUMMARY

OBJECTIVE: The stereotactic breast biopsy is an invasive procedure that is performed to study subclinical lesions in the breast with we suspected malignancy and feature observed by mammography, and not represented in any other imaging study. **METHOD:** We performed a retrospective, descriptive clinical study where we reviewed the clinical records of the patients who underwent breast biopsy stereotactic guided in the Breast Clinic of Barquisimeto during the period January 2003 to June 2013. **RESULTS:** A total of 382 of our patients underwent stereotactic biopsy, with 66.75 % due micro calcifications, the predominant age group was between 40 to 51 years old (46.1 %), The proliferative breast disease was diagnosed in 21.21 % of the patients and the malignancy disease in 7.33 %, of which, the main one was the carcinoma in situ (93 %) of these cases 57.69 % were the type comedocarcinoma. The 7 % were diagnosed with the invasive carcinoma. The BI-RADS category was dominated carcinoma IVB, IVC and V, and the proliferative disease IVA and IVB. In situ carcinomas surgically proved 41.18 % in the final biopsy invasive carcinoma and the proliferative breast disease correlated 65.21 % with 13.05 % definitive biopsy and malignancy accounted. **CONCLUSIONS:** It is considered that the stereotactic breast biopsy is a procedure suitable for optimal and the histological study of the subclinical lesions with mammographic representation only, also its offering high correlation between the reporting of the biopsy and the surgical specimen.

KEY WORDS: Stereotactic, breast, biopsy, subclinical, injury, carcinoma, in situ.

Recibido: 12/11/2013 Revisado: 20/01/2014
Aceptado para publicación: 09/02/2014

Correspondencia: Dra. María E Márquez. Urb. del Este
Av. Concordia con calle 5 Barquisimeto, Estado Lara.
Tel:04166500240.
E-mail:maruja0853marquez@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama representa el 31 % de todos los cánceres diagnosticados en la mujer a nivel mundial. La incidencia está aumentando en América Latina y en otras regiones donde el riesgo era intermedio (Uruguay, Canadá, Brasil, Argentina, Puerto Rico y Colombia) y bajo (Ecuador, Costa Rica y Perú).

Con base en los análisis estadísticos más recientes disponibles en cada nación, son cinco los países donde la mortalidad anual por cada 10 000 mujeres es mayor: Uruguay (46,4 %), Trinidad y Tobago (37,2 %), Canadá (35,1 %), Argentina (35,2 %) y por último, los EE.UU (34,9 %) ^(1,2). Asimismo, en Venezuela, para el año 2002, según el Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS) 9 casos de cáncer de mama se diagnostican a diario en Venezuela. Entre 8 % y 9 % de las mujeres desarrollan cáncer de mama. Del mismo modo, la incidencia del cáncer de mama es de 21,20 por cada 100 000 mujeres, con una tasa de mortalidad del 8,65 correspondiendo a la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer venezolana, después del carcinoma de cuello uterino ⁽³⁾. Cabe destacar que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea y se manifiesta con diferentes hallazgos en los estudios de imágenes.

Las presentaciones más frecuentes incluyen los nódulos, microcalcificaciones, asimetría y distorsión arquitectural. La historia natural de la enfermedad señala como en la etapa subclínica los hallazgos determinantes e indicadores de la enfermedad, reportados por métodos de imágenes (mamografía, principalmente), así como el estudio histológico de la lesión mediante biopsia guiada por la imagen, condiciona el diagnóstico precoz, el tratamiento oportuno y mayor supervivencia en las pacientes afectadas por la enfermedad ⁽⁴⁾. De manera que, la actuación en los programas de pesquisa avanza al diagnóstico de

la enfermedad en la etapa inicial donde el examen físico no demuestra alteraciones evidentes, y se especifica además que el estudio de biopsia debe plantearse guiado por el método donde mejor se represente la sospecha de malignidad ⁽⁴⁾. Se ha demostrado que las lesiones subclínicas de la mama, correctamente tratadas, tienen un excelente pronóstico 90 % de sobrevivida a los 10 años y 80 % a los 20 años.

En muchos casos tienen pequeño tamaño y extensión dentro de la glándula. Representan los estados más precoces de los tumores mamarios, los de menor población celular, todavía localizados en la glándula y por tanto susceptibles de ser erradicados totalmente con los medios terapéuticos ⁽⁵⁾. En EE.UU se realizan un millón de biopsias al año, aproximadamente; de estos, se calcula que más de 50 % son lesiones palpables y que por lo menos 300 000 (30 %) son lesiones no palpables identificadas mamográficamente y de estas 10 %, aproximadamente, tienen calcificaciones altamente sugestivas de malignidad.

Del total de las biopsias, 200 000 son positivas para cáncer ⁽⁶⁾. Así pues, las microcalcificaciones mamarias de sospecha son el signo radiológico más frecuente de carcinoma mamario ductal *in situ*. Los tipos de microcalcificaciones sospechosas, son las amorfas que son de bajo grado de sospecha, las heterogéneas, pleomórficas de moderado grado de sospecha y por último las lineales ramificadas que son de alto grado de sospecha. Las calcificaciones que se hallan en las mamografías asociadas a procesos proliferantes se forman en las secreciones luminales o en los residuos celulares necróticos que se encuentran en la luz de los conductos dilatados. Cabe destacar que el valor en la clasificación de las mismas es a partir de la representación radiológica, siendo nula la posibilidad del reporte de presentación de sospecha determinante de malignidad en la exploración ecográfica ⁽⁴⁾. En tal sentido, en la evaluación de la mama, la utilización de los métodos fundamentales,

como lo son la mamografía y el ultrasonido complementario, establecen la posibilidad de identificar las alteraciones determinantes y de sospecha en gran porcentaje de los casos. Sin embargo, existen situaciones excepcionales, donde no se logra una adecuada representación en la exploración ecográfica de la alteración reportada en la mamografía. A lo cual ante una inminente necesidad de evaluación histológica de la anormalidad descrita, se hace necesaria la implementación del método que emplea la mamográfica a partir de ejes de coordenadas estereotáxica para la ubicación y toma de la muestra^(7,8). De manera que la biopsia de la mama guiada por estereotaxia de lesiones de sospecha observadas por mamografía sin representación por otro método de imagen, o al examen físico, es para descartar o diagnosticar la patología maligna, llegando a observarse carcinoma in situ (ductal o lobulillar) o en un estado más avanzado el carcinoma invasor de la mama⁽⁸⁻¹⁰⁾.

En nuestra institución, Clínica de Mamas de Barquisimeto, en la experiencia del equipo multidisciplinario, se ha demostrado este postulado de la certeza de alteraciones mamográficas de sospechas supeditadas principalmente a microcalcificaciones y distorsión de la arquitectura, de las cuales no se demuestra adecuada representación en la evaluación ecográfica, lo cual limita la guía de la toma de muestra por este método, por lo que la apropiada y beneficiosa posibilidad de contar con el equipo para realizar las biopsias de guiadas por estereotaxia (mesa prona MammoTest Mammovision Fischer®), hace posible la derivación hacia esta técnica. A lo cual esta investigación destaca las características generales de la experiencia en la aplicación de este procedimiento en nuestra institución, a partir de los objetivos siguientes:

Objetivo general

Describir la experiencia en cuanto al reporte de casos de pacientes con enfermedad subclínica

evidente solo en mamografía, las cuales fueron evaluadas mediante biopsia de mama guiada por estereotaxia en la Clínica de Mamas de Barquisimeto durante el período enero 2003 a junio 2013.

Objetivos específicos

- a. Detallar por grupos de edad, las pacientes a quienes se les realizó biopsia de mama guiada por estereotaxia.
- b. Determinar las características de las lesiones observadas por mamografía sin expresión por otro método de imagen a las cuales se les realizó biopsia de mama guiada por estereotaxia.
- c. Describir el reporte histológico de la muestra de pacientes a las cuales se le realizó biopsia de mama guiada por estereotaxia según la lesión observada por mamografía.
- d. Conocer la categoría de la clasificación BI-RADS de las lesiones a las cuales se les realizó biopsia de mama guiada por estereotaxia.
- e. Discriminar en el reporte histológico de malignidad los tipos de carcinoma identificados en las pacientes que se le realizó biopsia de mama guiada por estereotaxia.
- f. Determinar el tipo de enfermedad proliferativa diagnosticada en la paciente que se le realizó biopsia de mama guiada por estereotaxia.
- g. Correlacionar el hallazgo anatomopatológico de la biopsia de mama guiada por estereotaxia que reportaron malignidad con la biopsia definitiva en las pacientes que fueron intervenidas quirúrgicamente.
- h. Correlacionar los hallazgos anatomopatológicos de la biopsia de mama guiada por estereotaxia que reportó enfermedad proliferativa mamaria con la biopsia definitiva en las pacientes que fueron intervenidas quirúrgicamente.

MÉTODO

Tipo de estudio y muestra

En la Clínica de Mamas de Barquisimeto se comenzó el estudio de lesiones subclínicas observadas por mamografía con característica de sospecha sin representación en otro estudio de imagen en el año 1997, en la siguiente investigación se desarrolló un estudio descriptivo retrospectivo, para detallar los reportes y conclusiones de las muestras tomadas de biopsias de mama guiada por estereotaxia en la Clínica de Mamas de Barquisimeto durante el período enero 2003 a junio 2013.

La muestra del estudio estuvo constituida por 1 382 pacientes, las cuales posterior a la mamografía bilateral de alta resolución con dos proyecciones, además de proyecciones adicionales de compresión focal y magnificación, se determinó la presencia de alteraciones de sospecha, ubicadas en las categorías BI-RADS 4 A-B-C y 5 de carácter subclínico y sin expresión en la exploración ecográfica ya sea por microcalcificaciones, distorsión de la arquitectura, nódulos o densidades asimétricas, a lo cual la biopsia dirigida por estereotaxia se empleó para confirmar la naturaleza maligna sospechada en los estudios de imagen. Se realizó una correlación histológica y radiológica en coordinación con el servicio de anatomía patológica de la clínica de mamas, que interpretó los especímenes obtenidos en la biopsia. El reporte de anatomía patológica se correlacionó contundentemente con los hallazgos por imagen.

Equipo

La biopsia de la mama guiada por estereotaxia fue realizada en una mesa horizontal Fischer y equipo Mammotome Breast Biopsy System®, con sistema de corte y vacío. El procedimiento consiste en ubicar a la paciente en decúbito prono con la subsecuente colocación de la mama entre el bucky y la paleta de compresión la cual

presenta una ventana central, que permite el paso de la aguja 11 Gauge, utilizada para la toma de la muestra. En el caso de microcalcificaciones, se procedió a tomar una radiografía confirmatoria de las muestras obtenidas para corroborar el éxito de la toma.

Procedimiento de toma de biopsia

El procedimiento toma aproximadamente de 30 min a 45 min y consta de los siguientes pasos:

Posicionar a la paciente: las pacientes se posicionan en la unidad de estereotaxia hasta obtener una postura confortable. La mama se posiciona y se fija suave pero firmemente con la paleta de compresión a objeto de inmovilizarla, en posición céfalo-caudal u oblicuo medio lateral, de acuerdo con la localización y visualización de la lesión.

Tomar un scout digital y verificar que la lesión esté dentro de la ventana: se revisa en la mamografía diagnóstica la localización de la lesión y se procede a la toma del scout o proyección 0°, para identificar la lesión en correspondencia con la mamografía.

Obtención de imágenes estereotáxicas que dan las coordenadas o ejes de dónde está la lesión: se realizan proyecciones en +15° y -15°, para obtener luego de asignar el sitio de biopsia, las coordenadas de localización de la lesión, las cuales se transmiten electrónicamente al Mammotome®, que luego se moviliza y se sitúa según las coordenadas X y Y, lo que permite calcular la trayectoria y la profundidad de la aguja para la toma de las muestras.

Asepsia con solución de Betadine® y anestesia de la piel y de los planos profundos con lidocaína al 2 %, cantidad entre 5 cm³ y 10 cm³.

Incisión de la piel con un bisturí entre 3 mm y 4 mm: que permite el paso de la aguja gruesa para la toma de la biopsia. Introducción de la aguja según la profundidad o eje Z que fue calculada por el computador. Se toma una imagen digital para certificar la alineación de

la apertura de la aguja con la lesión: se toman proyecciones nuevamente en +15 y -15°, lo que permite cerciorar la adecuada ubicación de la aguja de biopsia.

Toma de muestras que van entre 10 y 15 cilindros: se procede a la obtención de los cilindros de biopsia y posteriormente se realiza proyección post-fire para comprobar la modificación de la alteración en el sitio de biopsia.

Se coloca clip en el área de biopsia, en los casos donde la lesión o alteración se extirpa completamente.

Por último se procede a retirar la aguja y realizar hemostasia con compresión manual.

Con las muestras que contienen microcalcificaciones se realiza una placa digital de los especímenes: a fin de separar las muestras con y sin microcalcificaciones, y enviarlas en forma clasificadas en 2 frascos al médico patólogo. Una vez obtenido el resultado de anatomía patológica, se establece la clasificación de las pacientes, en tres grupos: lesiones benignas, enfermedad proliferativa mamaria y lesiones malignas según lo descrito por Robbins ⁽¹¹⁾, donde describe el riesgo para cáncer de mama que tienen las lesiones de la mama de acuerdo a sus características:

- Riesgo mínimo o sin aumento de carcinoma de mama: fibrosis, cambios quísticos (microscópicos o macroscópicos), metaplasia apocrina, hiperplasia leve, fibroadenoma.
- Riesgo ligeramente aumentado (1,5-2 veces): hiperplasia de moderada a florida (sin atipia), papilomatosis ductal, adenosis esclerosante.
- Riesgo aumentado significativamente (5 veces): hiperplasia atípica, ductal o lobulillar.

En el estudio realizado se considera lesión benigna toda aquella alteración histológica que presente riesgo mínimo o sin aumento de carcinoma de mama, la enfermedad proliferativa mamaria toda alteración que represente riesgo ligeramente aumentado y las que presentan riesgo aumentado significativamente; y lesión

maligna aquella lesión reportada carcinoma in situ o carcinoma invasor. En tal sentido, en los grupos de enfermedad proliferativa mamaria y lesión maligna, una vez considerada la conducta quirúrgica se plantea la marcación radioquirúrgica de la lesión con arpón metálico, y la pieza quirúrgica extraída es inicialmente enviada al servicio de mamografía, en envase Transpec (envase con plantilla alfanumérica), donde se le realiza proyecciones en céfalo-caudal y lateral para corroborar la extirpación de la alteración en su totalidad con márgenes visibles de seguridad y luego es enviada al servicio de anatomía patológica para el análisis definitivo. Los datos fueron analizados manualmente y organizados en cuadros y figuras con números absolutos y porcentajes.

RESULTADOS

El grupo de edad donde se realizó el mayor número de biopsias de mama guiadas por estereotaxia fue el de 41-50 años (46,1 %), solo se realizó el procedimiento en un 8,7 % de pacientes menores de 40 años (Figura 1).

Las pacientes con resultado en mamografía BIRADS IVA y IVB fueron las principales categorías para decidir realizar biopsia mamaria guiada por estereotaxia, con un 43 % y 34 % respectivamente (Figura 2).

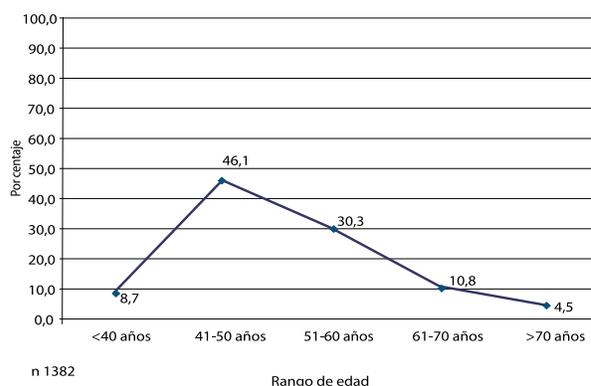


Figura 1. Distribución por grupos de edad de pacientes a las que se les realizó biopsia estereotaxia.

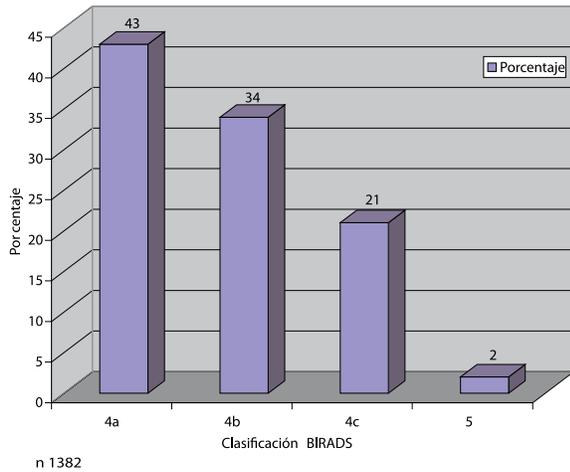


Figura 2. Clasificación BIRADS por lo cual se realizó biopsia por estereotaxia.

El principal hallazgo mamográfico de sospecha por lo cual se indicó biopsia de mama guiada por estereotaxia fueron las microcalcificaciones en un 66,75 % (Figura 3).

La principal lesión de sospecha observada por mamografía por lo cual se decidió realizar biopsia por estereotaxia en todos los grupos de edad fueron las microcalcificaciones (Figura 4)

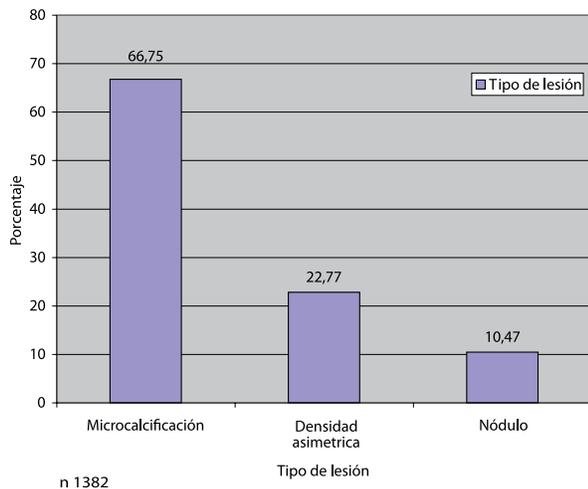


Figura 3. Tipo de lesión observada en mamografía sin expresión en otro método de imagen por lo cual se realizó biopsia por estereotaxia.

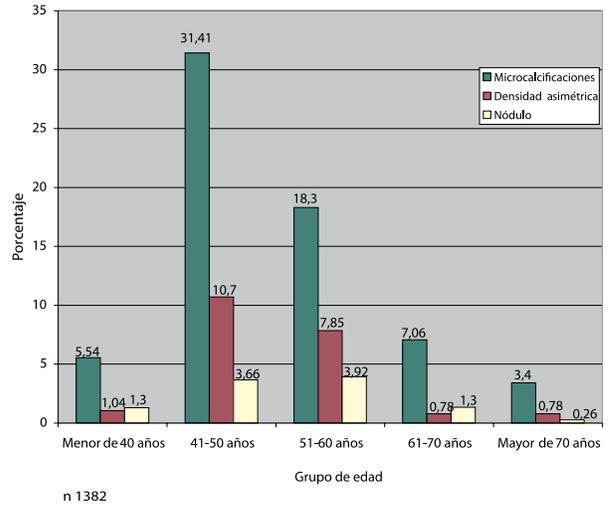


Figura 4. Grupo de edad de pacientes a las que se les realizó biopsia por estereotaxia según la lesión observada por mamografía.

El reporte histológico de las pacientes que se les realizó biopsia de mama guiada por estereotaxia resultó benignidad para el 71,66 % de los casos, un 21,21 % fue de enfermedad proliferativa mamaria y 7,33 % de patología maligna (Figura 5).

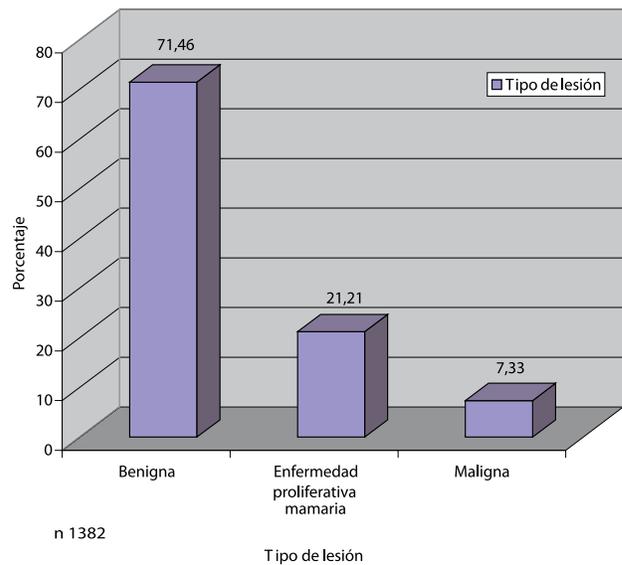


Figura 5. Reporte histológico de pacientes a las que se les realizó biopsia de mama guiada por estereotaxia.

Un 10,98 % de las pacientes que se les realizó biopsia de mama guiada por estereotaxia por presencia de microcalcificaciones de sospecha en la mamografía resultó patología maligna (Figura 6).

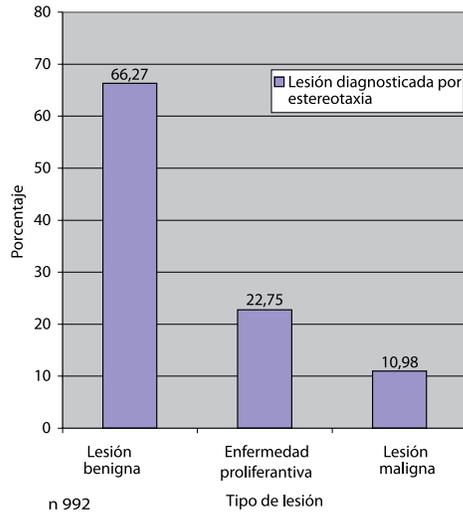


Figura 6. Reporte histológico de pacientes a las que se les realizó biopsia de mama guiada por estereotaxia por microcalcificaciones.

El 21,84 % de los pacientes que se les realizó biopsia por estereotaxia por densidad asimétrica presentó enfermedad proliferativa mamaria, no diagnosticando patología maligna (Figura 7).

El 90 % de los pacientes que se les realizó biopsia por estereotaxia por nódulo presentaron lesión benigna, no diagnosticando patología maligna (Figura 8).

La enfermedad proliferativa mamaria de alto grado representada por la hiperplasia ductal atípica y papiloma suman 19,76 % de los reportes en pacientes a quienes se les realizó biopsia de mama guiada por estereotaxia y que presentaron enfermedad proliferativa mamaria (Figura 9).

El 93 % de las pacientes a quienes se les diagnosticó patología maligna en la biopsia de mama guiada por estereotaxia correspondió a carcinoma in situ, solo 7 % reportó carcinoma invasor (Figura 10).

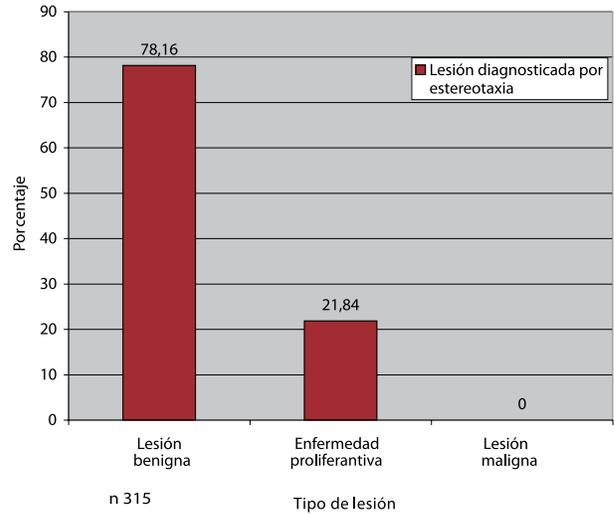


Figura 7. Reporte histológico de pacientes a quienes se les realizó biopsia de mama por estereotaxia por densidad asimétrica.

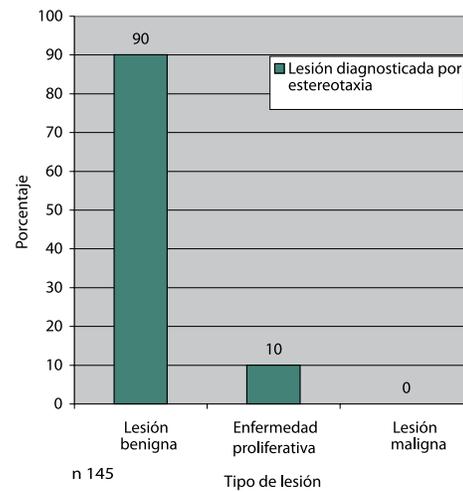


Figura 8. Reporte histológico de pacientes a quienes se les practicó biopsia de mama guiada por estereotaxia por nódulo.

El tipo de carcinoma in situ mayormente observado en las pacientes a quienes se les diagnosticó patología maligna en las biopsias de mama guiadas por estereotaxia fue el tipo comedocarcinoma con un 57,69 % (Figura 11).

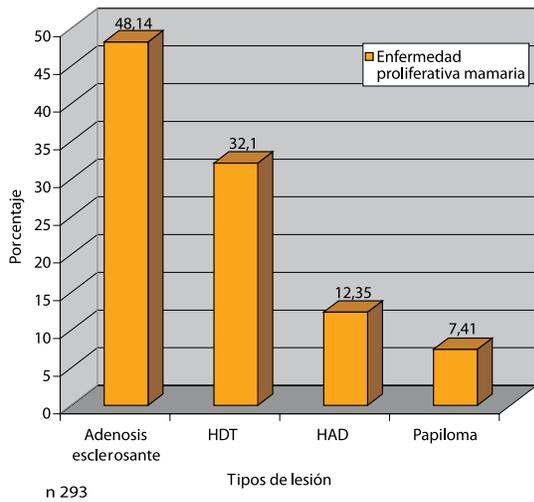


Figura 9. Tipo de enfermedad proliferativa mamaria diagnosticada en biopsia de mama guiada por estereotaxia.

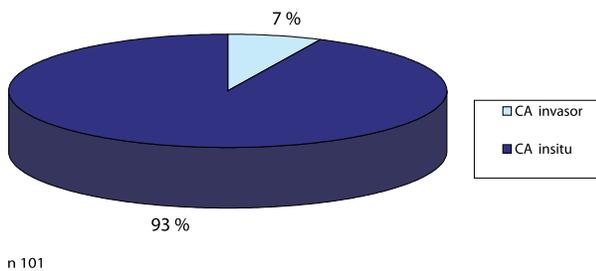


Figura 10. Tipo de carcinoma diagnosticado mediante biopsia guiada por estereotaxia.

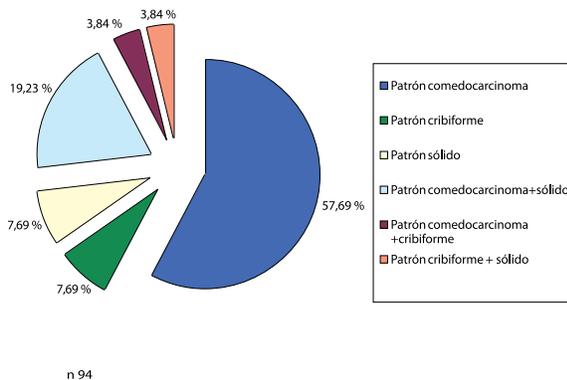


Figura 11. Tipo de carcinoma in situ diagnosticado por biopsia de mama guiada por estereotaxia.

El 46,17 % de las pacientes diagnosticadas con carcinoma in situ fue categorizado BI-RADS IVB, seguido de un 23,07 % con BI-RADS V, y las pacientes con diagnóstico de carcinoma invasor (7 casos) fueron categorizadas BI-RADS IVC y V (Figura 12).

El 69,13 % de las pacientes diagnosticadas con enfermedad proliferativa mamaria fue categorizado BI-RADS IVA y el resto de las pacientes BI-RADS IVB (Figura 13).

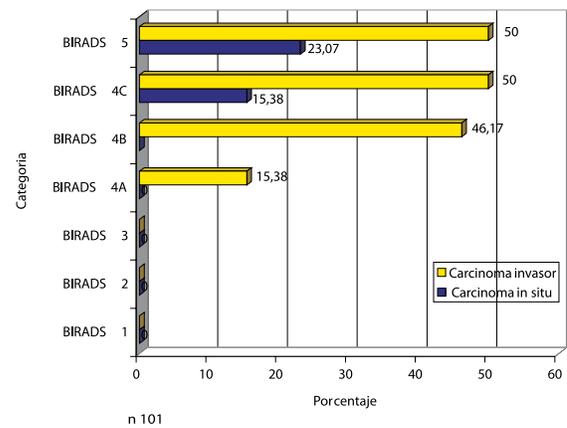


Figura 12. Categoría BI-RADS en pacientes con diagnóstico de carcinoma por biopsia de mama guiada por estereotaxia.

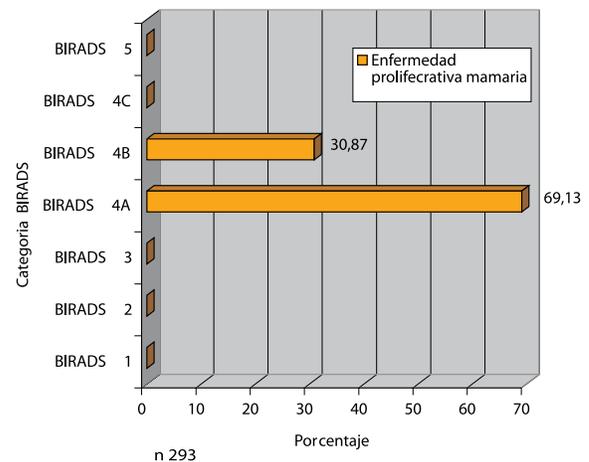


Figura 13. Clasificación BIRADS en pacientes con diagnóstico de enfermedad proliferativa mamaria por biopsia estereotaxia.

De 88 pacientes intervenidas quirúrgicamente por resultado anatomopatológico de biopsia por estereotaxia de carcinoma in situ, el 41,18 % resultaron en la biopsia definitiva carcinoma ductal invasor, y la paciente intervenida por carcinoma invasor en biopsia por estereotaxia resultó con igual diagnóstico en biopsia de pieza quirúrgica (Figura 14).

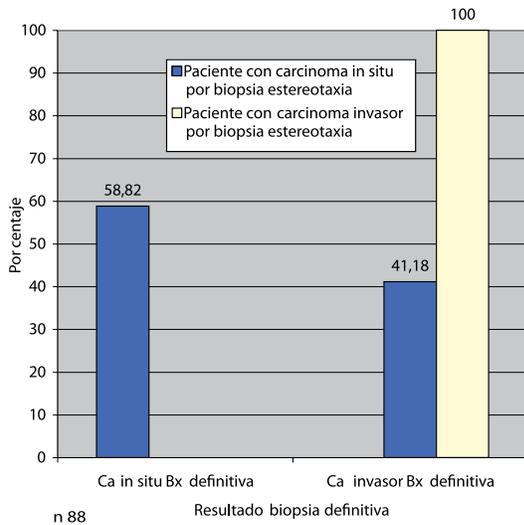


Figura 14. Correlación anatomopatológica entre biopsia de mama guiada por estereotaxia con reporte de malignidad y biopsia definitiva.

El 65,21 % de pacientes intervenidas quirúrgicamente por presentar biopsia por estereotaxia con enfermedad proliferativa mamaria (hiperplasia ductal atípica o papiloma) se correlacionó con la biopsia definitiva, un 13,05 % de las pacientes presentaron patología maligna (Figura 15).

DISCUSIÓN

Una vez analizados los datos producto de la experiencia supeditada a la toma de muestras guiadas por estereotaxia, en nuestra institución, se someten a discusión los resultados con estudios similares ⁽¹²⁻¹⁹⁾.

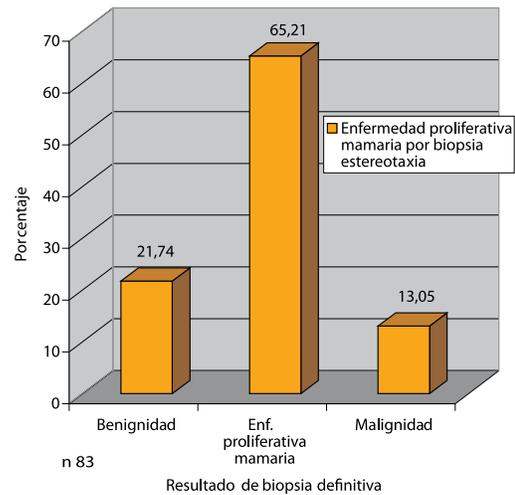


Figura 15. Correlación anatomopatológica entre biopsia por estereotaxia con reporte de enfermedad proliferativa mamaria y biopsia definitiva.

Así pues, se observó que el grupo de edad donde se realizó el mayor número de biopsias de mama guiadas por estereotaxia en virtud de la no representación ecográfica de la alteración demarcada por la mamografía fue en el grupo de edad entre 41 y 50 años (46,1 %), situación similar a la demostrada en otras investigaciones como la realizada por Khon y col., ⁽¹²⁾ donde en su experiencia de biopsias mamarias guiadas por estereotaxia la media de edad fue de 50 años.

La principal lesión mamaria observada por mamografía con característica de sospecha que requirió biopsia guiada por estereotaxia fueron las microcalcificaciones en un 66,75 %, seguidas de la densidad asimétrica con 22,77 % y nódulo 10,47 % comparado con el estudio realizado por Tonegutti y col., ⁽¹⁶⁾ quienes en su investigación obtuvieron un 77,5 % de biopsias por microcalcificaciones observadas en mamografía, 15 % en masas circunscritas y 7,5 % en distorsión arquitectural con o sin microcalcificaciones. En nuestro estudio el hallazgo de las microcalcificaciones fue preponderante en todos los grupos de edad para

decidir la biopsia por estereotaxia, resaltando que en las densidades asimétricas y nódulos no se diagnosticó patología maligna.

El reporte histológico de las pacientes a quienes se les realizó biopsia de mama guiada por estereotaxia resultó de benignidad en el 71,66 % de los casos, un 21,21 % fue enfermedad proliferativa mamaria y 7,33 % patología maligna, comparado con el estudio desarrollado por Khon y col. ⁽¹²⁾, donde en su experiencia obtuvo un 54,71 % de benignidad de los casos estudiados. Asimismo, en la experiencia realizada por Tothova y col. ⁽¹³⁾, en biopsias de mama guiadas por estereotaxia asistida con vacío encontraron un 89 % de lesiones benignas, 3 % de lesiones de alto riesgo y 8 % de lesiones malignas, lo cual es semejante a nuestro trabajo en relación con la patología maligna.

En la mama se encuentran las lesiones proliferativas, que incluyen proliferaciones epiteliales de conductos y lobulillos, con o sin características de atipia y adenosis. Los cambios proliferativos determinados por las hiperplasias epiteliales y cambios fibroquísticos proliferativos abarcan una gama de lesiones proliferativas de los conductillos, los conductos terminales y a veces, los lobulillos mamarios. Algunas de las hiperplasias epiteliales son leves y ordenadas, y tienen poco riesgo de evolucionar hacia carcinoma, pero en el otro extremo del espectro se encuentran las hiperplasias atípicas más floridas, que tienen un riesgo considerablemente mayor, en proporción con la intensidad y atipia de los cambios. El grado de hiperplasia, manifestado en parte por el número de capas de la proliferación epitelial intraductal, puede ser leve, moderado o grave. En algunos casos, las células hiperplásicas se vuelven monomorfas con patrones arquitectónicos complejos conformando la hiperplasia atípica. La hiperplasia atípica del epitelio ductal o lobulillar se asocia con un aumento de cinco veces en el riesgo de desarrollo de carcinoma; cuando se asocia con antecedentes familiares de carcinoma de mama, el riesgo

se multiplica por 10. La línea que separa las hiperplasias epiteliales sin atipia de la hiperplasia atípica es difícil de definir, como también lo es distinguir claramente entre hiperplasia atípica y carcinoma *in situ*.

En nuestro estudio la enfermedad proliferativa mamaria de alto grado representada por la hiperplasia ductal atípica y papiloma sumaron 19,76 % de los reportes en pacientes a quienes se les realizó biopsia de mama guiada por estereotaxia y que presentaron enfermedad proliferativa mamaria. Por lo descrito anteriormente sobre la relevancia y riesgo de esta entidad para el desarrollo de patología neoplásica de la mama, se ha establecido la necesidad de tratamiento quirúrgico en estas pacientes. Se plantean postulados que apoyan lo anterior a razón de discordancias entre la biopsia que señala enfermedad proliferativa con atipias y un reporte subsecuente en la pieza operatoria a favor de carcinoma *in situ* o invasor. Sobre este particular en esta investigación el 65,21 % de pacientes intervenidas quirúrgicamente por presentar biopsia estereotáxica con resultado de enfermedad proliferativa mamaria se correlacionó con la biopsia definitiva y un 13,05 % de las pacientes reportaron patología maligna. En la experiencia de Graesslin y col. ⁽¹⁵⁾, observaron que en pacientes a quienes se les realizó biopsia mamaria guiada por estereotaxia asistida al vacío y reportaron hiperplasia ductal atípica, en el 10,3 % se diagnosticó carcinoma ductal *in situ* en la biopsia definitiva.

En el trabajo realizado se determinó que el 46,17 % de las pacientes diagnosticadas con carcinoma *in situ* fueron categorizadas BI-RADS IVB, seguido de un 23,07 % con BI-RADS V, y las pacientes con diagnóstico de carcinoma invasor fueron categorizadas BI-RADS IVC y V, lo cual se corresponde con el valor predictivo positivo esperado para cada categoría, según el Colegio Americano de Radiología en el último boletín emitido por este organismo en el año 2003 ⁽¹⁹⁾.

De 94 pacientes diagnosticadas con carcinoma

in situ por biopsia por estereotaxia, solo 84 fueron intervenidas quirúrgicamente por los especialistas de la institución, presentando el 41,18 % de las mismas en la biopsia definitiva carcinoma ductal invasor y el resto de las pacientes el mismo hallazgo histológico pre-quirúrgico, lo cual es un resultado importante porque estas pacientes ameritaron realización de ganglio centinela posteriormente, y de las 7 pacientes diagnosticadas en la biopsia por estereotaxia con carcinoma invasor, solo 4 de ellas se intervino quirúrgicamente reportando la biopsia definitiva el mismo hallazgo anatomopatológico, se observa que estos resultados son elevados comparado con los obtenidos por Liberman y col. ⁽¹⁷⁾, que reportaron un 10 % de carcinoma in situ en lesiones previamente diagnosticadas con biopsia por estereotaxia como hiperplasia ductal atípica y 5 % de carcinoma invasor en lesiones previamente diagnosticada de carcinoma in situ.

En el estudio realizado el 65,21 % de pacientes intervenidas quirúrgicamente por presentar biopsia por estereotaxia enfermedad proliferativa mamaria se correlacionó con la biopsia definitiva y un 13,05 % de las pacientes presentaron patología maligna, lo cual es un porcentaje bajo en comparación con los resultados presentado por Kohr y col. ⁽¹⁸⁾, donde reportaron 19,8 % de malignidad en biopsia definitiva, que inicialmente habían sido diagnosticados como hiperplasia ductal atípica en la biopsia por estereotaxia. Concluimos que: toda paciente a partir de los 35 años de edad debe realizarse mamografía bilateral de adecuada calidad para valoración mastológica integral. El procedimiento de biopsia por estereotaxia de mamas sigue siendo el método ideal para el estudio de aquellas lesiones subclínicas con característica de sospecha de malignidad, que se observan por mamografía y no por otro estudio de imágenes. Debe ser el método guía para la toma de la biopsia previo a cualquier decisión de tratamiento quirúrgico.

La paciente a la que se le diagnostique enfermedad proliferativa mamaria tipo hiper-

plasia ductal atípica y papiloma mediante biopsia por estereotaxia, debe ser intervenida quirúrgicamente, en virtud de la evidencia reportada sobre la existencia de patología maligna en la biopsia definitiva de estos casos. Paciente que se le realizó biopsia de mama guiada por estereotaxia y amerite ser intervenida quirúrgicamente por el resultado de anatomía patológica, necesita marcación radio-quirúrgica previa.

Paciente que presente en la mamografía microcalcificaciones con características de sospecha de malignidad, amerita biopsia por estereotaxia para decidir la conducta a seguir. Los resultados de biopsia de la mama guiada por estereotaxia con reporte histológico de malignidad o enfermedad proliferativa mamaria deben ser discutidos en un equipo de especialistas multidisciplinarios formados en mastología para decidir la conducta definitiva a seguir del caso, considerando todos los elementos personales y familiares que determinen riesgo para la paciente.

REFERENCIAS

1. Ministerio de Sanidad y Consumo-Instituto de Salud "Carlos III". Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) 1995. Cribado Poblacional de Cáncer de Mama mediante Mamografía. Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos II, Diciembre de 1995.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Carga mundial de morbilidad (2004). Estado de la salud en el mundo. Disponible en: URL:<http://www.who.int/media centre/news/notes/2008/np11/es/index.html>.
3. García Y, López M, González M, Mendoza H. Aspectos epidemiológicos del cáncer de mama en el estado Lara. Boletín Médico de Posgrado. UCLA. Decanato de Medicina. Barquisimeto, Venezuela. 2009.
4. Bloom H, Richarson W, Harrier E. Natural history of untreated breast cancer (1805 - 1933): Comparison of untreated and treated cases according to histological grade of malignancy. Br Med J. 1962;2(5299):213-221.
5. Ravelo J. Avances en el diagnóstico del cáncer de la mama. Importancia de la pesquisa y diagnóstico

- precoz. Reflexiones sobre el problema en Venezuela. Colección Razetti. Caracas: Editorial Ateproca; 2008.
6. Franco A, García M, Gorráez M, Ramírez H. Biopsias de mama con aguja gruesa guiada por estereotaxia. Experiencia en el CMN 20 de Noviembre del ISSSTE. *An Radiol Mex.* 2011;10(2):69-74.
 7. Liberman L, Lauren A, Ernberg, Zakowski MF, Morris EA, LaTrenta LR, et al. Palpable breast masses is there a role for percutaneous imaging-guided core biopsy? *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175(3):779-787.
 8. Carr J, Hemler P, Halford P, Freimanis I, Choplin RH, Chen YM. Stereotactic localization of breast lesions: How it works and methods to improve accuracy. *Radiographics.* 2001;21(2):463-473.
 9. Parker SH, Klaus AJ. Performing a breast biopsy with a directional, vacuum- assisted biopsy instrument. *Radiographics.* 1997;17(5):1233-1252.
 10. Roubidoux MA, Sabel MS, Bailey JE, Kleer CG, Klein KA, Helvie MA. Small (< 2.0- cm) breast cancers: Mammographic and US findings at US-guided cryoablation initial experience. *Radiology.* 2004;233(3):857-867.
 11. Kumar A, Mitchell F. En: Kumar A, Mitchell F, editores. *Rubbins Patología Humana.* 8a edición. EE.UU: Saunders, Elsevier; 2008.p.754.
 12. Kohn S, Calvo N, Escobar J, Rebenaque E, Milla L, Borda M, et al. Biopsia mamaria guiada por estereotaxia digital con sistema de vacío interno y camilla especial de punción mamaria. Nuestra Experiencia. Hospital Sant Joan de Reus, Tarragona, España, Congreso Internacional de Senología. 2010.
 13. Tothova L, Rauova K, Valkovic L, Vanovcanova L, Lehotska V. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy: Our experience and comparison with stereotactic automated needle biopsy. *Bratisl Lek Listy.* 2013;114(2):71-77.
 14. Plantade R, Hammou J, Fighiera M, Aubanel D, Scotto A, Gueret S. Underestimation of breast carcinoma with 11-gauge stereotactically guided directional vacuum-assisted biopsy. *J Radiology.* 2004;85(4 Pt1):391-401.
 15. Graesslin O, Antoine M, Chopier J, Seror J, Flahault A, Callard P, et al. Histology after lumpectomy in women with epithelial atypia on stereotactic vacuum-assisted breast biopsy. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(2):170-175.
 16. Tonegutti M, Girardi V. Stereotactic vacuum-assisted breast biopsy in 268 non palpable lesions. *Radiol Med.* 2008;113(1):65-75.
 17. Liberman L, Smolkin J, Dershaw D, Morris E, Abramson A, Rosen P. Calcification retrieval at stereotactic, 11 gauge, directional, vacuum-assisted breast biopsy. *Radiology.* 1998;208(1):251-260.
 18. Kohr J, Eby P, Allison K, DeMartini W, Gutierrez R, Peacock S, et al. Risk of upgrade of atypical ductal hyperplasia after stereotactic breast biopsy: Effect of number of foci and complete removal of calcifications. *Radiology.* 2010;255(3):723-730.
 19. American College of Radiology (ACR) Breast imaging reporting and data system. Atlas (BI-RADS) 5a edición. 2013. Disponible en: URL: <http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/BIRADS>.

LAS CÉLULAS MADRE DEL CÁNCER COMO CENTRO DE INVESTIGACIÓN DE LA INMUNOTERAPIA

LUIS FERNANDO TUME FARFÁN

LABORATORIO DE BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR, DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS, UNIVERSIDAD NACIONAL DE PIURA, PERÚ.

RESUMEN

Evidencias apoyan la hipótesis de células madre del cáncer, donde postulan que son responsables de la iniciación, recurrencia, metástasis, resistencia a tratamientos, creando la necesidad de terapias que se dirijan específicamente a estas subpoblaciones de células, con características de células madre dentro de la mayor parte de tumores malignos heterogéneos. Dentro de los tumores subconjuntos de células transformadas neoplásicamente muestran expresión en su superficie de moléculas que no están típicamente presentes en la superficie de células normales vecinas. En algunos casos, especialmente melanomas malignos, los linfocitos T citotóxicos dirigidos contra tales antígenos asociados a tumores se han aislado para crear anticuerpos y de alguna forma reducir la enfermedad. El enfoque de vacuna contra el cáncer a la terapia se basa en la idea de que el sistema inmune podría montar una respuesta de rechazo a la fuerza contra el conglomerado de células transformadas neoplásicamente. Actualmente se buscan nuevos marcadores que sean seguros y permitan dirigir la inmunoterapia para erradicación del tumor, con la combinación de muchas terapias, y así tener un resultado eficiente en el tratamiento de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, anticuerpos, inmunoterapia, células madre.

SUMMARY

The evidence supports the hypothesis of the cancer stem cells, which postulate that they are responsible for the initiation, the recurrence, metastasis and the resistance to anti neoplasia treatments, creating the need for therapies aimed specifically at these subpopulations of cells with characteristics of stem cells within the most heterogeneous malignant tumors. Within tumors subsets of the cells transformed in neoplasia show the expression on its surface of molecules that are not typically present on the surface of the surrounding normal cells. In some cases, especially in the malignant melanomas, the lymphocytes T cytotoxic directed against these antigens associated with tumors have been isolated to create antibodies and somehow reduce the disease. The approach to vaccine against cancer therapy is based on the idea that the immune system could saddle a rejection response force against the conglomerate of the cells transformed neoplasia. The new markers that are safe and allow direct immunotherapy for eradication of the tumor, with the combination of many therapies, and thus have an efficient outcome in the treatment of this disease is currently looking for.

KEY WORDS: Cancer, antibodies, immunotherapy, stem cells.

INTRODUCCIÓN

E

¿Por qué los cánceres no responden a los tratamientos convencionales?, ¿Por qué los tumores vuelven a aparecer? ¿Por qué las células cancerosas desarrollan resistencia al tratamiento? Estas y muchas otras

Recibido: 21/02/2014 Revisado: 12/05/2014

Aceptado para publicación: 20/06/2014

Correspondencia: Dr. Luis F Tume F. Universidad Nacional de Piura, Perú. Tel:9680079018.

E-mail: luisferscr@gmail.com

cuestiones planteadas pueden ser respondidas por el nuevo concepto de "células madre del cáncer" ⁽¹⁾. Las células madre de cáncer se pueden definir como células que están en el crecimiento del tumor con la capacidad de generar nuevos tumores, estas células al igual que las células normales tienen la capacidad de perpetuarse para generar células maduras a través de la diferenciación. En comparación con las células madre normales, se cree que las células madre de cáncer no tienen ningún control en su proliferación. Estas células madre de cáncer están en números muy pequeños en el crecimiento del tumor ^(1,2).

Hay evidencia de que la mayoría de los cánceres son clones y que las células cancerosas representan a la progenie de una sola célula, sin embargo, queda mucho por conocer de qué manera estas células tienen la capacidad de "células iniciadoras de tumor" (CIT) y como se reconocerían ⁽³⁾, porque las células madre de cáncer están en los tumores sólidos tales como cáncer de mama y los tumores cerebrales ^(1,4), entre otros ⁽⁵⁻¹⁸⁾.

La inmunoterapia es un término médico definido como "tratamiento de la enfermedad mediante la inducción, la mejora, o suprimir una respuesta inmune". La historia de la inmunoterapia del cáncer tiene una duración de más de 120 años. En 1891 William B. Coley inyectó bacterias en cáncer inoperable (sarcoma óseo) y se observó la reducción del tumor. A Coley se le reconoce como el "padre de la inmunoterapia". La inmunoterapia del cáncer se basa en la capacidad del sistema inmunitario para reconocer las células cancerosas afectando su crecimiento y expansión. Aparte del hecho de que, las células tumorales son genéticamente distintas de sus homólogos normales, deberían ser reconocidos y eliminados por el sistema inmune. Los antígenos asociados a tumores (TAA) son a menudo poco inmunogénicos debido a la inmunomodificación. Este proceso permite al tumor evolucionar durante

las interacciones continuas con el sistema inmune del huésped, y finalmente, escapar de la vigilancia inmune. Tales mecanismos son: la liberación de inmunosupresores como, IL-6, IL-10, IDO (indolamina 2,3-dioxigenasa), TGF (factor de crecimiento transformante) o VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). Las interacciones entre el cáncer y las células del estroma crean la red de vías de inmunosupresores, mientras que la activación de la defensa inmune se inhibe. Una clave para el éxito de la inmunoterapia es superar la inmunosupresión local dentro de microambiente tumoral y activar los mecanismos que conducen a la erradicación del tumor. Hay dos enfoques clínicos de la inmunoterapia: activa y pasiva. Inmunoterapia activa implica la estimulación de la respuesta inmune a antígenos asociados a tumores (TAA), ya sea de forma no específica a través de agentes inmunomoduladores o específicamente el empleo de vacunas contra el cáncer ^(6,14).

En este artículo se discute acerca de los antígenos específicos que poseen las células madre del cáncer, que son de importancia para el tratamiento de la enfermedad con la inmunoterapia. Mostraremos además algunas diferencias notorias en cuanto a la expresión de determinados marcadores en algunos tipos de cáncer.

LAS CÉLULAS MADRE DEL CÁNCER (CSCS)

Las células madre son un componente integral de la fisiología normal de los mamíferos y se han estudiado intensivamente en muchos sistemas ^(5,6). El concepto de que solo una subpoblación de células madre de cáncer (CSC) son las responsables del mantenimiento de la neoplasia surgió hace casi 50 años, pero se obtuvieron pruebas concluyentes de la existencia de las CSCs muy recientemente. La focalización ineficiente de las células madre leucémica (LSC) se considera responsable de

la recaída en los pacientes después de algún tratamiento terapéutico⁽⁷⁾, las células iniciadoras de leucemia (LICs) o células madre de la leucemia (CML) forman tumores después del xenotrasplante en ratones inmuno-deficientes y parecen ser poco frecuentes en la mayoría de las leucemias en humanos, debido a que estas pequeñas subpoblaciones de células pueden transferir la enfermedad en el trasplante dentro de ratones NOD/SCID, ya se han identificado marcadores que distinguen a las células de cáncer de leucemógenas de las poblaciones mayoritarias de células no leucemógenas. Sin embargo, el fenotipo de las LICs es heterogéneo, es decir variable para los diferentes tipos de leucemias mieloides agudas; células con diferente fenotipo de membrana pueden actuar como LIC en cada leucemia aguda linfóide B. Las LICs cambian su fenotipo durante la evolución de la leucemia mielóide crónica a la crónica a la fase aguda^(5,6,8,9).

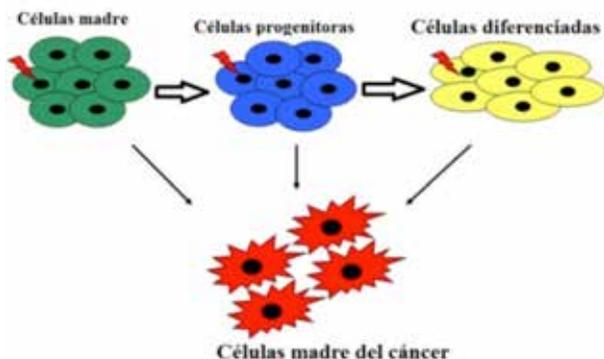


Figura 1. Modelo del origen de las células madre de cáncer. Las mutaciones en las células madre, células progenitoras o células diferenciadas pueden dar lugar a células madre del cáncer. El cáncer de células madre resultante ha perdido la capacidad de regular su propia división celular. Estas células representan una población rara responsable de la iniciación, el crecimiento invasivo del tumor y posiblemente difusión en órganos distantes.

Otro punto importante es la interacción mutua y la interdependencia entre el tumor y su microambiente. Recientemente, se ha informado que la orientación de los eventos del estroma podría mejorar eficacias de la terapéutica actuales y prevenir diseminación metastásica. El microambiente tumoral es una “red compleja” de diferentes tipos de células, factores solubles, moléculas de señalización y los componentes de la matriz extracelular, que orquestan el destino de la progresión del tumor. Las CSCs están expuestas a factores de estrés ambientales, incluidas las especies reactivas de oxígeno (ROS), en donde para esto las CSCs han desarrollado un sistema antioxidante para mejorar la capacidad de defensa y adquirir un fenotipo maligno⁽¹⁰⁾.

Sin embargo, la progresión del tumor depende de la remodelación de la matriz extracelular, fibroblastos y la activación de los macrófagos en respuesta al estrés oxidativo, así como la transición epitelial mesenquimal, señales que inducen a muchos cambios a beneficio de la progresión tumoral y resistencia a las terapias convencionales porque se ha demostrado que los nichos de células secretan factores que apoyan auto renovación de las CSCs⁽¹¹⁾. Por lo tanto, como punto focal para los esfuerzos terapéuticos en cáncer a la sangre, las células madre leucémicas (LSC) representan un área importante de investigación. Debido a que las LSCs parecen retener muchas de las características de las células madre hematopoyéticas normales (HSC) como se evidencia por un modelo jerárquico de desarrollo, un perfil del ciclo celular principalmente en reposo, y un inmunofenotipo muy similar a las HSCs. En consecuencia, la definición de las propiedades únicas de las LSCs sigue siendo una alta prioridad con el fin de dilucidar los mecanismos moleculares que conducen a la transformación de las células madre a la malignidad⁽¹²⁾.

Esta hipótesis de que el cáncer es impulsado por las células iniciadoras de tumores (popularmente

conocidas como células madre de cáncer) ha atraído recientemente mucha atención, debido a la promesa de una diana celular novedosa para el tratamiento de tumores malignos hematopoyéticos y sólidos. Además, parece que las células iniciadoras del tumor pueden ser resistentes a muchas de las terapias convencionales contra el cáncer, lo que podría explicar las limitaciones de estos agentes en la curación de enfermedades malignas humanas. Aunque gran parte del trabajo sigue siendo necesario para identificar y caracterizar las células iniciadoras del tumor, los esfuerzos están siendo dirigidos hacia la identificación de las estrategias terapéuticas que se dirigen a estas células ⁽¹³⁾.

CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DE LAS CSCs

1. Solo una pequeña porción de las células tumorales en un tumor tiene potencial tumorigénico cuando se trasplantan en ratones inmunodeficiente.
2. La subpoblación CSC se pueden separar de otro tumor células por clasificación con marcadores de superficie celular distintivos.
3. Los tumores que resultan de células madre cancerosas contienen una combinación de células tumorigénicas y no tumorigénicas del tumor original.
4. La subpoblación de CSCs pueden ser trasplantadas en serie a través múltiples generaciones, mostrando que se trata de una población auto-renovación.
5. Las células madre cancerosas tienden a ser resistentes a las terapias convencionales, tales como radiación, hormonas, citoquinas y a la quimioterapia, debido a la señalización y las diferencias de expresión génica ⁽¹⁴⁾.

Los estudios sobre diversos tipos de cáncer, incluyendo melanoma, han indicado que solamente las células cancerosas humanas (0,1 %-0,0001 %) forman tumores cuando se trasplantan a ratones diabéticos no obesos con inmunodeficiencia combinada severa (NOD/SCID) que tienen mutaciones en la cadena gamma

del receptor de IL-2 ((IL2rg -/)), este modelo murino se ha convertido en el más adecuado para aumentar la detección de células de melanoma tumorigénicas in vivo ⁽¹⁵⁾.

MARCADORES ESPECÍFICOS DE LAS CSCs

En diferentes tipos de cáncer se ha evidenciado diferencias en los perfiles de expresión de blancos que son para la inmunoterapia. La expresión de los epítomos (determinante antigénico es la porción de una macromolécula que es reconocida por el sistema inmunitario) de CD133 (Figura 2), AC133 y AC141, se ha demostrado que definen una subpoblación de células tumorales cerebrales significativamente, conjuntamente con el aumento de capacidad para la iniciación del tumor en modelos de xenoinjerto. Tras el descubrimiento de la población AC133/AC141 + de las células madre tumorales cerebrales, los epítomos AC133 y AC141 han sido ampliamente utilizadas como marcadores para la purificación

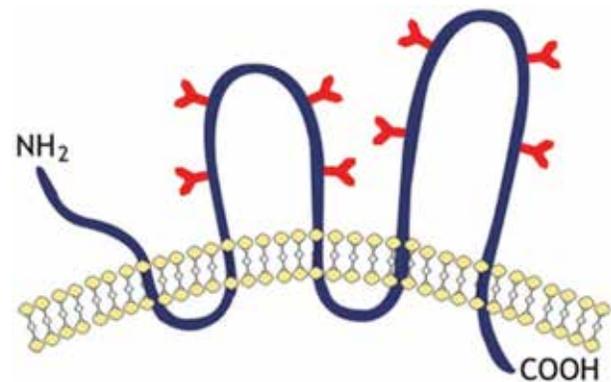


Figura 2. Representación esquemática de la glicoproteína transmembrana, CD133. Un modelo de estructura de CD133 propuesto por Miraglia y col.,. Esta proteína tiene un extremo N-terminal extracelular, un C-terminal citoplasmática, 2 pequeños bucles ricos en cisteína citoplásmicos y 2 muy grandes bucles extracelulares cada uno que contiene 4 sitios potenciales para la glicosilación N-enlazada.

de células madre cancerosas en otros tumores sólidos. Hay, sin embargo, varios problemas asociados con el uso de los epítomos AC133 y AC141 CD133 como marcadores de células madre cancerosas. Los anticuerpos utilizados habitualmente para la purificación de las células AC133 y AC141 positivas. Los epítomos pueden estar ausentes a pesar de la presencia de la proteína CD133. Además, la expresión de CD133 se ha demostrado recientemente que es modulada por los niveles de oxígeno. Estos factores, en combinación con el papel biológico incierto de CD133, sugieren que el uso de la expresión de CD133 como marcador de células madre cancerosa, se debe evaluar críticamente en cada nuevo sistema experimental y ponen de relieve la necesidad de marcadores de superficie CSC adicionales que están directamente involucrados en el mantenimiento de CSC propiedades ⁽¹⁶⁾. CD133 también es un marcador de células madre cancerosas en GBM (glioblastoma multiforme), aunque también CSCs CD133- tumorigénicas

han sido aisladas. Esto quiere decir que las CSC de GBM presentan diferentes fenotipos y niveles variables de expresión de CD133 ^(17,18-97).

La heterogeneidad intratumoral en el cáncer de mama está bien documentada. Aunque los mecanismos que conducen a esta heterogeneidad no se comprenden del todo, pero se sabe que una subpoblación de células cancerosas, las CSC, tienen algunas similitudes fenotípicas con las células madre de tejidos adultos. Se ha postulado que estas células madre cancerosas son inactivas, y en virtud de su baja actividad proliferativa y la capacidad para excluir las toxinas intracelulares, son resistentes a la quimioterapia y la terapia de radiación. Estas células se aislaron inicialmente sobre la base de la presencia de marcadores tales como CD44, CD24, y ALDH1, con una caracterización adicional usando el trasplante en ratones inmunodeficientes. Pero como es que surge el cáncer en las células madre mamarias normales o es realmente que algunas células malignas adquieren un fenotipo de CSC

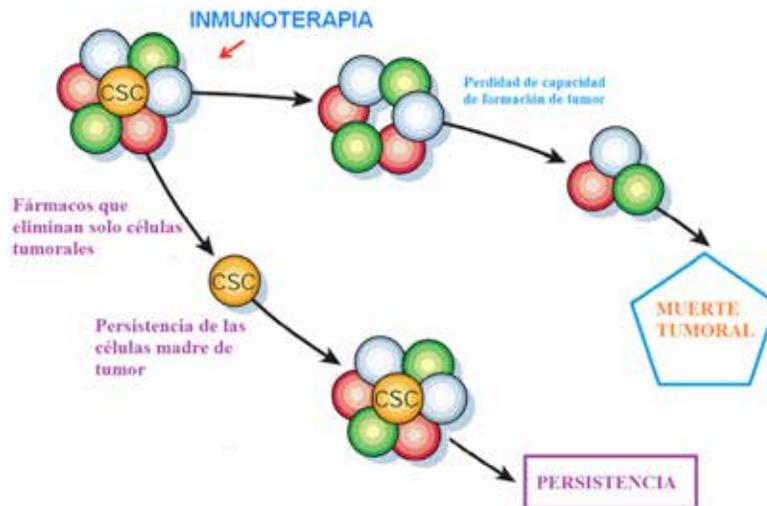


Figura 3. Se muestra las células madre de cáncer (CSC) que se encuentran en su “nicho” en donde proliferan y mantienen la estabilidad del tumor, independientemente de los tratamientos que se usen, pero uno de los grandes objetivos de la inmunoterapia es diseñar anticuerpos específicos hacia estas células, para así evitar la reaparición de varios tipos de cáncer.

a través de la evolución clonal. La evidencia muestra que las células madre cancerosas se encuentran en diferentes subtipos moleculares según el tipo de cáncer haciendo que tengan propiedades distintas en función del subtipo, el fenotipo de CSCs refleja además la plasticidad y la naturaleza dinámica de algunas células cancerosas, pero ¿Cómo estas células adquieren comportamiento invasivo, ya que pasan de la transición de epitelial a mesenquimal y luego vuelven a su fenotipo epitelial en los sitios de metástasis en respuesta a señales específicas?⁽¹⁹⁾. Esta interrogante es uno de los puntos clave para aplicar inmunoterapia, ya que se requiere saber específicamente que marcadores expresan en estas transacciones para que así puedan diseñarse anticuerpos monoclonales que disminuyan la enfermedad de manera no invasiva⁽⁷⁷⁾.

Pero a pesar de que el estudio de la expresión de CD44/CD24 y ALDH1 es el método más preciso para identificar CSC a partir de poblaciones de cáncer de mama, la superposición entre CSCs con fenotipo CD44 (+) CD24 (- / bajo) y ALDH1 (alta) en el cáncer de mama parece ser muy pequeño, así como su distribución entre subtipos de cáncer de mama. CD44 (+) CD24 (- / bajo) y ALDH1 (+) fenotipos parecen identificar las CSCs con distintos niveles de diferenciación, y esto hace que el método y los biomarcadores es de suma importancia para la identificación de las células madre del cáncer de mama⁽²⁰⁾.

Se ha identificado una subpoblación de células iniciadoras de melanoma maligno de humanos definidos por la expresión del mediador de quimiorresistencia ABCB5, y que una orientación específica a esta población minoritaria tumorigénica inhibe el crecimiento del tumor. En experimentos de xenotrasplante en serie de humano a ratón, las células de melanoma ABCB5+ poseen más capacidad tumorigénica que las poblaciones ABCB5(-), a pesar de que en seguimientos in vivo las subpoblaciones ABCB5+ generan tanto progenie ABCB5(+) y ABCB5(-). El diseño de un anticuerpo monoclonal dirigido a

ABCB5, muestra efectos inhibitorios contra estos tumores (Schatton y col.). Las células madre del cáncer de mama expresan niveles elevados de la aldehído deshidrogenasa 1 (ALDH1) también se describen subpoblaciones CSCs con ALDH1 + / CD44 + / CD24-s en donde muestran un alto potencial tumorigénico en ratones NOD / SCID. La hipótesis de CSC para la heterogeneidad tumoral plantea tres preguntas importantes. En primer lugar, en los estudios de expresión de genes no relacionados, los cánceres de mama se han clasificado cinco subtipos intrínsecos; tipo luminal A, luminal B tipo, tipo basal, ErbB2/HER2-positivo y similar al normal. En segundo lugar las CSCs ALDH1 + o CD44 + / CD24- se originan en las células normales del mismo fenotipo o las células cancerosas diferenciadas pueden adquirir el estado ALDH1 o CD44 + / CD24- debido a los eventos mutagénicos. En tercer lugar, las CSCs con perfil ALDH1 +, ALDH1-, CD44 + / CD24- y no CD44 + / CD24- difieren en su capacidad de hacer metástasis y responder a la quimioterapia⁽²¹⁾.

En otros tumores, un subconjunto único de CSCs con capacidad de metástasis muestran ser CD133 + CXCR4 + (no en las células CD133+ CXCR4-). En este marco, la inhibición de la señalización CXCR4 profundamente reduce el potencial metastásico en el cáncer de páncreas sin alterar su potencial tumorigénico. Estas CSCs metastásicas pueden haber evolucionado a partir del tumor primario alternativamente. La delimitación de grupos funcionalmente distintos de células madre cancerosas en última instancia, requerirán un rastreo celular en los estudios in vivo, a través de modelos de ratón correspondientes a enfermedades humanas. El seguimiento de las células tumorales en la circulación también proporcionan información sobre las CSCs metastásicas⁽²²⁾. En el carcinoma hepatocelular (HCC) CD133 ha llamado la atención significativa como marcador de CSCs donde también tiene implicaciones para el pronóstico⁽²³⁾.

La expresión de nueve marcadores de CSC de tiroides (CD13, CD15, CD24, CD44, CD90, CD117, CD133, CD166, y CD326) y actividad ALDH, se han encontrado en líneas celulares (FRO, KTC1/2/3, TPC1, WRO, ACT1, y 8505C). Pero a pesar de que son muy buenos indicadores de neoplasia no son universales del todo, otros marcadores tales como CD326 que regulan las propiedades diferentes de las CSCs de tiroides pueden existir ⁽²⁴⁾.

CÁNCER DE PULMÓN

Las células CD133 positivas actúan como iniciadoras de tumor, aumentan notablemente cuando las células, aisladas a partir de muestras de NSCLC (cáncer de pulmón no microcítico), se cultivan en forma de esferas en condiciones de cultivo no adherentes ⁽²⁵⁾. La expresión elevada de CD133 se asocia con la etapa, el tamaño del tumor y la diferenciación de NSCLC, además otros marcadores como OCT4A (factor de transcripción de unión a octámero 4), NANOG y MDR1 también se pueden encontrar ⁽²⁶⁾. Marcadores tales como la ESA, CXCR4, ALDH y ABCG2 se han utilizado con CD133 para el aislamiento de CSCs en este tipo de cáncer ^(27,28).

CÁNCER DE MAMA

La expresión de CD44/CD24 y ALDH1 es el método más preciso para identificar CSC a partir de poblaciones de cáncer de mama. Sin embargo, la superposición entre CSCs con fenotipo CD44 (+) CD24 (- / bajo) y ALDH1 (alta) en el cáncer de mama puede darse. Los fenotipos CD44 (+) CD24 (- / bajo) y ALDH1 (+) parecen también identificar CSCs con distintos niveles de diferenciación ⁽²⁰⁾ y también muestran un potencial tumorigénico más alto en ratones NOD / SCID ⁽²¹⁾. La evidencia reciente sugiere que la actividad de aldehído deshidrogenasa (ALDH) es una característica de las CSC medibles mediante el ensayo de aldefluor. ALDH1A1 y ALDH1A3 unas de las 19 ALDH isoformas expresadas en los seres humanos, se cree que son

responsables de la actividad de las CSCs ⁽²⁹⁾. El fenotipo comúnmente encontrado en las CSCs de este tipo de cáncer es CD44 + / CD24-, estas células expresan niveles elevados de factores pro-angiogénicos en comparación con las células CD44 + / CD24+ ⁽³⁰⁾. Aunque anteriormente Liu y col. ⁽³¹⁾, caracterizaron a las CSCs de mama por la presencia de los marcadores ESA y CD44 y la ausencia de la expresión del marcador CD24.

La transición epitelio-mesenquimal (EMT) se da por la interconversión regulada por microARN. Las CSCs similares a las del EMT están en gran parte en reposo, de forma invasiva y caracterizadas por la expresión de los marcadores de CSCs CD24 (-) CD44 (+) CD49f (+) y son EpCAM (-), teniendo en cuenta que en la transición epitelio mesenquimal se caracteriza por activa auto-renovación y la expresión de marcadores de las CSCs ALDH, EpCAM (+), D49f (+). Una subpoblación de células que expresan tanto CD24 (-) CD44 (+) y ALDH puede representar las células en la transición entre estos estados ⁽³¹⁾.

CÁNCER COLORRECTAL

En el cáncer colorrectal, un subconjunto de células CD26 + residentes en tumores primarios y tumores metastásicos mostraron la propagación del tumor, quimio-resistencia, lo que sugiere que la presencia el marcador CD26 + en tumores primarios también se podría usar para predecir la metástasis en pacientes con cáncer en diferentes etapas ⁽³²⁾. Aunque la mayoría de las células de cáncer de colon expresan niveles moderados de CD133, CD44 y CD166 ⁽³³⁻³⁵⁾. Las células CD133 + tienen un contenido de ADN mayor ⁽³⁶⁾, y llegan a convertirse en CD133-durante la metástasis, pero tanto las CSCs CD133+ y CD133- inician tumores en ratones NOD / SCID ⁽³⁷⁾.

CÁNCER GÁSTRICO

A pesar de que CD133 (+) y CD133 (+)

/ CD44 (+) se detectan en GC primarios no poseen propiedades de células madre ni exhiben propiedades de células iniciadoras de tumores en experimentos de trasplante de xenoinjertos ⁽³⁸⁾. Aunque otros estudios indican que pacientes CD133-positivos de cáncer gástrico tienen peor pronóstico ⁽⁴⁰⁾.

CÁNCER DE PRÓSTATA

Se prevé que las CSCs pueden representar también las “semillas” letales para una posterior metástasis ⁽³⁹⁾. Subconjuntos con capacidades de diferenciación distintas dentro del epitelio basal (CD49f (+) Trop-2 (+) CD24 (-) y CD49f (+) Trop-2 (+) CD24 (+)) se pueden distinguir en la próstata humana. CD24 es un marcador expresado sobre las células de transición y puede desempeñar un papel en la diferenciación y migración de las CSCs a la capa luminal ⁽⁴⁰⁾. Aunque las CSCs con fenotipo CD133 (alto)/CD44 (alto) tiene capacidad de iniciar tumores en ratones NOD/SCID ⁽⁴¹⁾.

CÁNCER DE HÍGADO

CD133 está presente en las CSCs de hígado ⁽⁴²⁾, aunque también es posible encontrar el fenotipo CD133 (+) / ALDH (+) ⁽⁴³⁾ y dado que el virus de la hepatitis puede promover la expresión de CD133 en las CSCs del carcinoma hepatocelular, CD133 + puede estar junto a los marcadores EpCAM, CD24, CD44, CD90 y OV6 en etapas tempranas o en metástasis ⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾.

CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Varios antígenos de superficie celular tales como CD44, CD117, CD133 y MYD88 se han utilizado para aislar células madre de cáncer de ovario ⁽⁴⁸⁾.

La nestina es una proteína de filamento intermedio expresado en la proliferación de células durante el desarrollo embrionario del sistema nervioso central (CNS) y se considera marcador de células madres neuronales. Ya se ha

investigado la diferencia de expresión de nestina entre el pre-cáncer y el cáncer de cuello uterino invasivo, en donde la expresión de la nestina parece participar en el paso de la iniciación del cáncer y potencialmente podría ser un marcador útil en la detección temprana de cáncer de cuello uterino ⁽⁴⁹⁾.

MELANOMA

Aldehído deshidrogenasa 1 (ALDH1, ALDH1A1), una enzima responsable de la oxidación de aldehídos intracelulares, ha demostrado tener una función en la diferenciación temprana de las células madre. Su actividad muestra un potencial prometedor como unos marcadores universales para la identificación y el aislamiento de las células madre normales y células madre de cáncer de múltiples fuentes en una variedad de tipos de tejidos ⁽⁵⁰⁾. A pesar de todos los esfuerzos, una población pura CSC no se ha aislado y actualmente in vivo se encuentran varias poblaciones de células en marcadores contradictorios de superficie ⁽⁵¹⁾.

En el adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) tiene como marcadores específicos de CSCs, como CD133, CD24, CD44, CXCR4, EpCAM, ABCG2, c-Met, ALDH-1, y nestina ⁽⁵²⁾.

SEÑALIZACIÓN EN LAS CSCS

En las células madre de melanoma (MSC) CD133 + la resistencia a la apoptosis inducida por “taxol” es notoria, a diferencia de las células CD133-, en donde no se muestra resistencia ⁽⁵³⁾. Las vías IL-8 ⁽⁵⁴⁾, mTOR, PI3K y MAPK se activan preferentemente en las células CD133 + ⁽⁵⁵⁾.

Los factores de troncalidad Sox2, Oct3 / 4 y Nanog además de estar relacionados con las células madre pluripotentes inducidas, también tienen un papel muy importante en el mantenimiento de células madre del cáncer ⁽⁵⁶⁾. Pero, además la inducción aberrante por *Helicobacter pylori* ⁽⁵⁷⁾ con los factores de transcripción, CDX1 y CDX2, también juega

un papel importante en esta modificación. Hay algunos genes que se activan directamente por CDX1 en el cáncer gástrico y factores de reprogramación relacionados, tales como SALL4 y KLF5⁽⁵⁸⁾.

Un número de marcadores de superficie celular tales como CD44, CD24, CD133 se utilizan a menudo para identificar y enriquecer las células madre cancerosas. Una red de regulación que consiste en microRNAs y Wnt / β -catenina, Notch y Hedgehog vías de señalización controla las propiedades de CSC⁽⁵⁹⁾.

La señalización de Wnt desempeña un papel crítico en la regulación de las células madre / progenitoras en la glándula mamaria, así como otros compartimentos de tejido. Por otra parte, existe una fuerte evidencia que sugiere que la activación defectuosa de la señalización de Wnt induce tumores de mama a partir de células madre / progenitoras, y que ejerce sus efectos oncogénicos a través de la activación mediada por LRP5/6 de la beta-catenina y las vías de mTOR. Los retrovirus aviar se ha demostrado que introducen oncogenes en un pequeño subconjunto de células mamarias somáticas, transformando preferentemente a las células madre / progenitoras, lo que sugiere que las células madre / progenitoras en la glándula mamaria pueden ser especialmente susceptibles a la transformación oncogénica⁽⁶⁰⁾.

Las β -catenina también desempeñan papeles importantes en el desarrollo y la tumorigénesis mamaria a través de sus funciones en la adhesión celular, la transducción de señales y regulación de contexto de células específicas de la expresión génica. Los estudios en ratones han puesto de relieve el papel fundamental de la señalización de β -catenina en la biología de células madre en varias etapas de desarrollo mamario, esta expresión desregularizada de la señalización β -catenina perturba la dinámica de las células madre y células progenitoras induciendo a tumores mamarios tanto en ratones como en humanos⁽⁶¹⁾.

La activación constitutiva de la vía Wnt conduce a la formación de adenoma, un paso necesario hacia el cáncer intestinal. En vista del papel establecido de Wnt en la regulación de la troncalidad, se han aislado células madre del cáncer (CSCs) de tumores intestinales mutantes Apc y Apc/KRAS. Mientras que las CSCs están presentes en tumores KRAS/Apc, parecen ser muy raras (<10⁻⁶) en los adenomas mutantes Apc. En contraste, la subpoblación de células de adenocarcinoma Lin (-) CD24 (alta) CD29 (+) parece ser enriquecida en las células madre cancerosas con el aumento de los niveles de β -catenina activa⁽⁶²⁾.

Las CSCs expresan CD133 y transportadores de casete de unión a ATP, por el cual las células pueden bombear colorantes específicos de fluorescencia, tales como Hoechst33342⁽⁶³⁾.

La señalización de Notch se ha destacado como una vía implicada en el desarrollo de la mama y frecuentemente se desregula en el cáncer de mama invasivo, lo que podría representar nuevas dianas terapéuticas para prevenir la recurrencia del cáncer de mama pre-invasivo e invasivo^(45-49,64).

La vía de señalización Notch es una cascada de señalización intercelular conservada evolutivamente⁽⁶³⁾. Se propone que la vía de señalización Notch puede representar nueva diana para el cáncer. Desempeña un papel importante en el desarrollo y la determinación del destino celular, y está desregulado en malignidades hematológicas y tumores sólidos humanos. Ya se han probado anticuerpos monoclonales (mAbs) que interfieren con la interacción ligando-receptor. Los mAbs ya están siendo probados en los ensayos clínicos de varios tipos de cáncer⁽⁶⁵⁾.

Piwil2, un miembro de la familia de genes Ago/ Piwi, se ha demostrado que se expresa en diferentes células de cáncer, en especial su notable expresión en las CSC, y también se sabe que es esencial para auto-renovación de las células madre de la línea germinal en diversos

organismos ⁽⁶⁶⁾.

La expresión de Jagged2 y Notch3 contribuyen al desarrollo de cáncer gástrico ⁽⁶⁷⁾ y otros tipos de tumores ^(67,68).

Las fibulinas (FBLNs), son una familia de proteínas de la matriz extracelular, actúan como supresores de tumor o activadores en diferentes tipos de cáncer, y los mecanismos moleculares subyacentes de su acción en el cáncer siguen sin estar claros. La expresión de FBLN3 es suprimida por promotores de hipermetilación asociada con la invasividad y agresividad en el cáncer de pulmón no microcítico. En este estudio se evaluaron las funciones y mecanismos de señalización de FBLN3 en las CSC de pulmón. La expresión forzada de FBLN3 suprime la invasión y la migración de las células de adenocarcinoma de pulmón y la disminución de la expresión de los activadores de la transición epitelio-mesenquimal (EMT), incluyendo N-cadherina, factor de crecimiento similar a la insulina (IGF1R) y los factores de troncalidad (propiedad de dar origen a otras células, actuando como células madre) Sox2 y β -catenina ⁽⁶⁹⁾.

La EMT desempeña un papel crítico en la invasión y la metástasis de cáncer y por estar asociado con las propiedades de las CSCs. Esta transición es dada por SAIL en una línea celular de cáncer de tiroides de tipo epitelial ACT-1, mejorando el triple su capacidad de formación de tumores in vitro, teniendo quimio-sensibilidad ⁽⁷⁰⁾.

La regulación epigenética por la modificación de las histonas, específicamente a través de las proteínas del grupo Polycomb (PCG) como EZH2 y el BMI-1 son el motor importante en la biología de células madre, a su vez se correlaciona con mal pronóstico en muchos tipos de tumores, ayudando a mantener su fenotipo. En líneas celulares de cáncer de páncreas y de mama hay elevado niveles de EZH2 en comparación con las células no-CSC y que cuando se interrumpen, se reduce significativamente la frecuencia de células madre cancerosas ⁽⁷¹⁾. Esta regulación

negativa de BMI-1 se da con el uso del regulador Mel-18 ⁽⁷²⁾.

ANTÍGENOS DE LAS CSCS COMO BLANCOS EN LA INMUNOTERAPIA

Hay varias inmunoterapias dirigidas a un número de antígenos de tumor de próstata que están actualmente en desarrollo. Sin embargo, las respuestas clínicas en este entorno son inconsistentes, y se cree que el fracaso para lograr la erradicación del tumor completo y permanente se debe a las CSCs ⁽⁷³⁾.

Muchos antígenos asociados a tumores humanos (TAA) Recientemente se han identificado y caracterizado molecularmente. Cuando se une a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad, péptido de TAA son reconocidos por las células T. Por lo tanto, los estudios clínicos han sido iniciados para evaluar el potencial terapéutico de la inmunización activa o la vacunación con péptidos de TAA en los pacientes con cáncer metastásico. Hasta el momento, solo un número limitado de péptidos de TAA, en su mayoría los reconocidos por las células T CD8 (+) en pacientes con melanoma, han sido clínicamente probados. En algunos ensayos clínicos, se ha observado la regresión del tumor parcial o completa en aproximadamente 10 % -30 % de los pacientes. No se han reportado efectos secundarios graves ⁽⁷⁴⁾.

Mucha atención se ha centrado en CD133 como marcador de células cancerosas en varios neoplasias humanas; su expresión parece predecir el pronóstico desfavorable. Con base en sus características que poseen, es concebible que solo la erradicación de células madre cancerosas puede conducir a la cura del cáncer ⁽⁷⁵⁾. Este marcador ha sido identificado en tumores cerebrales malignos ⁽⁷⁶⁾. Sin embargo, CD133 se expresa en las células epiteliales diferenciadas en varios órganos y las células CD133- también se encuentran en los tumores ^(77,78). Es por eso que las células CD133 + podrían ser objetivos potenciales de la terapia antitumoral en el futuro ⁽⁷⁹⁾.

Dado que CD133 es un marcador de las CSCs, también ha sido relacionado con la regresión de carcinoma de cabeza y cuello de células escamosas (HNSCC) *in vivo*. Ya se ha caracterizado una toxina biespecífica compuesta de dos fragmentos de anticuerpo y una toxina de proteína catalítica lo que permite que se una a dos marcadores de las CSCs, eliminando subpoblaciones resistentes. Este biespecífico inhibe potentemente la traducción de proteínas y la proliferación *in vitro* en tres tipos diferentes de carcinoma, garantizando una terapia eficaz para el carcinoma ⁽⁸⁰⁾.

En una población de CSCs y en una población de no-CSCs derivadas de adenocarcinoma de pulmón LHK2, células de adenocarcinoma de colon SW480 y células de adenocarcinoma de mama MCF-7, usando RT-PCR y PCR en tiempo real, los genes (MAGEA2, MAGEA3, MAGEA4, MAGEA6, MAGEA12, MAGEB2, GAGE1, GAGE8, SPANXA1, SPANXB1, SPANXC, XAGE2, SPA17, BORIS, PLU-1, SGY-1, TEX15 y CT45A1) mostraron mayores niveles de expresión en la población con CSCs y diez genes (BAGE1, BAGE2, BAGE4, BAGE5, XAGE1, LIP1, D40, HCA661, TDRD1 y TPTE) mostraron similar expresión en ambos grupos ⁽⁸¹⁾.

Las células normales apenas sufren mitosis, mientras que las células cancerosas se dividen con frecuencia y crecen bien. Por lo tanto, los antígenos relacionados con el ciclo G2/M (Birc5, Aurka, Nke2 y Plk1) en células del cáncer específicas se consideran candidatos adecuados como dianas de la inmunoterapia del cáncer. Esta expresión de antígenos relacionados con este ciclo de la mitosis se ha investigado en CSCs / (CIC) para verificar la diferencia en el efecto anti-tumoral. Se aislaron las CSCs utilizando colorante Hoechst 33342 a partir de líneas de células CT 26. Se ha encontrado que Birc5 y Aurka se expresan tanto en células madre cancerosas / CIC y en no-CSCs/CICs, mientras que Nek2 y Plk1 se expresan preferentemente en no-CSCs/CICs (antígenos no CSC) ⁽⁸²⁾.

El anticuerpo TAB 004 puede ser explorado como un agente diana terapéutico para las CSCs en PC. El TAB 004 EIA detecta MUC1 circulantes de una manera dependiente de la fase en pacientes con PC y por lo tanto puede ser explorado como un biomarcador de diagnóstico etapa PC ⁽⁸³⁾.

Las proteínas de choque térmico (HSP) son normalmente inducidas bajo estrés ambiental, para servir como chaperonas para el mantenimiento de plegamiento de las proteínas correctas pero a menudo se sobre expresan en muchos tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de mama. La expresión de Hsp27, una pequeña HSP independiente de ATP, se asocia con la migración celular y la resistencia a fármacos de las células de cáncer de mama. Hsp27 regula el proceso de la EMT y la actividad de NF-kB (factor nuclear kappa B) para contribuir al mantenimiento de las CSCs de mama, considerándose como una nueva estrategia en la terapia del cáncer de mama ⁽⁸⁴⁾. Aunque hay ensayos clínicos de inhibidores de Hsp90 en la terapia del cáncer de mama que están en curso, el efecto de focalización de las CSCs de mama de ellos sigue siendo poco clara. La geldanamicina (GA), es un inhibidor de Hsp90, podría suprimir células de cáncer de mama ALDH (+) de una manera dependiente de la dosis. En combinación con quercetina o KNK437 BCSCs potenciadas sirve como una solución potencial para prevenir la resistencia a los fármacos y evitar la toxicidad de altas dosis de inhibidores de Hsp90 en la aplicación clínica ⁽⁸⁵⁾.

TERAPIA COMBINADA

Una de las razones principales de los tratamientos contra el cáncer ineficaces es la falta de eficiencia en la eliminación de las CSC. Por lo tanto, la combinación de varios agentes contra las CSCs puede ofrecer mejores beneficios terapéuticos. Varias moléculas contra las CSC han sido objeto de evaluaciones preclínicas. Sin embargo, su baja solubilidad y toxicidad no específica limitan su traducción clínica ⁽⁸⁶⁾. Pero

además de los antígenos específicos de estas CSCs que pueden ser blanco de anticuerpos que se diseñen para aplicarse en vacunas o algún otro método inmunoterapéutico se plantea que la radioterapia, quimioterapia, podría tener un bajo porcentaje de recaídas en los pacientes.

Dentro los blancos más conocidos de las CSCs es el CD133+, receptor de endotelina-A (ETRA) que juega un papel importante en la migración de las células del tumor, la metástasis, y la proliferación. El receptor de la endotelina B (ETRB) está relacionado con la angiogénesis y la inhibición del reclutamiento de células inmunitarias anti-tumorales. Así el doble bloqueo de tanto ETRA y ETRB podría tener efectos antitumorales significativos. El bloqueo de estos receptores se ha dado en combinación con la quimioterapia y ha tenido resultados significativos ⁽⁸⁷⁾. Pero como se sabe que los cánceres pueden escapar al reconocimiento inmune por medio de evasión de complejo de complejo mayor de histocompatibilidad clase I (MHC) mediado por el reconocimiento por los linfocitos T citotóxicos, queda mucho por investigar las estrategias de inmunización dirigidos a antígenos específicos asociados a tumores no se han caracterizado extensamente en modelos murinos de cáncer de varios tipos de cáncer ⁽⁸⁸⁾.

No solo los clústeres de diferenciación son muy buenos blancos, en cáncer de pulmón los ensayos clínicos recientes han proporcionado pruebas de los beneficios de ciertas formas de inmunoterapia. Las células T $\gamma\delta$ constituyen 2% -10% de los linfocitos T en la sangre humana y juegan un papel en la vigilancia inmune contra los patógenos microbianos y posiblemente cáncer. Estas células T reconocen fosfo-antígenos través de los receptores polimórficos $\gamma\delta$ de células T receptoras (TCR), así como el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I ⁽⁸¹⁾.

De acuerdo con la teoría de las CSCs, las terapias que no están orientadas a las CSC. Teniendo en cuenta que los linfocitos T citotóxicos

(CTL) tienen el potencial de reconocer y destruir las células neoplásicas individuales dentro de un tejido, ya sea mediante la vacunación con CSCs u algún otro mecanismo inmune no está comprendido del todo, pero existe evidencia experimental que muestra que las líneas de CSCs establecidas a partir de la próstata de un adenocarcinoma transgénico de la próstata de ratón (TRAMP) expresan antígenos asociados con el cáncer, las moléculas de MHC de clase I y II, así como ligandos para los receptores de las células NK. En efecto las CSCs son objetivos para la citotoxicidad mediada tanto por las células NK y CTL, tanto *in vitro* como *in vivo*. La administración de células dendríticas pulsadas con CSCs irradiadas induce a una respuesta inmune específica de tumor que es más notoria que la inducida por las células dendríticas pulsadas con células tumorales diferenciadas, retrasando el crecimiento del tumor en ratones expuestos con células madre cancerosas de próstata y causa la regresión del tumor en ratones TRAMP. Por lo tanto, las CSCs son el blanco de la respuesta inmune innata y adaptativa ⁽⁸⁹⁾.

Existe una gran necesidad insatisfecha de agentes rentables y ampliamente disponibles antineoplásicos inmuno-terapéuticos con buenos resultados. Los microARN (miARN) que regulan la inmunosupresión mediada por tumores o los puestos de control inmunes pueden inducir fuertes respuestas inmunes terapéuticas, lo que indica que los miRNAs en última instancia, pueden formar parte de las múltiples opciones para reforzar la inmunoterapia contra el cáncer ⁽⁹⁰⁾. Por ejemplo en los gliomas, a pesar de todos los esfuerzos de la cirugía citoreductora en combinación con la quimioterapia intensa, el glioblastoma multiforme (GBM, glioma de grado IV) todavía tiene un pronóstico sombrío. La investigación actual se centra en la orientación molecular para superar la resistencia a la terapia convencional. Los miRNA, han atraído a intensos esfuerzos de investigación que apuntan hacia el potencial terapéutico potencial, con el objetivo de sensibilizar a las células de glioma

a la quimioterapia y / o radioterapia ⁽⁹¹⁾.

Los pacientes con melanoma con frecuencia tienen niveles séricos elevados de interleucina-6 (IL-6), que se relacionan con un mal pronóstico. IL-6 activa la fosforilación de STAT3, la inducción de la transcripción de los genes que regulan la proliferación de células tumorales y anti-apoptóticas. Además, la evidencia reciente sugiere que la IL-6 induce la transición epitelial-mesenquimal y aumenta la invasividad de las células tumorales de origen epitelial. Sin embargo, se desconoce si la IL-6 afecta a las células tumorales mesenquimales. Se han examinado los efectos de la IL-6 en las células del melanoma encontrándose que la IL-6 puede aumentar su potencial metastásico mediante la regulación de la expresión de Twist y N-cadherina. Se confirma que los tejidos de melanoma humano expresan IL-6 (especialmente en el sitio de la lesión), el receptor de IL-6, N-cadherina y Twist nucleares. La IL-6 induce la fosforilación de STAT3 en células de melanoma humano WM-266-4, que resulta el alza transitoria de Twist, que es un regulador clave de la metástasis. Es importante destacar que la expresión de N-cadherina, una proteína de Twist, también se incrementa en la superficie celular después del tratamiento con IL-6. Estas células muestran una mayor invasividad formando nódulos más metastásicos en los pulmones de los ratones NOD-SCID después de una inyección intravenosa. Es importante destacar que las células del melanoma con eliminación de N-cadherina forman menos nódulos pulmonares en comparación con el control en el modelo ratón NOD-SCID. Estos datos sugieren que el aumento de IL-6 en suero en pacientes con cáncer podría aumentar la invasividad de las células de melanoma y acelerar la metástasis. El bloqueo de IL-6 en el microambiente del melanoma puede por lo tanto inhibir la progresión de la enfermedad ⁽⁹²⁾.

Diversos enfoques se han explorado que van desde el uso de la irradiación de las vacunas de

células enteras inactivadas derivadas de tumores tanto autólogos y alogénicos (incluso líneas celulares tumorales) y versiones modificadas genéticamente de tales vacunas celulares que tienen como objetivo la corrección de la disfunción co-estimuladora o en la alteración del ambiente humoral *in situ* para facilitar el reconocimiento inmune y la activación. Vacunas anti-idiotipo, basadas en idiotipos asociados a células de cáncer, también se han explorado que apuntan a aumentar la inmunogenicidad a través de la generación *in vivo* de la respuesta inmune. Las vacunas de células dendríticas (DC) tratan de mejorar la presentación de TAA a los linfocitos T vírgenes. Desafortunadamente, siempre existe la posibilidad de que la presentación defectuosa de antígenos dé como resultado la inducción de tolerancia a los antígenos contenidos en la vacuna, y la posterior progresión rápida del tumor. Los modelos animales, aunque muy artificiales, han dado resultados prometedores. Los ensayos clínicos en seres humanos, no han sido tan buenos. Aunque la activación inmunológica en general dirigido contra los antígenos diana contenidos dentro de la vacuna contra el cáncer ha sido documentada en la mayoría de los casos, la reducción en la carga tumoral no se ha observado con frecuencia, y la progresión tumoral y la metástasis generalmente perdura, posiblemente después de un período ligeramente prolongado de remisión. El fracaso de las vacunas contra el cáncer es debido a la misma relación entre el huésped y el tumor: a través de un proceso de selección natural el anfitrión conduce al enriquecimiento selectivo de clones de células transformadas neoplásicamente altamente agresivos, que aparentemente son tan indiferenciados que ya no expresan moléculas específicas de células cancerosas ⁽⁹³⁾.

El llamado “microambiente del tumor (TME)”, en la que existe asociación recíproca entre las células cancerosas, las células del sistema inmune y las células del estroma. TME como un intrincado ambiente también se compone de las CSC que pueden resistir

contra las quimioterapias. En tumores sólidos, el metabolismo y la vascularización parece ser aberrante y los fluidos intersticiales del tumoral (TIF) como barrera fisiológica. Por lo tanto, la quimioterapia, la inmunoterapia y la terapia génica a menudo no proporcionan resultados clínicos convincentes⁽⁶³⁾.

El uso de los genes asociados con el cáncer de próstata descubiertos a través de estudios de genética implica la construcción de vacunas con el uso de vectores recombinantes de virus de plásmidos que codifican estos nuevos antígenos asociados a tumores (TAA) para inducir respuestas inmunes específicas a TAA para la prevención o la terapia de cáncer de próstata⁽⁹⁴⁾.

En este sentido, las nanopartículas multifuncionales que pueden integrar diversos componentes clave, tales como medicamentos, genes, y ligandos dirigidos utilizando plataformas de entrega únicas serían más eficientes en el tratamiento de cánceres resistentes a múltiples fármacos⁽⁹⁵⁾.

La inyección de la proteína recombinante FBLN3 en xenoinjertos subcutáneos establecidos con CSCs ALDH + suprime significativamente el crecimiento y la progresión del tumor⁽⁶⁹⁾.

El antígeno NY-ESO – 1 es un objetivo de la vacuna en el cáncer epitelial de ovario (EOC), pero su expresión limitada es un obstáculo para la eficacia de la vacuna. Dado que NY-ESO-1 se regula por la metilación del ADN, la hipótesis de que los inhibidores de la ADN metiltransferasa (DNMT) podría aumentar la terapia con vacunas hacia este antígeno. En torno a esto la hipometilación global de ADN en EOC se asocia con la presencia de anticuerpos circulantes contra NY-ESO-1. En ensayos previos, la estabilización de la enfermedad o la respuesta clínica parcial ocurrieron en 6/10 pacientes evaluadas. Sobre la base de estos resultados alentadores, se justifica la evaluación de los regímenes de quimio-inmunoterapia combinatorios en EOC y otros tipos de tumores⁽⁹⁶⁾.

Como conclusión: la inmunoterapia del cáncer

es el uso del sistema inmune para tratar el cáncer. El objetivo de este tratamiento es atacar a las células tumorales malignas que son responsables de la enfermedad, pero específicamente los avances se centran en las CSCs donde ya se ha planteado la hipótesis que son responsables de la progresión de la enfermedad. Aunque las células cancerosas son menos inmunogénicas que los agentes patógenos, el sistema inmune es claramente capaz de reconocer y eliminar las células tumorales. El desafío para la inmunoterapia consiste en utilizar los avances en inmunología celular y molecular para desarrollar estrategias que con eficacia y seguridad aumentan la respuesta antitumoral. La existencia de múltiples estados de células madre sugiere la necesidad de desarrollar estrategias terapéuticas capaces de dirigir con eficacia CSC en todos estos estados. Utilizando la inmunoterapia junto con los miRNAs, radioterapia, quimioterapia, pueden reducir la enfermedad de manera no invasiva en modelos experimentales y humanos. Esta estrategia tiene muchos desafíos para tener posteriormente un tratamiento efectivo contra esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Sagar JI, Chaib B, Sales K, Winslet M, Seifalian A. Role of stem cells in cancer therapy and cancer stem cells: A review. *Cancer Cell Int.* 2007;7:9.
2. Bixby S, Kruger G, Mosher J, Joseph NM, Morrison SJ. Cell-intrinsic differences between stem cells from different regions of the peripheral nervous system regulate the generation of neural diversity. *Neuron.* 2002;35(4):643-656.
3. Hope K, Jin L, Dick J. Human acute myeloid leukemia stem cells. *Arch Med Res.* 2003;34(6):507-514.
4. Oliveira L, Jeffrey S, Ribeiro-Silva A. Stem cells in human breast cancer. *Histol Histopathol.* 2010;25(3):371-385.
5. Luo L, Han ZC. Leukemia stem cells. *Int J Hematol.* 2006;84(2):123-127.
6. Dick J. Acute myeloid leukemia stem cells. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1044:1-5.

7. Zheng X, Seshire A, Ruster B, Bug G, Beisert T, Puccetti E, et al. Arsenic but not all-trans retinoic acid overcomes the aberrant stem cell capacity of PML/RARalpha-positive leukemic stem cells. *Haematologica*. 2007;92(3):323-331.
8. Warner J, Wang J, Hope K, Jin L, Dick J. Concepts of human leukemic development. *Oncogene*. 2004;23(43):7164-7177.
9. Testa U. Leukemia stem cells. *Ann Hematol*. 2011;90(3):245-271.
10. Catalano V, Turdo A, Di Franco S, Dieli F, Todaro M, Stassi G. Tumor and its microenvironment: A synergistic interplay. *Semin Cancer Biol*. 2013;(6 Pt B):522-533.
11. Ailles E, Weissman I. Cancer stem cells in solid tumors. *Curr Opin Biotechnol*. 2007;18(5):460-466.
12. Jordan C, Guzman M, Noble M. Cancer stem cells. *N Engl J Med*. 2006; 355:1253-1261.
13. Zhou B, Zhang H, Damelin M, Geles K, Grindley J, Dirks P. Tumour-initiating cells: Challenges and opportunities for anticancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8(10):806-823.
14. Vaz AP, Ponnusamy MP, Batra SK. Cancer stem cells and therapeutic targets: An emerging field for cancer treatment. *Drug Deliv Transl Res*. 2013;3(2):113-120.
15. Quintana E, Shackleton M, Sabel MS, Fullen DR, Johnson TM, Morrison SJ. Efficient tumor formation by single human melanoma cells. *Nature*. 2008;456(7222):593-598.
16. Bidlingmaier S, Zhu X, Liu B. The utility and limitations of glycosylated human CD133 epitopes in defining cancer stem cells. *J Mol Med (Berl)*. 2008;86(9):1025-1032.
17. Gambelli F, Sasdelli F, Manini I, Gambarana C, Oliveri G, Miracco C, et al. Identification of cancer stem cells from human glioblastomas: Growth and differentiation capabilities and CD133/prominin-1 expression. *Cell Biol Int*. 2012;36(1):29-38.
18. Choy W, Nagasawa DT, Trang A, Thill K, Spasic M, Yang I. CD133 as a marker for regulation and potential for targeted therapies in glioblastoma multiforme. *Neurosurg Clin N Am*. 2012; 23(3):391-405.
19. Badve S, Nakshatri H. Breast-cancer stem cells-beyond semantics. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):e43-48.
20. Ricardo S, Vieira A, Gerhard R, Leitão D, Pinto R, Cameselle-Teijeiro J, et al. Breast cancer stem cell markers CD44, CD24 and ALDH1: Expression distribution within intrinsic molecular subtype. *J Clin Pathol*. 2011;64(11):937-946.
21. Nakshatri H, Srour E, Badve S. Breast cancer stem cells and intrinsic subtypes: Controversies rage on. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2009;4(1):50-60.
22. Visvader E, Lindeman G. Cancer stem cells: Current status and evolving complexities. *Cell Stem Cell*. 2012;10(6):717-728.
23. Ma S. Biology and clinical implications of CD133(+) liver cancer stem cells. *Exp Cell Res*. 2013;319(2):126-132.
24. Shimamura M, Nagayama Y, Matsuse M, Yamashita S, Mitsutake N. Analysis of multiple markers for cancer stem-like cells in human thyroid carcinoma cell lines. *Endocr J*. 2014 Feb 15. [Epub ahead of print].
25. Tirino V, Camerlingo R, Franco R, Malanga D, La Rocca A, Viglietto G, et al. The role of CD133 in the identification and characterization of tumor-initiating cells in non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;36(3):446-453.
26. Le H, Zeng F, Xu L, Liu X, Huang Y. The role of CD133 expression in the carcinogenesis and prognosis of patients with lung cancer. *Mol Med Rep*. 2013;8(5):1511-1518.
27. Bertolini G, Roz L, Perego P, Tortoreto M, Fontanella E, Gatti L, et al. Highly tumorigenic lung cancer CD133+ cells display stem-like features and are spared by cisplatin treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(38):16281-16286.
28. Jiang F, Qiu Q, Khanna A, Todd NW, Deepak J, Xing L, et al. Aldehyde dehydrogenase 1 is a tumor stem cell-associated marker in lung cancer. *Mol Cancer Res*. 2009;7(3):330-338.
29. Marcatò P, Dean CA, Giacomantonio CA, Lee PW. Aldehyde dehydrogenase: Its role as a cancer stem cell marker comes down to the specific isoform. *Cell Cycle*. 2011;10(9):1378-1384.
30. Sun H, Jib J, Wang X, Ma B, Di L, Song G. CD44+/CD24- breast cancer cells isolated from MCF-7 cultures exhibit enhanced angiogenic properties. *Clin Transl Oncol*. 2013;15(1):46-54.
31. Liu S, Clouthier SG, Wicha MS. Role of microRNAs in the regulation of breast cancer stem cells. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2012;17(1):15-21.
32. Mani S, Guo W, Liao M, Eaton E, Ayyanan A, Zhou A, et al. The epithelial mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell*. 2008;133(4):704-715..
33. Botchkina GI, Zuniga ES, Das M, Wang Y, Wang

- H, Zhu S, et al. New-generation taxoid SB-T-1214 inhibits stem cell-related gene expression in 3D cancer spheroids induced by purified colon tumor-initiating cells. *Mol Cancer*. 2010;9:192.
34. Chen S, Song X, Chen Z, Li X, Li M, Liu H, et al. CD133 expression and the prognosis of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(2):e56380.
 35. Haraguchi N, Ohkuma M, Sakashita H, Matsuzaki S, Tanaka F, Mimori K, et al. CD133+CD44+ population efficiently enriches colon cancer initiating cells. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(10):2927-2933.
 36. Jaksch M, Munera J, Bajpai R, Terskikh A, Oshima RG. Cell cycle dependent variation of a CD133 epitope in human embryonic stem cell, colon cancer, and melanoma cell lines. *Cancer Res*. 2008;68(19):7882-7886.
 37. Shmelkov SV, Butler JM, Hooper AT, Hormigo A, Kushner J, Milde T, et al. CD133 expression is not restricted to stem cells, and both CD133+ and CD133- metastatic colon cancer cells initiate tumors. *J Clin Invest*. 2008;118(6):2111-2120.
 38. Rocco A, Liguori E, Pirozzi G, Tirino V, Compare D, Franco R, et al. CD133 and CD44 cell surface markers do not identify cancer stem cells in primary human gastric tumors. *J Cell Physiol*. 2012;227(6):2686-2693.
 39. Li H, Tang DG. Prostate cancer stem cells and their potential roles in metastasis. *J Surg Oncol*. 2011; 103(6):558-562.
 40. Petkova N, Hennenlotter J, Sobiesiak M, Todenhöfer T, Scharpf M, Stenzl A, et al. Surface CD24 distinguishes between low differentiated and transit-amplifying cells in the basal layer of human prostate. *Prostate*. 2013;73(14):1576-1590.
 41. Botchkina GI, Zuniga ES, Rowehl RH, Park R, Bhalla R, Bialkowska AB, et al. Prostate cancer stem cell-targeted efficacy of a new-generation taxoid, SBT-1214 and novel polyenolic zinc-binding curcuminoid, CMC2.24. *PLoS One*. 2013;8(9):e69884.
 42. Li X, Luo Q, Song G. Novel therapeutic strategies for treatment of hepatocellular carcinoma: Targeting intervention on liver cancer stem cells. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2013; 30(4):894-898.
 43. Lingala S, Cui YY, Chen X, Ruebner BH, Qian XF, Zern MA, et al. Immunohistochemical staining of cancer stem cell markers in hepatocellular carcinoma. *Exp Mol Pathol*. 2010;89(1):27-35.
 44. Ma Z, Swigut T, Valouev A, Rada-Iglesias A, Wysocka J. Sequence-specific regulator Prdm14 safeguards mouse ESCs from entering extra-embryonic endoderm fates. *Nat Struct Mol Biol*. 2011;18(2):120-127.
 45. Zeng Z, Ren J, O'Neil M, Zhao J, Bridges B, Cox J, et al. Impact of stem cell marker expression on recurrence of TACE-treated hepatocellular carcinoma post liver transplantation. *BMC Cancer*. 2012;12:584.
 46. Pang RW, Poon RT. Cancer stem cell as a potential therapeutic target in hepatocellular carcinoma. *Curr Cancer Drug Targets*. 2012;12(9):1081-1094.
 47. Ji J, Wang XW. Clinical implications of cancer stem cell biology in hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol*. 2012;39(4):461-472.
 48. López J, Valdez-Morales FJ, Benítez-Bribiesca L, Cerbón M, Carrancá AG. Normal and cancer stem cells of the human female reproductive system. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11:53.
 49. Bae HS, Chung YW, Lee JK, Lee NW, Yeom BW, Lee KW, et al. Nestin expression as an indicator of cervical cancer initiation. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013;34(3):238-242.
 50. Han M, Wu C. Advancement of studies on ALDH1 as a universal marker of stem cells. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2010;27(5):1183-1186.
 51. Fábrián Á, Vereb G, Szöllösi J. The hitchhikers guide to cancer stem cell theory: Markers, pathways and therapy. *Cytometry A*. 2013;83(1):62-71.
 52. Matsuda Y, Kure S, Ishiwata T. Nestin and other putative cancer stem cell markers in pancreatic cancer. *Med Mol Morphol*. 2012;45(2):59-65.
 53. El-Khattouti A, Selimovic D, Haikel Y, Megahed M, Gomez CR, Hassan M. Identification and analysis of CD133+ melanoma stem- like cells conferring resistance to taxol: An insight into the mechanisms of their resistance and response. *Cancer Lett*. 2014;343(1):123-133.
 54. Tang K, Ma S, Lee TK, Chan YP, Kwan PS, Tong CM, et al. CD133(+) liver tumor-initiating cells promote tumor angiogenesis, growth, and self-renewal through neurotensin/interleukin-8/CXCL1 signaling. *Hepatology*. 2012;55(3):807-820.
 55. Li Z. CD133: A stem cell biomarker and beyond. *Exp Hematol Oncol*. 2013;2(1):17.
 56. Matsuoka J, Yashiro M, Sakurai K, Kubo N, Tanaka H, Muguruma K, et al. Role of the stemness factors sox2, oct3/4, and NANOG in gastric carcinoma. *J Surg Res*. 2012;174(1):130-135.
 57. Zabaleta J. Multifactorial etiology of gastric cancer.

- Methods Mol Biol. 2012;863:411-435.
58. Akhavan-Niaki H, Samadani AA. Molecular insight in gastric cancer induction: An overview of cancer stemness genes. *Cell Biochem Biophys*. 2013. [Epub ahead of print]
 59. Yu Z, Pestell TG, Lisanti MP, Pestell RG. Cancer stem cells. *Int J Biochem Cell Biol*. 2012;44(12):2144-2151.
 60. Lindvall C, Bu W, Williams B, Li Y. Wnt signaling, stem cells, and the cellular origin of breast cancer. *Stem Cell Rev*. 2007;3(2):157-68.
 61. Incassati A, Chandramouli A, Eelkema, R, Cowin P. Key signaling nodes in mammary gland development and cancer: β -catenin. *Breast Cancer Res*. 2010;12(6):213.
 62. Kondo T. Stem cell-like cancer cells in cancer cell lines. *Cancer Biomark*. 2007;3(4-5):245-250.
 63. Barar J, Omid Y. Targeted gene therapy of cancer: Second amendment toward holistic therapy. *Bioimpacts*. 2013;3(2):49-51.
 64. Shao H, Huang Q, Liu ZJ. Targeting notch signaling for cancer therapeutic intervention. *Adv Pharmacol*. 2012;65:191-234.
 65. Takebe N, Nguyen D, Yang SX. Targeting notch signaling pathway in cancer: Clinical development advances and challenges. *Pharmacol Ther*. 2014;141(2):140-149.
 66. Shahali M. A novel in vitro model for cancer stem cell culture using ectopically expressed piwil2 stable cell line. *Cell J*. 2013;15(3):250-257.
 67. Kang H, An HJ, Song JY, Kim TH, Heo JH, Ahn DH, et al. Notch3 and Jagged2 contribute to gastric cancer development and to glandular differentiation associated with MUC2 and MUC5AC expression. *Histopathology*. 2012;61(4):576-586.
 68. Vizio B, Mauri FA, Prati A, Trivedi P, Giacobino A, Novarino A, et al. Comparative evaluation of cancer stem cell markers in normal pancreas and pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncol Rep*. 2012;27(1):69-76.
 69. Kim IG, Kim SY, Choi SI, Lee JH, Kim KC, Cho EW. Fibulin-3-mediated inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition and self-renewal of ALDH+ lung cancer stem cells through IGF1R signaling. *Oncogene*. 2013. [Epub ahead of print]
 70. Yasui K, Shimamura M, Mitsutake N, Nagayama Y. SNAIL Induces epithelial-to-mesenchymal transition and cancer stem cell-like properties in aldehyde dehydrogenase-negative thyroid cancer cells. *Thyroid*. 2013;23(8):989-996.
 71. van Vlerken LE, Kiefer CM, Morehouse C, Li Y, Groves C, Wilson SD, et al. EZH2 is required for breast and pancreatic cancer stem cell maintenance and can be used as a functional cancer stem cell reporter. *Stem Cells Transl Med*. 2013;2(1):43-52.
 72. Won HY, Lee JY, Shin DH, Park JH, Nam JS, Kim HC, et al. Loss of Mel-18 enhances breast cancer stem cell activity and tumorigenicity through activating Notch signaling mediated by the Wnt/TCF pathway. *FASEB J*. 2012;26(12):5002-5013.
 73. Dunning NL, Laversin SA, Miles AK, Rees RC. Immunotherapy of prostate cancer: Should we be targeting stem cells and EMT? *Cancer Immunol Immunother*. 2011;60(8):1181-1193.
 74. Parmiani G, Castelli C, Dalerba P, Mortarini R, Rivoltini L, Marincola FM, et al. Cancer immunotherapy with peptide-based vaccines: What have we achieved? Where are we going? *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(11):805-818.
 75. Ferrandina G, Petrillo M, Bonanno G, Scambia G. Targeting CD133 antigen in cancer. *Expert Opin Ther Targets*. 2009;13(7):823-937.
 76. Wu Y, Wu P. CD133 as a marker for cancer stem cells: Progresses and concerns. *Stem Cells Dev*. 2009;18(8):1127-1134.
 77. Cheng JX, Liu BL, Zhang X. How powerful is CD133 as a cancer stem cell marker in brain tumors? *Cancer Treat Rev*. 2009;35(5):403-408.
 78. Rutella S, Bonanno G, Procoli A, Mariotti A, Corallo M, Prisco MG, et al. Cells with characteristics of cancer stem/progenitor cells express the CD133 antigen in human endometrial tumors. *Clin Cancer Res*. 2009;5(13):4299-4311.
 79. Zhang H, Li SY. Research progression of CD133 as a marker of cancer stem cells. *Chin J Cancer*. 2010;29(3):243-247.
 80. Waldron NN, Barsky SH, Dougherty PR, Vallera DA. Abispecific EpCAM/CD133-targeted toxin is effective against carcinoma. *Target Oncol*. 2013. [Epub ahead of print]
 81. Yoshida Y, Nakajima J, Wada H, Kakimi K: $\gamma\delta$ T-cell immunotherapy for lung cancer. *Surg Today*. 2011;41(5):606-611.
 82. Mori T, Nishizawa S, Hirohashi Y, Torigoe T, Tamura Y, Takahashi A, et al. Efficiency of G2/M-related tumor-associated antigen-targeting cancer immunotherapy depends on antigen expression in the cancer stem-like

- population. *Exp Mol Pathol*. 2012;92(1):27-32.
83. Curry JM, Thompson KJ, Rao SG, Besmer DM, Murphy AM, Grdzlishvili VZ, et al. The use of a novel MUC1 antibody to identify cancer stem cells and circulating MUC1 in mice and patients with pancreatic cancer. *J Surg Oncol*. 2013;107(7):713-722.
84. Wei L, Liu TT, Wang HH, Hong HM, Yu AL, Feng HP, et al. Hsp27 participates in the maintenance of breast cancer stem cells through regulation of epithelial-mesenchymal transition and nuclear factor- κ B. *Breast Cancer Res*. 2011;13(5):R101.
85. Lee CH, Hong HM, Chang YY, Chang WW. Inhibition of heat shock protein (Hsp) 27 potentiates the suppressive effect of Hsp90 inhibitors in targeting breast cancer stem-like cells. *Biochimie*. 2012;94(6):1382-1389.
86. Zhou Y, Yang J, Rhim JS, Kopeček J. HPMA copolymer-based combination therapy toxic to both prostate cancer stem/progenitor cells and differentiated cells induces durable anti-tumor effects. *J Control Release*. 2013 28;172(3):946-953.
87. Coffman L, Mooney C, Lim J, Bai S, Silva I, Gong Y, et al. Endothelin receptor-A is required for the recruitment of antitumor T cells and modulates chemotherapy induction of cancer stem cells. *Cancer Biol Ther*. 2013;14(2):184-92.
88. Neeley YC, McDonagh KT, Overwijk WW, Restifo N P, Sanda MG. Antigen-specific tumor vaccine efficacy in vivo against prostate cancer with low class I MHC requires competent class II MHC. *Prostate*. 2000;53(3):183-191.
89. Jachetti, E, Mazzoleni S, Grioni M, Ricupito A, Brambillasca C, Generoso L, et al. Prostate cancer stem cells are targets of both innate and adaptive immunity and elicit tumor-specific immune responses. *Oncoimmunology*. 2013;2(5):e24520.
90. Heimberger AB, Gilbert M, Rao G, Wei J. MicroRNAs as novel immunotherapeutics. *Oncoimmunology*. 2013;2(8):e25124.
91. Nikaki A, Piperi C, Papavassiliou AG. Role of microRNAs in gliomagenesis: Targeting miRNAs in glioblastoma multiforme therapy. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012;21(10):1475-1488.
92. Na Y, Lee JS, Lee SJ, Seok SH. Interleukin-6-induced Twist and N-cadherin enhance melanoma cell metastasis. *Melanoma Res*. 2013;23(6):434-443.
93. Bodey B, Bodey B, Siegel SE, Kaiser E. Failure of cancer vaccines: The significant limitations of this approach to immunotherapy. *Anticancer Res*. 2000;20(4):2665-2676.
94. Charles LG, Xie YC, Restifo NP, Roessler B, Sanda MG. Antitumor efficacy of tumor-antigen-encoding recombinant poxvirus immunization in Dunning rat prostate cancer: Implications for clinical genetic vaccine development. *World J Urol*. 2000;18(2):136-142.
95. Iyer AK, Singh A, Ganta S, Amiji MM. Role of integrated cancer nanomedicine in overcoming drug resistance. *Adv Drug Deliv Rev*. 2013;65(13-14):1784-1802
96. Odunsi K, Matsuzaki J, James SR, Mhawech-Fauceglia P, Tsuji T, Miller A, et al. Epigenetic potentiation of NY-ESO-1 vaccine therapy in human ovarian cancer. *Cancer Immunol Res*. 2014;2(1):37-49.
97. Wen L, Chen XZ, Yang K, Chen ZX, Zhang B, Chen JP, et al. Prognostic value of cancer stem cell marker CD133 expression in gastric cancer: A systematic review. *PLoS One*. 2013;8(3):e59154.

FIBROMATOSIS AGRESIVA EXTRA ABDOMINAL DE CABEZA Y CUELLO

JUAN FRANCISCO LIUZZI, ESTEBAN GARRIGA, MARIBEL DACUNHA, ELEAZAR TIRADO, SAÚL SISO, EDGAR BRITO

SERVICIOS HOSPITALARIOS ONCOLÓGICOS IVSS, (HOSPITAL ONCOLÓGICO PADRE MACHADO). CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: Estudiar la fibromatosis agresiva en el área de cabeza y cuello como patología poco frecuente y de difícil tratamiento. Revisión de la literatura.

MÉTODO: Se presentan 2 casos de pacientes con diagnóstico de fibromatosis agresiva en el área de cabeza y cuello, su evolución clínica, diagnóstico y tratamiento.

RESULTADOS: Se presenta el caso de una paciente femenina anciana cuya edad estaba por encima de la edad de presentación habitual, con las presencias de un tumor a nivel del cuello, de consistencia muy aumentada, de borde mal delimitada y poco móvil, el cual fue considerado como irresecable, la paciente se le indicó tratamiento con radioterapia sola. El otro paciente, presentaba igualmente una lesión cervical y otra a nivel glótico de la laringe, con un antecedente de resección de un tumor similar unos años antes. Este paciente sí pudo ser operado lográndose la resección completa de ambas lesiones. **CONCLUSIONES:** Los tumores desmoides son lesiones benignas muy raras, de una gran agresividad local y sin potencial metastásico. Su tratamiento fundamental es la cirugía, sin embargo, debe incluirse otras modalidades terapéuticas para lograr el control local de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Fibromatosis, agresiva, tumor, desmoide, cabeza, cuello, laringe.

SUMMARY

OBJECTIVE: We study the aggressive fibromatosis localized in the head and neck area it is a rare condition and is difficult to treatment. We review the literature.

METHODS: We present and study two clinical cases of patients with aggressive fibromatosis diagnostic localized in the head and neck area, its clinical course, the diagnosis and the treatment.

RESULTS: The first clinical case is an elderly female patient whose age was above the usual age of the usually presentation this type of disease, with tumor in the neck, greatly increased consistency, poorly defined edge and not mobile, which was considered un resecable. The patient was treated with radiation therapy alone. The other patient also had a cervical tumor and another at the laryngeal glottis, with history of a prior resection of a similar tumor a few years earlier. This patient could be operated for us and achieving complete resection of the both lesions. **CONCLUSIONS:** Desmoid tumors are rare benign lesions, with a local aggressiveness and metastatic potential free. The main treatment is the surgery; however, other therapeutic modalities should be included to achieve local control of the disease.

KEYWORDS: Aggressive, fibromatosis, desmoid, tumor, head, neck, larynx.

INTRODUCCIÓN

La fibromatosis agresiva, también denominada tumor desmoide, es un tumor benigno poco común, que se origina de las estructuras músculo-aponeuróticas profundas ⁽¹⁾. Comprende el 0,03 % de las neoplasias en general y el 3 %

Recibido: 12/12/2013 Revisado: 22/02/2014

Acceptado para publicación: 23/03/2014

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

de todos los tumores de partes blandas ^(2,3). Se estima una incidencia de 2 a 4 por cada millón de habitantes, diagnosticándose aproximadamente 900 nuevos casos anualmente en EE.UU ^(3,4).

El término fibromatosis fue propuesto originalmente por Stout en 1954 refiriéndose a un grupo de tumores que poseen fibroblastos proliferantes, miofibroblastos y marcado colágeno ⁽⁵⁾. Se caracterizan por ser localmente invasivos, de crecimiento agresivo e infiltrativo y en ocasiones destructivo, poseen una alta tasa de recurrencia posterior a su tratamiento ^(1,2).

Desde hace muchos años ha existido un gran dilema en el tratamiento de estos tumores, los cuales son considerados como lesiones benignas porque no son capaces de producir metástasis pero localmente son muy agresivas.

A continuación se presentan dos pacientes con este diagnóstico y que fueron evaluados y tratados en nuestro servicio recientemente.

CASOS CLÍNICOS

CASO 1

Paciente femenina de 82 años quien consultó por presentar aumento de volumen a nivel del hemicuello derecho de crecimiento acelerado de 3 meses de evolución, con posterior compresión de la vía aérea y dificultad respiratoria. Como antecedentes personales positivos refería cirugía de apendicectomía, tonsilectomía y resección de carcinoma basocelular en mejilla izquierda, también refería ser hipertensa pero sin tratamiento.

Al examen físico de ingreso se evidenciaba una paciente en regulares condiciones generales, disneica, con estridor laríngeo, con tumor que ocupaba todo el hemicuello derecho desde la rama horizontal de la mandíbula hasta la clavícula ipsilateral, el tumor era fijo y de consistencia pétreo.

La laringoscopia evidenciaba desplazamiento de la laringe y la tráquea hacia la izquierda,

sin cambios en la mucosa y con buena movilidad de ambas cuerdas vocales. La tomografía de cuello evidenciaba múltiples imágenes hipo e isodensas formando plastrones en la región antero lateral del hemicuello derecho, con medidas aproximadas de 85 mm x 99 mm, con íntimo contacto con la vaina yugulo-carotídea y el lóbulo derecho tiroideo, se introducía al espacio para-faríngeo derecho, en el espacio estilo-mandibular hacia cefálico y en el mediastino antero-superior hacia caudal, ubicándose antero-lateral a los vasos subclavios, retro-cavo y pre-traqueal, llegando al espacio sub-carinal.

La paciente es sometida a traqueostomía de emergencia y se le realiza toma de biopsia del tumor, el cual se reportó como tumor fusocelular de partes blandas con estroma hiper celular, sin evidencia de estructura ganglionar. La inmunohistoquímica reportó positividad para vimentina y negatividad para queratina, CD34, desmina proteína S-100 y c-kit, concluyéndose que trataba de una fibromatosis agresiva. La paciente comenzó a presentar síndrome de vena cava superior, recibiendo 3 ciclos de radioterapia y falleciendo posteriormente por complicaciones cardiovasculares.

CASO 2

Paciente masculino de 19 años quien presentaba antecedente de resección de tumor en la región lumbar derecha y brazo izquierdo a los 13 años, en otro centro hospitalario, sin diagnóstico histológico. A los 17 años nuevamente presenta aumento de volumen a nivel lumbar derecho, esta vez de mayor tamaño. Igualmente es resecado en otro centro con histología que reportaba tumor mesenquimal con abundante colagenización y sin signos de malignidad, con diagnóstico de fibromatosis agresiva. No recibió tratamiento adicional. Al momento de su evaluación en nuestro hospital, presentaba aumento de volumen cervical izquierdo y disfonía de 6 meses de evolución. Presentaba antecedente de arritmia cardíaca controlada.

Al examen físico a nivel cervical se evidenciaba un tumor que ocupaba el hemicuello izquierdo desde la rama horizontal de la mandíbula hasta la clavícula, de consistencia aumentada, poco móvil. En la laringoscopia se evidenciaba asimetría de las cuerdas vocales siendo mayor la derecha, sin parálisis. La tomografía reportaba un área hipodensa que involucraba los músculos esternocleidomastoideo, escaleno y esternohioideo con disminución de la luz laríngea. La resonancia magnética informaba sobre múltiples lesiones de partes blandas en la región cervical izquierda desde el área sub-mandibular hasta la clavícula, de aproximadamente 8 cm de diámetro; a nivel laríngeo dentro del espacio glótico una imagen que hace efecto de masa y desplaza la cuerda vocal derecha adyacente al repliegue aritenopiglótico, sugestivo de tejido fibrótico.

Con el diagnóstico de una probable fibromatosis cervical y laríngea, por imágenes y por antecedente, se decide la resección de ambos tumores. Es intervenido quirúrgicamente con los hallazgos de tumor de 10 cm mal definido, que infiltraba todos los tejidos blandos desde la mandíbula a la clavícula, incluyendo los músculos del área, compromete a la vena yugular y la adventicia de la arteria carótida a nivel de su bifurcación. Para abordar la cuerda vocal se realizó una incisión transversa en el cartílago tiroideos, se abrió la mucosa de la cuerda vocal derecha y se resecó un nódulo fibrótico, el cual medía cerca de 1 cm de diámetro, y se realizó aritenoidopexia, traqueostomía y se colocó un tubo de alimentación.

El posoperatorio transcurrió sin complicaciones y se decanuló totalmente al mes de la cirugía. La biopsia definitiva, tanto de la lesión cervical como de la laringe, demostró un tumor con proliferación fibroblástica con marcado colágeno en el tejido músculo-aponeurótico, sin evidencia de malignidad. La inmunohistoquímica reportó positividad para vimentina y negatividad para EMA, citoqueratina y proteína s-100.

Actualmente el paciente está a la espera de complementar el tratamiento con radioterapia al lecho quirúrgico.

DISCUSIÓN

El término de fibromatosis agresiva se refiere a un grupo de tumores fibrosos que comparten similares características y poseen un potencial biológico intermedio entre un tumor benigno y maligno ⁽⁶⁾.

Puede ser clasificada según su localización en:

- Extra-abdominal: ocupa más de la mitad de los casos; por lo general se asocia a casos de tipo esporádico, pueden presentarse en cualquier parte del cuerpo pero son más frecuentes en hombros, pared torácica, parte superior de los brazos y pantorrilla. Se describe que el 15 % de todos los tumores desmoides extra-abdominales ocurren en el área de cabeza y cuello, siendo sus localizaciones más comunes cuello, laringe, senos paranasales, fosa infra-temporal y cavidad oral. Puede presentarse como una enfermedad multicéntrica (10 % de los casos) y la aparición de las lesiones puede ser sincrónica o meta-crónica ⁽¹⁻⁸⁾.
- Abdominal o de la pared abdominal: ocupa el segundo lugar de incidencia con 25 % Se ha descrito asociado a embarazo o puerperio ⁽¹⁾.
- Intra-abdominal: es la más rara de todas con el 15 % de los casos, pueden asociarse a mutaciones cromosómicas como el del cromosoma 5q22, igualmente al síndrome polipósicoadenomatosofamiliar y a la poliposis adenomatosa de Gardner; se localizan en la pelvis o en el mesenterio y frecuentemente son difusamente infiltrativos lo que hace que por lo general no sean resecables, por lo que la terapia sistémica debe considerarse en estos casos como primera línea de tratamiento ^(1-3,7).

La edad de presentación es de 15 a 60 años y es más frecuente en mujeres con una relación 5:1, no existe una raza con mayor predominio

de la enfermedad ^(3,4,8).

Clínicamente la fibromatosis extra-abdominal en el área de cabeza y cuello se presenta como un nódulo en el cuello, de crecimiento progresivo, no doloroso y fijo a planos profundos. Puede asociarse a síntomas como trismo, disnea, disfagia o proptosis, esto dependerá del área que se encuentre afectando ⁽¹⁾.

Radiológicamente posee una apariencia infiltrativa con respecto al músculo esquelético. La tomografía y la resonancia magnética pueden mostrar un tumor isodenso o hiperintenso con respecto al músculo esquelético ⁽⁸⁾.

Independientemente de su localización, estas lesiones proliferativas son histológicamente similares: pequeños paquetes de células fusiformes con un estroma fibroso abundante, celularidad variable pero baja, fascículos de fibroblastos hipocelulares y miofibroblastos careciendo de núcleos, mostrando una pequeña actividad mitótica con necrosis ausente ⁽¹⁻⁴⁾.

Cuando se les realiza estudios de inmunohistoquímica suelen marcar vimentina, c-kit y receptores de estrógenos principalmente, sin embargo puede marcar receptores de progesterona, her2-neu, ki-67 entre otros ⁽⁹⁾.

Debe hacerse diagnóstico diferencial con fibrosarcoma, neurofibroma, fascitis nodular, histiocitoma fibroso y miofibromatosis infantil. Ocasionalmente los tumores desmoides suelen sobre-diagnosticarse como fibrosarcomas (los cuales poseen un patrón de crecimiento desordenado, mayor cantidad de células inmaduras y de mitosis, además de la posibilidad de metástasis a distancia) o sub-diagnosticarse como fibrosis reactiva, (la cual se presenta generalmente después de un trauma o lesión) ⁽⁶⁾.

Para su diagnóstico se ha empleado la punción aspiración con aguja fina, sin embargo, su rol es muy limitado en este tipo de tumores ⁽⁵⁾. Una vez que se tenga claro que se trata de una fibromatosis extra-abdominal comienza el dilema para su tratamiento. Particularmente en el área de cabeza y cuello, la dificultad en la toma de

decisiones es debido a la cercanía a estructuras anatómicas vitales, por lo que se sugiere que la terapéutica siempre debe ser multimodal, sin embargo, debido a su poca frecuencia no hay lineamientos establecidos para su tratamiento ⁽¹⁾.

El pilar fundamental para tratar estos tumores es la cirugía. Generalmente asociado a radioterapia posoperatoria para el control de la enfermedad microscópica residual. La dosis habitual es de aproximadamente 50 Gy ^(1,2).

Recientemente se ha usado como tratamiento local con cierto éxito la radiofrecuencia y la crioblación ⁽¹⁾.

La radioterapia puede darse también como tratamiento único. Hay algunos estudios que demuestran que la radioterapia sola puede lograr respuestas completas y parciales de hasta de un 40 % y conseguir mantener una enfermedad estable en un 53 %, esto pudiera evitar la necesidad de realizar grandes cirugías ⁽¹⁰⁾. Sin embargo, el criterio de usar la radioterapia sola se aplica principalmente en los casos que el tumor sea considerado irreseccable ⁽²⁾.

La terapia sistémica ha probado ser efectiva en los pacientes con múltiples recurrencias locales al igual que en pacientes con tumores considerados irreseccables o tumores intra-abdominales ^(7,11).

Uno de los tratamientos más usados son los anti-inflamatorios no esteroideos (AINES). Entre los más efectivos se encuentran los inhibidores de la COX-1 como la indometacina y el sulindac, y los inhibidores de la COX-2 como el meloxicam ^(7,11,12). También se ha visto una efectividad de hasta el 50 % con el uso de terapia hormonal con tamoxifén. Si el tumor expresa receptores estrogénicos supone una mayor efectividad, aunque se describe cierta respuesta así no exprese este receptor ^(7,9,11).

El pirfenidone, que es un anti-inflamatorio y anti-fibrótico cuyo uso ha sido descrito en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática, también se ha usado en esta patología. Otro medicamento usado es el interferón alfa con poca respuesta ^(7,11).

Con respecto a los inhibidores de la tirosin kinasa como el imatinib, se administra solo cuando el tumor expresa principalmente el c-kit, también cuando expresa el receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA), el bcr-abl y el M-CSFR. El imatinib administrado en tumores irreseccables ofrece tasas de un año sin progresión de enfermedad de hasta 60 % - 70 %⁽⁷⁾. Actualmente el grupo de *Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC)* se encuentra realizando un trabajo multi-institucional que está en fase II para demostrar la eficacia del imatinib, estimándose que con este tratamiento se logre conseguir una sobrevida libre de progresión del 94 %⁽¹³⁾.

La quimioterapia, debido a la baja tasa de mitosis que se encuentra presente en estas lesiones, tiene relativa poca efectividad. Sze y col., reportaron una disminución importante con bajas dosis de metotrexate y vinblastina^(7,11,14). Otro trabajo concluyó que el uso de doxorubicina liposomal puede lograr estabilizar la enfermedad e incluso pudiera permitir una remisión local del tumor⁽¹⁵⁾.

Posterior al tratamiento con cirugía sola e inclusive si los márgenes de resección han sido negativos, se espera una recurrencia local de hasta el 20 %, mientras que si se reportan márgenes positivos se eleva al 68 %. Ahora bien, si el paciente recibe radioterapia posoperatoria, la posibilidad de recaída disminuye significativamente. El 80 % de las recurrencias aparecen generalmente los 2 primeros años después del tratamiento^(2,3).

Cuando se ha tratado la lesión con radioterapia sola, las tasa de recaída a los 5 años llega a ser del 33 %⁽²⁾.

Por lo general, la tasa de supervivencia, independientemente del tratamiento que se aplique, es buena, la probabilidad de morir por este tumor es muy baja y los que más comúnmente mueren son aquellos con tumores intra-abdominales⁽²⁾.

Cuando se aplica cirugía más radioterapia la

tasa de supervivencia es del 83,6 % a los 5 años⁽¹⁰⁾.

Si bien es cierto que los márgenes microscópicamente positivos afectan la recurrencia, no ocurre lo mismo con la supervivencia. En una serie publicada de 203 pacientes con tumores primarios o recurrentes que fueron a cirugía, presentaron márgenes microscópicamente positivos 57 de ellos; comparando este grupo con el grupo de pacientes con márgenes claros, no hubo diferencias con respecto a supervivencia libre de enfermedad (79 % vs. 82 % a los 5 años y 74 % vs. 77 % a los 10 años)⁽¹¹⁾.

En conclusión, los tumores desmoides son lesiones benignas muy raras, de una gran agresividad local y sin potencial metastásico. Su tratamiento fundamental es la cirugía, sin embargo, debe incluirse otras modalidades terapéuticas para lograr el control local de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Sobani ZA, Junaid M, Khan MJ. Successful management of aggressive fibromatosis of the neck using wide surgical excision: A case report. *J Med Case Rep.* 2011;5:244.
2. Baumert BG, Spahr MO, Von Hochstetter A, Beauvois S, Landmann C, Fridrich K, et al. The impact of radiotherapy in the treatment of desmoid tumours: An international survey of 110 patients. A study of the rare cancer network. *Radiat Oncol.* 2007;2:12.
3. Lakhan SE, Eager RM, Harle L. Aggressive juvenile fibromatosis of the paranasal sinuses: Case report and brief review. *J Hematol Oncol.* 2008;1:3.
4. Liu Y, Guan GF, Jin CS, Yang JP. Aggressive fibromatosis of the larynx: Case report and Brief Review. *J Int Med Res.* 2011;39(2):682-689.
5. Kohli K, Kawatra V, Khurana N, Jain S. Multicentric synchronous recurrent aggressive fibromatosis. *J Cytol.* 2012;29(1):57-59.
6. Shetty DC, Urs AB, Ahuja P, Sikka S. Aggressive fibromatosis of anterior maxilla. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2011;15(1):85-87.
7. Dufresne A, Bertucci F, Penel N, Le Cesne A,

- Bui B, Tubiana-Hulin M, et al. Identification of biological factors predictive of response to imatinib mesylate in aggressive fibromatosis. *Br J Cancer*. 2010;103(4):482-485.
8. Corsten M, Donald P, Boggan J, Gadre A, Gandour-Edwards R, Nemzek W. Extra-abdominal fibromatosis (Desmoids tumor) arising in the infra temporal fossa: A case Report. *Skull Base Surg*. 1998;8(4):237-241
9. Leithner A, Gapp M, Radl R, Pascher A, Krippel P, Leithner K, et al. Immunohistochemical analysis of desmoids tumors. *J Clin Pathol*. 2005;58(11):1152-1156.
10. Rudiger HA, Ngan SY, Ng M, Powell GJ, Choong PF. Radiation therapy in the treatment of desmoids tumors reduces surgical indications. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(1):84-88.
11. Gronchi A, Casali PG, Mariani L, Lo Vullo S, Colecchia M, Lozza L, et al. Quality of surgery and outcome in extra-abdominal aggressive fibromatosis: A series of patients surgically treated at a single institution. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1390-1397.
12. Nishida Y, Tsukushi S, Shido Y, Wasa J, Ishiguro N, Yamada Y. Successful treatment with meloxicam, a cyclooxygenase-2 inhibitor, of patients with extra-abdominal desmoids tumors: A pilot study. *J Clin Oncol*. 2010;20;28(6):e107-109.
13. Chugh R, Chugh R, Wathen JK, Patel SR, Maki RG, Meyers PA, et al. Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC): Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: Results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial. *Clin Cancer Res*. 2010;16(19):4884-9481.
14. Sze H, Yeung MW. Fibromatosis of the neck causing airway obstruction managed effectively with weekly low-dose methotrexate and vinblastine. *Hong Kong Med J*. 2009;15 (3):221-223.
15. Constantinidou A, Jones RL, Scurr M, Al-Muderis O, Judson I. Pegylated liposomal doxorubicin, an effective, well-tolerated treatment for refractory aggressive fibromatosis. *Eur J Cancer*. 2009;45(17):2930-2934.

TUMOR DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL DE ESÓFAGO. PRESENTACIÓN INFRECUENTE

JESÚS LASTRA, RUBÉN HERNÁNDEZ, PEDRO TORRES, PEDRO MÁRQUEZ, JHONATAN RODRÍGUEZ

SERVICIOS HOSPITALARIOS ONCOLÓGICOS IVSS, (HOSPITAL ONCOLÓGICO PADRE MACHADO). CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

Los tumores del estroma gastrointestinal representan el 2 % de las neoplasias del tubo digestivo. La biología molecular e inmunohistoquímica han permitido diferenciarlos de otras neoplasias digestivas. El GIST esofágico representa una forma de presentación poco común, con menos de 1 % de incidencia. Presentamos caso clínico de paciente de 47 años femenino con clínica de disfagia de larga data, imágenes tomográficas de lesión en esófago distal de 7 cm, en relación a vena pulmonar derecha y estudio citológico obtenido por eco-endoscopia, de leiomioma; sometida a esofagectomía total más ascenso gástrico mediante triple abordaje, biopsia describe: tumor mesenquimal fusocelular de 9 cm x 6 cm x 5 cm, sin signos histológicos de malignidad, 1 mitosis en 10 CAP, IHQ con S-100 y c-kit positivos. Evolución satisfactoria estable hasta presentar derrame pleural asociado a neumotórax, manejándose ambulatoriamente con sistema valvular. Actualmente seguimiento semestral por consulta externa, tratamiento con mensilato de Imatinib.

PALABRAS CLAVE: Tumor, esófago, GIST, c-Kit, leiomioma.

SUMMARY

Gastrointestinal stromal tumors represent 2 % of neoplasms of the gastrointestinal tract. The immunohistochemical and molecular biology have allowed differentiating them from other digestive neoplasms. The esophageal GIST represents a form of unusual presentation, with less than 1 % of incidence. We present a clinical case of 47-year old patient female with clinic dysphagia of long standing, tomographic images presents an injury in distal esophagus of 7 cm, in relation to right pulmonary vein and the cytological study obtained by eco-endoscopia of leiomyoma; subjected to total esophagectomy more gastric rise by triple approach, biopsy describes: Tumor mesenchymal spindle-cell 9 cm x 6 cm x 5 cm, without histological signs of malignancy, 1 mitosis in 10CAP, IHCS-100 and c-kit positive. Satisfactory evolution stable to be associated with pneumothorax, pleural effusion managed out patients with valvular system. Currently six-monthly he is monitoring by outpatient and received treatment with Imatinib mensilato.

KEYWORDS: Tumor, esophagus, GIST, c-Kit, leiomyoma.

INTRODUCCIÓN

Mazur y Clark en 1983 denominaron este tumor por primera vez como tumores del estroma gastrointestinal (GIST). Representa solo el 2 % de las neoplasias del tubo digestivo, corresponde a las neoplasias mesenquimales del tracto gastrointestinal más comunes ⁽¹⁾. La biología molecular e inmunohistoquímica han

Recibido: 17/03/2014 Revisado: 15/04/2014

Aceptado para publicación: 12/05/2014

Correspondencia: Dr. Rubén Hernández. Servicios Oncológicos Hospitalarios del IVSS. Calle Alejandro Calvo L. El Cementerio, Caracas, Venezuela.
Tel:+584166254762. E-mail:rubhercas@gmail.com.

permitido diferenciarlos de otras neoplasias digestivas y definirlos como una entidad clínica e histopatológica propia. Se originan a partir de las células intersticiales de Cajal, expresan un receptor de membrana mutante con actividad tirosina quinasa (c-kit) anormal, que define una proliferación celular no regulada, su incidencia es de 4-10 casos/millón de habitantes/año, mediana de edad que oscila entre 55 y 65 años ^(2,3). El GIST esofágico representa una forma de presentación poco común de esta enfermedad, con menos de 1 % de incidencia, es por esto la significancia en la presentación del caso clínico de esta paciente.

CASO CLÍNICO

D.B. Edad: 47 años HC: 7645846

Paciente femenina quien refiere inicio de enfermedad actual en el 2007 cuando comienza a presentar disfagia a sólidos, concomitantemente dolor retro-esternal irradiado a tórax posterior, por lo cual es evaluada en centro de salud, donde son realizados estudios endoscópicos, siendo evidenciado tumor en esófago y posteriormente es referida a este hospital. Antecedentes personales: cirugía ortopédica de rodilla en 2005. Niega antecedentes médicos hospitalización en marzo de 2009 en HV por síntomas antes descritos. Tabáquicos desde los 14 años hasta los 47 años (1 caja diaria por 33 años); niega otros. Examen funcional: disfagia desde inicio de enfermedad actual. Hábito intestinal diario sin moco ni sangre, niega rectorragia y otros. Examen físico: sin hallazgos patológicos. Estudios practicados: Esofagograma (Figura 1).

Ecoendoscopia: (18/08/08) concluye: lesión subepitelial del esófago medio y distal tipo mesenquimática que se origina de la muscular propia, probable lesión de tipo estromal, con criterios de degeneración interna leve (tamaño, ecogenicidad y bordes irregulares) (Figura 2)

TAC de tórax: (22/04/10) concluye: LOE paravertebral, segmento distal esofágico de



Figura 1. Esofagograma.

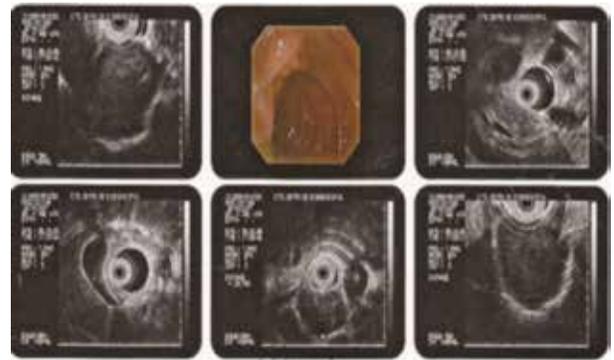


Figura 2. Endoscopia.

origen linfomioproliferativo, impresiona como hernia, el crecimiento es hacia la luz (Figura 3).

Citología (C2008003028) (19/08/08). Esófago: PAAF y bloque celular asistida por eco endoscopia. Concluye: neoplasia mesenquimática benigna esofágica. Biopsia 0409-2009 (19/02/09) esófago: fragmento de epitelio plano estratificado no queratinizado con escaso estroma con acantosis, papilomatosis, hiperplasia de células basales, lagos vasculares y exocitosis. Hallazgos compatibles con esofagitis por reflujo.

Llevada a mesa operatoria el 16/05/2011 en conjunto con cirugía de tórax. Hallazgos: tumor en tercio medio del esófago de 8 cm x

6 cm de diámetro que no involucra la mucosa. Adenopatía para-esofágica derecha. Se realiza esofagectomía total + ascenso gástrico por triple abordaje (Ivor-Lewis). Biopsia posoperatoria (17/05/2011):

Tejido que mide 3 cm x 1 cm x 1 cm, superficie externa irregular, color pardo, al corte se identifican 3 nódulos el mayor de 0,8 cm. Esófago que mide 12 cm de longitud con un diámetro variable entre 1,5 cm y 6 cm, a 4 cm del borde de resección proximal se identificó una zona tumoral que dilata y deforma el esófago y mide 9 cm x 6 cm x 5 cm de superficie externa multinodular, irregular, consistencia semifirme. Se identificó fragmento de estómago que mide 8 cm x 3 cm

x 0,3 cm, superficie externa irregular la mucosa tiene un ligero aspecto de empedrado. Al corte el tumor está constituido por 2 nódulos el mayor de 6 cm y el menor de 3,5 cm de diámetro, de superficie homogénea, color amarillo intenso, consistencia blanda. Las lesiones se observan bien encapsuladas y se encuentran por debajo de la mucosa, se concluye:

Ganglio para-esofágico: se identifican 3 ganglios libres de neoplasia.

Esófago: tumor mesenquimal fusocelular sin signos histológicos de malignidad. Bordes de resección libres de neoplasia. Gastritis crónica. Cúmulos linfoides presentes. Una (1) mitosis en 10 campos de alto poder



Figura 2. TAC de tórax.

Inmunohistoquímica: (22/07/2011)

Las células neoplásicas fueron positivas a proteína S-100 y C-KIT (CD117), negativas para queratina, HEP, actina específica de músculo liso y Desmina. KI 67 3 %. Concluye: tumor del estroma gastrointestinal (GIST) con diferenciación neurogénica. La paciente mantiene evolución satisfactoria y estable hasta presentar derrame pleural asociado a neumotórax, manejándose ambulatoriamente con sistema valvular. Actualmente en seguimiento semestral por la consulta externa y tratamiento con mensilato de Imatinib, está libre de enfermedad.

DISCUSIÓN

El tumor estromal gastrointestinal (GIST) es la neoplasia mesenquimática más común del tracto digestivo; sin embargo, su frecuencia representa solo un 0,1 % a 3 % de las neoplasias gastrointestinales. Anteriormente, eran clasificados como leiomiomas, leiomiomasarcomas, leiomioblastomas, schwannomas o neurofibromas del tracto digestivo⁽³⁾. En el caso presentado se diagnosticó de entrada tumor mesenquimal benigno el cual es el principal diagnóstico diferencial, estos tumores se caracterizan por expresar un receptor de membrana mutante con actividad tirosina quinasa anormal (c-kit o CD117) que condiciona su activación permanente y una proliferación celular no controlada^(1,3). Se observó la expresión del CD 117 además de la proteína S100 en las células tumorales de la paciente presentada. Los GISTs se originan más comúnmente en el estómago (60 %-70 %), seguido del intestino delgado (25 %-35 %) y se encuentran raramente en colon y esófago, representando en este último menos de 1 % de los casos, siendo sobrepasados por los leiomiomas^(2,4). En nuestro trabajo se describe el GISTs esofágico de gran tamaño (9 cm) de localización distal, lo cual es descrito en la literatura como de mayor riesgo de malignidad y metástasis en tumores mayores de 7,5 cm y

de localización en tercio distal recomendando la esofagectomía como tratamiento estándar y no la enucleación por el riesgo de recurrencia elevado^(1,2). Se describe para los GISTs de alto grado la terapia con inhibidores de la tirosina-quinasa posterior a la cirugía, siendo el caso de la paciente presentada, tomando en cuenta el tamaño tumoral y siguiendo los criterios de riesgo de progresión de esta enfermedad⁽³⁾.

Los GISTs en esófago son muy raros, y principalmente se presentan en el tercio distal, con síntomas obstructivos. El estándar para el diagnóstico de esta enfermedad localizada en esófago es la endoscopia y eco-endoscopia, a fin de definir la ubicación submucosa e infiltración en la pared del esófago. El tratamiento para este tumor es la cirugía y dentro de ella la esofagectomía total en tumores mayores de 7,5 cm y de localización distal. Los GISTs expresan mutaciones del c-kit en un 95 %-100 %, y su tratamiento posoperatorio, para los de alto riesgo se basa en los inhibidores de la tirosina-quinasa.

REFERENCIAS

1. Coccolini F, Catena F, Ansaloni L, Lazzareschi D, Pinna AD. Esophagogastric junction gastrointestinal stromal tumor: Resection vs. enucleation. *World J Gastroenterol.* 2010;16(35):4374-4376.
2. Jiang P, Jiao Z, Han B, Zhang X, Sun X, Su J, et al. Clinical characteristics and surgical treatment of oesophageal gastrointestinal stromal tumors. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38(2):223-227.
3. Eizaguirre B, Burgos J. Tumores GIST. Revisión de la literatura. *Rev Esp Patol.* 2006;39(4):209-218.
4. Oyanedel R, O'Brien A, Pizarro A, Zamora E, Menias C. Tumor estromal gastrointestinal (Gist): Formas de presentación. *Rev Chil Radiol.* 2005;11(1):13-18.

ANGIOSARCOMA DE MAMA. REPORTE DE UN CASO

JOSEPMILLY PEÑA COLMENARES, EDUARDO R FARIÁS A, DESIREE E CELIS R, LEIDER AGUIRRE, BLAS CHACÍN, GUSTAVO PARTHE, DESIREE LANZ, CARMEN UMBRIA.

HOSPITAL MILITAR "DR. CARLOS ARVELO", CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

OBJETIVO: El angiosarcoma primario de la mama, representa el 0,04 % de todos los tumores malignos de mama. **MÉTODO:** Paciente femenina de 22 años de edad, sin antecedentes patológicos ni familiares de relevancia, presentó nódulo retroareolar de mama izquierda de rápido crecimiento con cambios de coloración violácea en piel subyacente al tumor, acude a médico quien realiza estudios paraclínicos y realiza toma de biopsia con *trucut*, que reportó proceso inflamatorio crónico, y se indica tratamiento ambulatorio; al aumentar los síntomas acude a la consulta en nuestro hospital. **RESULTADOS:** Al examen físico presenta asimetría mamaria, área de coloración violácea en unión de cuadrantes superiores de mama izquierda, tumor palpable retro-areolar, sólido de 15 cm x 15 cm de diámetro, con adenopatías axilares ipsilateral la mayor de 2 cm. Se realizó ultrasonido mamario y resonancia magnética nuclear concluyéndose elementos nodulares múltiples, plastrón adenomegálico axilar izquierdo, BIRADS V, con posterior biopsia con *trucut* eco-dirigida, que reporta angiosarcoma moderadamente diferenciado por lo que se realiza mastectomía radical modificada con disección de los niveles I y II de Berg, con colocación de injerto autólogo de muslo. Se discute en conjunto con el Servicio de Oncología Médica, indicándosele radioterapia adyuvante. **CONCLUSIÓN:** El diagnóstico de angiosarcoma primario de la mama es difícil al no existir signos clínicos y radiológicos patognomónicos. Al ser una neoplasia mesenquimal maligna poco frecuente, pero con una elevada morbimortalidad, la cirugía constituye la base del tratamiento. Los beneficios de la quimioterapia y radioterapia adyuvante aún no están definidos.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, angiosarcoma, primario, tratamiento.

SUMMARY

OBJECTIVE: The primary angiosarcoma of the breast represents 0.04 % of all malignant breast tumors. **METHOD:** We present a female patient 22 years of age, no pathological or family history of relevance, she presented nodule retro areolar of her left breast of rapid growth with purplish discoloration on underlying skin tumor, she goes to doctor who performs para-clinical studies and performs *trucut* biopsy decision, its reporting chronic inflammatory process, he indicating outpatient treatment; to increase the symptoms the patient go to the consultation in our hospital. **RESULTS:** In the physical examination presents breast asymmetry, area of purplish coloration in union of upper quadrants of the left breast, retro-areolar and solid palpable tumor of 15 cm x 15 cm in diameter, with the greater than 2 cm ipsilateral axillary lymphadenopathy. She was breast ultrasound and magnetic resonance imaging concluding items: Nodular multiple plastron left axillary adenomegalic, BIRADS V, with subsequent biopsy with echo-guided *trucut*, which reports angiosarcoma moderately differentiated by what is radical mastectomy with dissection of the levels I and II of Berg, with placement of autologous graft of thigh. Discussed together with the medical oncology service, were indicating adjuvant radiotherapy. **CONCLUSION:** Diagnosis of primary angiosarcoma of the breast is difficult in the absence of pathognomonic clinical and radiological signs. Being a rare malignant mesenchymal neoplasia, but with a high morbidity and mortality, surgery is the mainstay of treatment. The benefits of adjuvant radiotherapy and chemotherapy are not yet defined.

KEY WORDS: Cancer, breast, angiosarcoma, primary, treatment.

Recibido: 19/02/2014 Revisado: 20/03/2014
Aceptado para publicación: 20/05/2014

Correspondencia: Dra. Josepmilly del Valle Peña Colmenares. Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo".
Urb. Artigas, Av. José Ángel Lamas, San Martín.
Caracas, Venezuela. Tel:+5821240611.
E-mail: josepmilly@yahoo.com.

INTRODUCCIÓN

El angiosarcoma de mama representa un 0,04 % de todos los tumores malignos de mama. Es un tumor de estirpe mesenquimal y algunos autores lo describen como el más letal dentro de los tumores malignos^(1,2). Los primeros casos de angiosarcoma fueron descritos por Schmidt en 1887. Posteriormente en 1907 Bormann realizó la primera descripción, ya clásica, de la enfermedad a la que llamó “hemangioma metastatizante”⁽¹⁾. Los angiosarcomas de mama no metastásicos también los podemos clasificar en 2 tipos según su origen: primarios y secundarios. Los secundarios son aquellos en los que encontramos un factor etiológico predisponente como puede ser la radiación y el linfedema, generalmente asociados al tratamiento de un cáncer de la mama⁽¹⁾.

El angiosarcoma primario ocurre en mujeres jóvenes, sin historia previa de carcinoma mamario u otros factores asociados. La edad media de presentación es de 35 años con un rango que va desde los 14 años hasta los 82 años; generalmente se presentan como un aumento difuso de la mama, concomitantemente cambios de coloración en la piel adyacente al tumor, que se describe en un tercio de los pacientes como una coloración azulada^(3,4).

Posterior a la introducción de los métodos de muestreo limitado para el diagnóstico preoperatorio de las lesiones en mama (punción aspiración con aguja fina o biopsia con aguja gruesa), se ha incrementado la importancia para el médico de tener en cuenta que los tumores no epiteliales pueden desarrollarse en la mama, sin embargo, el patólogo puede encontrar dificultades al hallarse frente a un posible angiosarcoma, debido a que estos deben ser diferenciados de las proliferaciones vasculares benignas, carcinomas metaplásicos y tumor phyllodes maligno⁽⁵⁾. Por lo tanto, cabe destacar la importancia de los métodos de inmunohistoquímica con los marcadores

CD31, CD34, BMA120 y antígeno Factor VIII. Entre otros métodos diagnósticos se encuentran la mamografía, el ultrasonido mamario y la resonancia magnética, pero son de poco valor porque sus características imaginológicas son similares a las de las lesiones benignas⁽⁶⁾, cuando la lesión no ha alcanzado grandes dimensiones. Es importante el índice de sospecha clínica así como, insistir en el diagnóstico diferencial cuando hay discordancia entre la clínica, la imagen y la biopsia, para hacer la diferencia al momento del diagnóstico.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 22 años de edad, sin antecedentes patológicos ni familiares de relevancia, quien refiere inicio de enfermedad en agosto de 2012, presentó nódulo retroareolar de mama izquierda de rápido crecimiento con cambios de coloración violácea en la piel subyacente al tumor, acude a médico quien realiza estudios paraclínicos y realiza toma de biopsia por punción-aspiración con aguja fina y biopsia por *trucut* en varias oportunidades, reportando proceso inflamatorio crónico, indicando tratamiento ambulatorio con antibiótico-terapia, antiinflamatorios y esteroides, por persistir y aumentar los síntomas tanto el tamaño del tumor como los cambios de coloración en la piel de la mama, acude a la consulta de cirugía general del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”.

Examen físico presenta asimetría mamaria, con área de coloración violácea en unión de cuadrantes superiores de mama izquierda, tumor palpable retro-areolar, sólido, móvil de 15 cm x 15 cm de diámetro, con adenopatías axilares ipsilateral la mayor de 2 cm de diámetro (Figura 1). Se realizó ecografía mamaria: reportando características eco-morfológicas compatibles con respuesta inflamatoria de la mama izquierda con un índice de resistencia menor a 0,5. Resonancia magnética nuclear: donde se evidencia en fase pre contraste, elementos nodulares múltiples,

heterogéneos, que ocupan difusamente la mama izquierda provocando engrosamiento de la piel y observándose también un importante plastrón adenomegálico en región retro-pectoral y prolongación axilar del lado izquierdo, en la fase pos contraste demuestra imágenes “en estallido de cohetes” múltiples, indicando aumento de la angiogénesis en la misma y con características netamente multicéntricas. Al observarse en la fase parenquimatosa tardía, se evidencia que hay una zona central de la masa que no se acentúa, pareciendo corresponder a una zona de necrosis intra-tumoral, clasificándose como un BIRADS V. Se tomó biopsia eco-dirigida con trucut (N° 13-00321), la cual reporta: angiosarcoma moderadamente diferenciado.



Figura 1. Paciente.

Inmunohistoquímica: angiosarcoma GII (CD34, CD 31 inmuno-reacción positiva difusa en las células tumorales). Se discute en reunión de servicio practicándose: mastectomía radical modificada con disección de los niveles I y II de Berg, más colocación de injerto autólogo de muslo por parte del servicio de cirugía plástica y reconstructiva.



Figura 2. Aspecto macrocópico del tumor.

Biopsia N° 1922-13: glándula mamaria izquierda. Mastectomía radical: angiosarcoma de alto grado, tamaño tumoral de 15 cm x13 cm x 7 cm, que compromete todos los cuadrantes, borde de resección profundo estrecho de 0,5 cm, complejo areola-pezones en contacto con la lesión (Figura 2), conteo mitótico 8 por campo de gran aumento, presencia de diseminación tumoral vasculo-linfática, moderada respuesta inflamatoria linfocitaria y desmoplásica. Angiosarcoma metastásico en 7 de 14 ganglios linfáticos evaluados.

Inmunohistoquímica: angiosarcoma de alto grado (CD34 inmuno-reacción positiva en las paredes vasculares, factor VIII, CD31 inmuno-

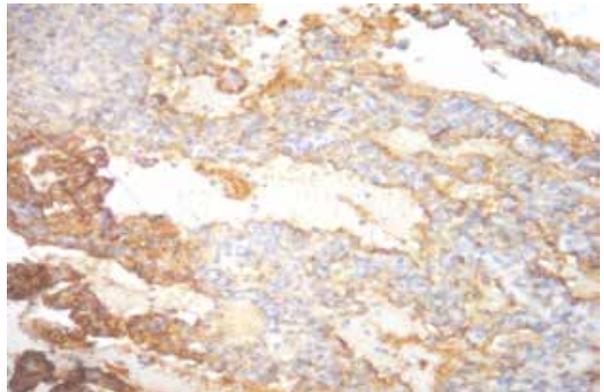


Figura 3. Histología.

reacción positiva en el 100 % de las células tumorales, Ki67 inmuno-reacción positiva en el 25 % de las células tumorales, citoqueratina AE17AE3: inmuno-reacción negativa en las células tumorales. Se discute en conjunto con el Departamento de Terapéutica Oncológica, indicándosele radioterapia adyuvante.

DISCUSIÓN

El angiosarcoma de mama es un tumor mesenquimal maligno poco frecuente, con mal pronóstico, donde se ha descrito una supervivencia media después de su diagnóstico que varía entre 1,9 años y 2,1 años. En la revisión de las neoplasias malignas de la mama desde el año de 1998 a 2003 que se realizó en el Instituto Oncológico “Dr. Miguel Pérez Carreño” de 856 pacientes, tan solo 6 correspondieron a sarcoma de la mama (0,7 %), de estos solo 3 fueron angiosarcoma ⁽⁶⁾, lo que nos reitera la baja incidencia de esta neoplasia que no es directamente proporcional a su comportamiento agresivo. Se describe una mayor incidencia entre la tercera y la cuarta década de la vida y aunque su etiología es desconocida, la aparición en edad temprana de la vida ha llevado a sospechar que la actividad hormonal es un factor importante en la etiopatogenia ⁽¹⁾.

Macroscópicamente se presenta como un tumor friable de apariencia esponjosa con cavernas y áreas hemorrágicas, su tamaño varía entre 1,5 cm a 12 cm de diámetro, de crecimiento infiltrante al parénquima adyacente, así como al tejido adiposo. Microscópicamente está compuesto por múltiples canales vasculares anastomosados entre sí. Se pueden también apreciar células fusiformes en proporción variable, así como nidos sólidos y papilas ^(6,7).

Se clasifican en tres tipos según su diferenciación, que van desde bien a pobremente diferenciados basado en la degradación celular atípica del endotelio así como, en la proliferación de células fusiformes, papilas, áreas sólidas y

focos de necrosis ⁽⁶⁾. En el estudio original de Rosen y col., se reportó una sobrevida libre de enfermedad a los 5 años después del tratamiento del angiosarcoma para los de bajo grado de 76 %, grado intermedio 70 % y alto grado 15 % ⁽⁷⁾.

Uno de las principales dificultades es el diagnóstico inicial, no solo clínico, sino radiológico e histológico, que continúa siendo erróneo en la mayoría de los casos reportados; eso se explicaría no solo por la baja incidencia, sino por la ausencia de signos patognomónicos clínicos y radiológicos, es por ello, que debemos insistir en el diagnóstico diferencial histológico con: proliferaciones vasculares benignas, carcinomas metaplásicos, tumores phyllodes, angiosarcoma epiteliode, sobre todo en los pequeños especímenes de biopsias donde solo se extraen áreas sólidas, sin olvidar los carcinomas mamarios de alto grado así como otros sarcomas ⁽²⁾, un retraso en el diagnóstico inicial tiene relación directa con la evolución y el pronóstico de la enfermedad, como pudimos evidenciar en el caso presentado ^(1,6). La inmunohistoquímica se emplea como una herramienta para el diagnóstico de este tipo de neoplasias, donde se utilizan marcadores epiteliales, endoteliales (CD34 Y CD31) y otros marcadores para sarcomas para un correcto diagnóstico ⁽⁴⁾.

El tratamiento primario de los sarcomas es la cirugía y esto se extiende igualmente a la mama, se describen mastectomías parciales, lumpectomías, que incluyen el tumor con márgenes libres de enfermedad, pero va a depender muchas veces del tamaño del tumor y de los mismos principios de cirugía conservadora; sin embargo, en la mayoría de los casos este tipo de neoplasias alcanzan grandes dimensiones, bien sea por retrasos del diagnóstico, biología tumoral y/o comportamiento agresivo de la enfermedad; por lo que la mastectomía se convierte en la primera indicación, sin embargo, no debemos olvidar que obtener los márgenes quirúrgicos negativos es más importante que el tipo de cirugía que se vaya

a practicar⁽⁵⁾. Si bien es cierto, que la disección ganglionar axilar no forma parte del tratamiento quirúrgico del angiosarcoma de mama, hay estudios en los que se han reportado ganglios positivos en disecciones axilares realizadas en el tratamiento del angiosarcoma, tal y como ocurrió en nuestro caso, donde la paciente presentó adenopatías clínicamente positivas.

En ausencia de datos específicos sobre sarcoma en mamas, las indicaciones de tratamiento adyuvante con quimioterapia pueden seguir las indicaciones para los sarcomas de partes blandas en general; las cuales son: tumores de alto grado (II o III), tamaño mayor a 5 cm y márgenes positivos en la resección. La literatura describe como tratamiento adyuvante en estas pacientes el uso de radioterapia externa al lecho tumoral, para disminuir el porcentaje de recurrencia local en un 20 % al 50 %, igualmente se utiliza como arma terapéutica el tratamiento con antineoplásicos como doxorubicina y ciclofosfamida⁽⁶⁾. La ifosfamida y antraciclina se han considerado una alternativa válida aunque débil al paclitaxel o doxorubicina liposomal, en vista de que los efectos adversos son mejor tolerados⁽⁵⁾; sin embargo, no hay consenso sobre el beneficio aportado y para algunos autores no se justifica el uso de quimioterapia adyuvante porque no se tienen datos sobre la mejoría de la supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global.

La quimioterapia paliativa es usada como tratamiento en enfermedad metastásica. Entre los nuevos fármacos descritos para sarcomas de mama metastásicos se incluyen: palifosfamida, erbulin, imatinib aunque aún no hay datos reportados sobre el efecto de los mismos⁽⁵⁾, mientras que la radioterapia puede ser utilizada cuando se presentan síntomas locales. El tratamiento adyuvante debe ser individualizado de acuerdo con las pautas en cada servicio oncológico, hasta que tengamos datos más reales de un beneficio tangible.

El diagnóstico de angiosarcoma primario de la mama es difícil al no existir signos clínicos

y radiológicos patognomónicos. Al ser una neoplasia mesenquimal maligna poco frecuente, pero con una elevada morbimortalidad, la cirugía constituye la base del tratamiento. Los beneficios de la quimioterapia y radioterapia adyuvante aún no están definidos.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Fernández L, Gracia A, Rojo R, Collado M, Pérez J, de Juan A, et al. Angiosarcoma de mama. *Prog Obstet Ginecol.* 2005;48(4):192-197.
2. Georgiannos SN, Sheaff M. Angiosarcoma of the breast: A 30 year perspective with an optimistic outlook. *Br J Plast Surg.* 2003;56(2):129-134.
3. Sher T, Hennessy BT, Valero V, Broglio K, Woodward WA, Trent J, et al. Primary angiosarcoma of the breast. *Cancer.* 2007;110(1):173-178.
4. Wang X, Jakowski J, Tawfik O, Thomas P, Fan F. Angiosarcoma of the breast: A clinic pathologic analysis of cases from the last 10 years. *Ann Diagn Pathol.* 2009;13(3):147-150.
5. Voutsadakis IA, Zaman K, Leyvraz S. Breast sarcomas: Current and future perspectives. *Breast.* 2011;20(3):199-204.
6. Mora AE, Vegas Y, Prince J, Saldivia F, López R, Reigosa A. Angiosarcoma de la glándula mamaria. *Rev Venez Oncol.* 2005;17(1):45-50.
7. Rosen PP, Kimmel M, Ernsberger D. Mammary angiosarcoma: The prognostic significance of tumor differentiation. *Cancer.* 1988;62(10):2145-2151.

CARCINOMA DE ENDOMETRIO Y CARCINOMA DE OVARIO ENDOMETRIOIDE SINCRÓNICO. A PROPÓSITO DE UN CASO

HÉCTOR LEÓN ROMERO, ALFREDO BORGES, MAIBEYINI RAMÍREZ

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

RESUMEN

El desarrollo sincrónico de múltiples tumores en el tracto genital femenino es muy infrecuente, presentándose tan solo en el 1 % al 2 % de los cánceres ginecológicos, de estos, el 50 % al 70 % lo constituyen el grupo de neoplasias primarias sincrónicas de endometrio y ovario. **OBJETIVO:** El objetivo de este trabajo es publicar un caso clínico en el cual subsisten de manera sincrónica un carcinoma endometriode de ovario y un carcinoma endometriode de endometrio para así dar a conocer este caso y hacer una revisión de la literatura de esta entidad. **MÉTODO:** Estudio descriptivo, retrospectivo de un caso con diagnóstico carcinoma endometriode sincrónico. **RESULTADOS:** En nuestra paciente el resultado de anatomía patológica informa en el carcinoma endometrial y ovárico de nuestra paciente cumple con los criterios de Scully por lo que debe ser considerada como un carcinoma sincrónico de dichos órganos. **CONCLUSIÓN:** El carcinoma endometriode sincrónico en ovario y endometrio es una entidad infrecuente, que debe ser estudiada para su mejor comprensión y manejo adecuado.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma, endometrio, ovario, sincrónico.

SUMMARY

The synchronous development of multiple tumors localized in the female genital tract is very rare and less frequent, occurring only in the 1 % to 2 % of the gynecologic malignancies, of these, 50 % to 70 % consists of the group of synchronous primary neoplasms and the endometrial ovary. **OBJECTIVE:** The aim of this paper is to publish a clinical case of female patient in which there are still so endometriode synchronous ovarian carcinoma and endometrial carcinoma endometriode we considered well to publicize this case and the review of the literature of this entity. **METHOD:** A descriptive, retrospective diagnosis of a clinical case with synchronous endometriode carcinoma. **RESULTS:** In our patient the pathology study results reported in endometrial and ovarian a carcinoma in our patient meets the criteria of Scully so it should be considered as a synchronous carcinoma of these organs. **CONCLUSION:** The endometriode synchronous carcinoma in the ovary and the endometrium is a rare entity that should be studied for better understanding management and treatment.

KEY WORDS: Carcinoma, endometrial, ovarian, synchronous.

INTRODUCCIÓN

La coexistencia de neoplasias primarias o cáncer sincrónico es poco frecuente en el área ginecológica ⁽¹⁾. Karl Thiersch describe en 1865 por primera vez los tumores primarios múltiples

L

Recibido: 28/12/2013 Revisado: 15/02/2014

Aceptado para publicación: 27/03/2014

Correspondencia: Dr. Alfredo Borges. Instituto Oncológico "Dr. Miguel Pérez Carreño"

Tel: 04165403541.

E-mail: alfborges@hotmail.com

de la mama y Billroth en 1889 los halla en varias otras localizaciones. Llamamos tumores primarios múltiples a las neoplasias que se presentan en un mismo sujeto, simultánea o sucesivamente, el diagnóstico de los tumores puede ser sucesivo (llamándose metacrónicos), o simultáneos (siendo en este caso sincrónicos).

Cuando se estudia la existencia de tumores sincrónicos de ovario en pacientes jóvenes con cáncer de endometrio, se observa que se han reportado incidencias de un 7 %-29 %⁽²⁾.

Se define que una paciente tiene un cáncer sincrónico de endometrio y ovario si reúne los criterios de Scully los cuales son descritos como las diferencias histológicas que deben existir entre los carcinomas endometriodes de ovario y carcinomas endometriodes de endometrio: endometrial: ausencia de invasión o invasión superficial del miometrio, ausencia de invasión vascular linfática, ausencia de extensión a los parametrios, presencia de hiperplasia atípica. Ovárico: unilateralidad, opuesto a la superficie ovárica o localización hiliar, ausencia de extensión capsular o extra-capsular, presencia de endometriosis, ausencia de compromiso de las trompas uterinas⁽³⁾.

El objetivo de este trabajo es publicar un caso clínico en el cual subsisten de manera sincrónica un carcinoma endometriode de ovario y un carcinoma endometriode de endometrio para así dar a conocer este caso y hacer una revisión de la literatura de esta entidad, dada la poca frecuencia de su diagnóstico y la escasa información local al respecto.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 43 años de edad quien refiere enfermedad actual de 6 meses de evolución caracterizada por hipermenorrea motivo por el cual acude a facultativo quien planifica para cirugía y le realiza una histerosalpingooforectomía bilateral, cuyo reporte anatomo-patológico indica

el diagnóstico histológico de adenocarcinoma endometriode de endometrio, adenocarcinoma endometriode de ovario izquierdo, motivo por el cual refieren al Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Careño” donde es ingresada a la consulta del servicio de ginecología oncológica.

Antecedentes personales: niega HTA, refiere ser diabética tipo 2 desde hace 6 meses actualmente en tratamiento con hipoglicemiantes oral, niega alergia a medicamentos, histerooforosalinguectomía bilateral en marzo 2011. Refiere consumir 3 cigarrillos diarios durante los últimos 10 años, menarquía a los 13 años, ciclos regulares 5/30, sexarquia 41 años, 1 pareja sexual, nuligesta.

Antecedentes familiares: niega oncológicos.

Examen físico: genitales externos de aspecto y configuración normal, vagina permeable, cúpula vaginal sin lesiones aparentes, tacto rectal paracolpos libres.

Biopsia 1.120-11: adenocarcinoma endometriode vegetante sin infiltración al miometrio, ocupando el 75 % de la cavidad uterina. Adenocarcinoma endometriode bien diferenciado infiltrante en lesión quística de ovario compatible con quiste endometriósico con fibrosis y focos de hemorragia antigua y reciente. Ambas trompas uterinas y parametrios derechos e izquierdo sin evidencia de neoplasias.

Con la paciente se plantea el diagnóstico de ADC endometrio estadio IA + ADC endometriode de ovario estadio IA sincrónico, planteándose llevar a cirugía para completar el protocolo de ovario.

Se solicitan estudios y la paciente no acude nuevamente a la consulta.

DISCUSIÓN

El desarrollo sincrónico de múltiples tumores en el tracto genital femenino es muy infrecuente, presentándose tan solo en el 1 % al 2 % de los cánceres ginecológicos. De estos, el 50 % al 70 % lo constituyen el grupo de neoplasias primarias

sincrónicas de endometrio y ovario ⁽⁴⁾.

La edad promedio reportada en algunas series, varía entre los 41 a 52 años, con una alta incidencia en pacientes menores de 50 años, cerca de una década más jóvenes para desarrollar tumores primarios aislados de endometrio u ovario ⁽⁵⁾. Nuestra paciente presenta una edad de 43 años, siendo esto congruente con lo que se reporta en otras series.

El tipo histológico que se detecta con mayor frecuencia es el endometriode, en nuestro caso en ambas localizaciones es el tipo endometriode, coincidiendo con los hallazgos de otros grupos ^(4,6). Según la bibliografía, el pronóstico empeora si los carcinomas de endometrio y de ovario son de histología no endometriode porque la agresividad es mayor ⁽⁶⁾.

La clasificación de estos tumores como metástasis de endometrio o de ovario o neoplasias primarias, tiene importantes consecuencias en el pronóstico y en la conducta terapéutica que seguir. Para darnos claridad en el diagnóstico nos apoyamos en los criterios de Scully, ya mencionados anteriormente. En nuestra paciente el resultado de anatomía patológica informa en el carcinoma endometrial: ausencia de invasión miometrial, ausencia de invasión vascular y linfática, ausencia de extensión a los parametrios. En cuanto al carcinoma de ovario es unilateral, ausencia de extensión capsular o extra-capsular, presencia de endometriosis. Cumpliendo con los criterios de Scully casi a cabalidad, por lo que se demuestra ser un carcinoma tipo endometriode

sincrónico en ovario y endometrio.

Algunos autores consideran que el tratamiento quirúrgico es suficiente en los tumores grado I endometriodes y en estadio I ⁽⁵⁾, mientras que otros son partidarios de terapias adyuvantes como la quimioterapia y la radioterapia, especialmente para tumores no endometriodes que suelen ser más agresivos ⁽⁶⁾.

REFERENCIAS

1. Castro B, Ortega I, de Santiago GJ, Hernández A. Cáncer sincrónico: Neoplasias ginecológicas concurrentes de cuello, ovario y trompa. Caso clínico. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2011;76(6):417- 419.
2. Vilouta M, Alvarez-Silvares E, Borrajo E, Pato M, González A. Cáncer de endometrio en la premenopausia. *Clin Invest Gin Obst.* 2009;37(4):146-151.
3. Scully RE, Clement PB. Tumors of the ovary, bad developed gonads, fallopian tube, and broad ligament. *Atlas of tumor pathology.* Bethesda MD: Armed Forces Institute of Pathology; 1998.
4. Sandoval D, García E, Mayorga H. Neoplasia primaria sincrónica de endometrio y ovario a propósito de un caso. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2011;76(2):113-117.
5. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2005;105(3):575-580.
6. Soliman PT, Slomovitz BM, Broaddus RR, Sun CC, Oh JC, Eifel PJ, et al. Synchronous primary cancers of endometrium and ovary: A single institution review of 84 cases. *Gynecol Oncol.* 2004;94(2):456-462.

PRIMER CONSENSO NACIONAL DE CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

JORGE SÁNCHEZ LANDER, LORETTA DI GIAMPIETRO, FRANCISCO MEDINA E, JUAN JOSÉ RODRÍGUEZ, MARKO REZIC, INGRID NASS DE LEDO, FRANCO CALDERARO, LUIS CAPOTE NEGRÍN, CARMEN FERNÁNDEZ, PAULA CORTIÑAS, RICARDO BLANCH, REBECA LALSIE, GIOVANNI VENTO, MARJORIE CHAPARRO, MILAGROS GUTIÉRREZ, MARIELA SALAZAR, ANA MARÍA ISERN, AISA MANZO P, JACDEBLINE DORDELLY, ANTONIETA RENNOLA, CARMEN LÓPEZ, CARMEN SILVA, VICTORIA GARCÍA DE BARRIOLA, MIRIAN NARANJO DE GOMÉZ, CATY HERNÁNDEZ, PABLO DABED, WILMAR BRICEÑO, NICOLÁS ABRAHAM, YAMILA PADRÓN, JORGE CASTILLO R, ALFREDO BORGES, ANTONIO REYES, NASSER SMILLING, CARLOS QUINTERO, ELSA DI LEONE, ANGELO GAROFALO, PRISCILLA PALACIOS, CARMEN UMBRIA, JUAN CARLOS ROMERO, FÉLIX ANZOLA, ROMANO MASI, DORIS BARBOZA, PATRICIA BONILLA

SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA, CARACAS, VENEZUELA.

INTRODUCCIÓN

La Sociedad Venezolana de Oncología (SVO) como parte de su compromiso de educación médica continua y compromiso en la lucha contra el cáncer, reunió en la ciudad de Caracas, a un conjunto de destacados especialistas para elaborar el Primer Consenso Nacional de Cáncer Epitelial de Ovario que se realiza en Venezuela. Con la participación de miembros de la Sociedad Venezolana de Oncología, Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, Anatomía Patológica y Cuidados Paliativos, se procedió en la primera reunión a la selección

de la bibliografía y catalogarla según su nivel de evidencia. Una vez escogido el material bibliográfico se procedió a la revisión del mismo dividiendo el trabajo en siete mesas de trabajo, iniciándose la jornada de revisión y de redacción del informe por mesa. En julio de 2013 se celebró la reunión plenaria con la presentación de la revisión por cada grupo de trabajo y el debate de las propuestas en conjunto con la mesa de editores. Posteriormente, entre agosto y noviembre de 2013, se realizó la edición final y corrección de estilo, presentándose un informe preliminar del Consenso el día 14 de septiembre de 2013 en las Jornadas de Oncología de la SVO en Playa Grande, Estado Vargas. La versión final fue presentada a la Revista Venezolana de Oncología, la cual fue aceptada y finalmente publicada en este número.

El trabajo que se ha desarrollado a lo largo de diez meses en este Primer Consenso de Cáncer Epitelial de Ovario en Venezuela, viene a cumplir con una de las principales funciones

Recibido: 18/01/2014 Revisado: 04/02/2014

Aceptado para publicación: 15/02/2014

Correspondencia: Sociedad Venezolana de Oncología.

Urb. Santa Fe, Torre del Colegio, Av. José María

Vargas, piso 2 Oficina C2. Tel: *582129798635.

E-mail:svoncologia@gmail.com. svotrabajoslibres@

gmail.com. Dr. Jorge Sánchez Lander.

E-mail: animamotrix@live.com.

que la Sociedad Venezolana de Oncología y las sociedades que nos han acompañado tienen con nuestras pacientes: diseñar, promover y difundir las recomendaciones para la atención eficiente, eficaz y oportuna del paciente oncológico.

Sus resultados, los cuales se presentan a continuación, no solo deben ser una guía para la estandarización de los procedimientos de pesquisa, prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer epitelial de ovario acorde con la evidencia científica actual, sino un valioso aporte para exigir a nuestras autoridades de salud la disponibilidad de los recursos para poder ejercer nuestra función de manera eficiente, segura y apegada a los preceptos éticos y humanitarios que nos guían.

EPIDEMIOLOGÍA, FACTORES DE RIESGO, CLÍNICA, PESQUISA Y PREVENCIÓN

El cáncer epitelial de ovario es el más común de las neoplasias malignas del ovario, alcanzando entre un 85 % a 90 % en la mayoría de los países. En Venezuela, según cifras del Registro de Cáncer del Programa Nacional de Oncología (RCPNO), alcanza un 93,4 %, es decir 761 de 864 casos recopilados entre el 2005 y el 2009, correspondieron a neoplasias epiteliales malignas⁽¹⁾.

A nivel global se diagnostican 224 000 casos de cáncer de ovario, lo que representa una tasa estandarizada de 6,3 x 100 000 mujeres y con 140 163 defunciones, que corresponde a una tasa de 4,2 x 100 000 mujeres^(2,3).

El promedio de edad de los 761 casos recopilados por el RCPNO fue de 49,6 años y el 52,2 % se ubicó en el grupo de 50 o más años de edad.

En Venezuela para el año 2010, se diagnosticaron 584 casos de cáncer de ovario, estimándose que 90 % correspondieron a variedades epiteliales y la tasa estandarizada por 100 000 mujeres fue de

4,20. La mortalidad para ese mismo año alcanzó a 400 defunciones y la tasa de mortalidad fue de 2,98 por 100 000 mujeres⁽¹⁾.

En lo referente a la extensión clínica de la enfermedad los 761 casos recopilados en el RCPNO tenemos que un 49,4 % se presentó como enfermedad localizada, mientras que 15,6 % y 29,1 % se presentaron como enfermedad localmente avanzada y metastásica, respectivamente, además de un 5,9 % sin información⁽¹⁾.

FACTORES DE RIESGO

Entre los factores que predisponen a padecer cáncer epitelial de ovario se encuentran: menarquía temprana, menopausia tardía, nuliparidad, el uso de terapia hormonal sustitutiva con estrógeno exclusivamente, antecedentes de endometriosis, uso de talco en la higiene genital, la ingesta de dietas ricas en grasas saturadas y el tabaquismo⁽³⁻⁷⁾. La terapia hormonal sustitutiva con estrógenos por más de cinco años aumenta el riesgo de cáncer de ovario, pero al suspenderlo este efecto es reversible⁽⁸⁾. Las mujeres nulíparas pueden tener una probabilidad 2,45 veces mayor de tener cáncer de ovario, comparadas con aquellas mujeres con tres o más embarazos a término. Las mujeres infértiles con endometriosis tienen un riesgo relativo de 1,73 de presentar un cáncer de ovario⁽⁸⁾.

El tabaquismo cuantificado en más de 20 cigarrillos por día por varios años, la obesidad, en especial cuando el aumento del índice de la masa corporal ocurre antes de los 18 años, así como el consumo excesivo de grasas saturadas, aumentan también el riesgo de cáncer de ovario. Por el contrario, el uso de anticonceptivos orales, la lactancia materna prolongada, múltiples embarazos a término, salpingooforectomía y/o histerectomía, disminuyen el riesgo de padecer cáncer de ovario⁽⁸⁾.

El 10 % de los casos de cáncer epitelial de ovario está asociado con alteraciones genéticas y epigenéticas. Se han identificado alrededor de 15

oncogenes relacionados con el cáncer de ovario y 11 implicados en la amplificación genética. Se describen dos síndromes asociados con cáncer de ovario: el síndrome de cáncer hereditario de mama-ovario (SCHMO) y el síndrome de cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (síndrome de Lynch).

El SCHMO el cual está asociado a mutaciones de los genes BRCA 1 y BRCA 2, ubicados en el cromosoma 17 (q21) y en el cromosoma 13 (q12), respectivamente, le confieren a la portadora un riesgo de desarrollar cáncer epitelial de ovario de 10 % a 54 % a lo largo de su vida. El 90 % de los casos de cáncer epitelial de ovario hereditario estarán relacionados con este síndrome. Este tipo de cáncer hereditario debe ser sospechado cuando ocurre en mujeres con tres o más familiares afectados con cáncer de mama antes de los 50 años de edad, afectación bilateral o la existencia de un familiar masculino con cáncer de mama.

En ciertos grupos étnicos, como los judíos Asquenazí, se observan estas mutaciones con mayor frecuencia. El 40 %-60 % de los cánceres de ovario en los descendientes de mujeres judías centro europeas presentan mutaciones BRCA 1 y BRCA2 ⁽⁷⁾.

El síndrome de Lynch ocasiona aproximadamente un 5 % de cánceres hereditarios de ovario. Es un síndrome genético autosómico dominante el cual debe sospecharse cuando tres o más familiares de primer grado han padecido o padecen de cáncer de colon (70 % de ellos en el colon proximal) o de carcinoma endometrial; o familiares que son diagnosticados con estos dos tipos de cáncer antes de los 50 años. En este síndrome se han identificado cuatro genes implicados en la reparación del ADN: hMSH2 (brazo del cromosoma 2p), hMLH1 (brazo del cromosoma 3p), hPMS1 (brazo del cromosoma 2q) y hPMS2 (brazo del cromosoma 7p) ⁽⁷⁾. La mutación y pérdida de la función del p53 es la anomalía genética más frecuente en el cáncer de ovario, fenómeno que se registra en un 60 %-80 % de los casos. En segundo lugar el defecto

de la reparación del ADN, como la mutación del BRCA 1 que ocupa un 30 %-60 % y la del BRCA 2, entre 15 %-30 %, las mutaciones de KRAS, BRAF y PIK3 se ubican alrededor del 20 %. La inactivación del PTEN se ha identificado en el 3 %-8 % de los casos relacionados con el tipo endometriode y con los cánceres de ovario de bajo grado ^(7,9,10).

El carcinoma seroso de alto grado se asocia con una mayor frecuencia de mutaciones de p53 que los carcinomas serosos invasivos de bajo grado y los tumores serosos de bajo potencial de malignidad. Además, estos últimos presentan una mayor frecuencia de mutaciones de KRAS y BRAF que los de alto grado. Por esto se cree que los de alto grado se producen como un fenómeno de novo sin relación con los de bajo grado ⁽¹¹⁾. Cuando una mujer presenta una mutación en los genes BRCA1 o BRCA2, la probabilidad de padecer de cáncer de ovario, puede alcanzar entre 16 %-54 % en el primer caso o entre 10 % a 25 % en el segundo; mientras en la población femenina sin estas mutaciones el riesgo de tener cáncer de ovario en el curso de la vida es de 1 % ⁽⁸⁾.

RECOMENDACIONES PARA REALIZACIÓN DE ESTUDIO GENÉTICO ⁽⁷⁾

Se recomienda realizar análisis genético en las siguientes pacientes para descartar el SCHMO:

1. Mujer con historia personal o familiar de cáncer sincrónico o consecutivo de mama y ovario.
2. Mujer con cáncer de ovario con un familiar con diagnóstico de cáncer de mama diagnosticado a los 50 años o antes, o cáncer de ovario diagnosticado a cualquier edad.
3. Mujer con cáncer de ovario a cualquier edad, con ancestros judíos Asquenazí.
4. Mujer con cáncer de mama diagnosticado a los 50 años o menos con un familiar cercano con cáncer de ovario o varón con cáncer de mama a cualquier edad.

5. Mujer con cáncer de mama a los 40 años o menos y con ancestros judíos Asquenazí.
6. Mujer con familiar en primer y segundo grado de consanguinidad con mutaciones BRCA1 o BRCA2.

Según las recomendaciones de la *International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer (Amsterdam II)*, se aconseja realizar análisis genético para descartar Síndrome de Lynch en las siguientes pacientes:

1. Paciente con cáncer colorrectal o endometrial con los siguientes criterios: A. Paciente con al menos tres familiares de una misma línea genética con cáncer asociado a síndrome de Lynch. B. Alguno de los afectados debe ser pariente en primer grado de los otros dos. C. Afectación de al menos dos generaciones sucesivas. D. Al menos un caso debe ser menor de 50 años.
2. Paciente con cáncer endometrial o colorrectal sincrónico o consecutivo con el primer cáncer diagnosticado antes de los 50 años.
3. Paciente con cáncer colorrectal o endometrial con evidencia de defecto de reparación (inestabilidad micro-satelital) o pérdida de expresión por inmunohistoquímica de MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2.
4. Paciente con familiar en primer o segundo grado con mutación de defecto de reparación genética.

SINTOMATOLOGÍA Y HALLAZGOS CLÍNICOS ASOCIADOS A CÁNCER DE OVARIO

La detección temprana es la clave para el tratamiento exitoso del cáncer epitelial de ovario, sin embargo, rara vez se diagnostica en estadios iniciales porque los síntomas son inespecíficos o están ausentes cuando el tumor se localiza solo en el ovario ⁽¹²⁾.

Se estima que solo el 15 % de los cánceres epiteliales de ovario que se diagnostican están limitados al ovario, 17 % con extensión pelviana

y 62 % tienen enfermedad diseminada ^(12,13). Los síntomas que sugieren cáncer de ovario incluyen: dolor pelviano o abdominal, urgencia o cambios en la frecuencia miccional, meteorismo, saciedad temprana, especialmente si son de reciente aparición (menos de un año) y frecuentes (más de 12 días al mes). Un índice de síntomas positivo (cualquiera de estos seis síntomas referidos, presentes durante más de 12 días al mes en menos de un año) tiene una sensibilidad de 56,7 % para la enfermedad en estadios tempranos y de 79,5 % en enfermedad avanzada. La especificidad fue del 90 % en pacientes mayores de 50 años y de 86,7 % en pacientes menores de 50 años ⁽¹³⁾.

La presencia de una masa pelviana en la evaluación clínica es un signo importante de que pueda existir un cáncer de ovario, ocasionalmente los pacientes pueden presentarse con obstrucción intestinal debido a las masas abdominales o disnea producto de un derrame pleural. Las pacientes premenopáusicas con enfermedad temprana pueden referir trastornos menstruales. Los síntomas agudos como dolor secundario a rotura o torsión son inusuales. Pueden detectarse metástasis ganglionares en el examen físico las cuales suelen ubicarse en las regiones inguinales, supraclaviculares o axilares ^(12,14).

PESQUISA DE CÁNCER DE OVARIO

La mayoría de las mujeres con cáncer de ovario tienen síntomas poco específicos o vagos, por lo tanto la enfermedad no debe ser considerada siempre como una patología silenciosa, especialmente cuando se realiza una interpretación o evaluación adecuada de la paciente sintomática ^(15,16).

No se recomienda la pesquisa de cáncer de ovario para mujeres con riesgo promedio ⁽¹⁵⁾. Los protocolos que combinan CA125 y ultrasonido transvaginal no han demostrado la eficacia suficiente para ponerlo en práctica fuera de los ensayos clínicos, porque tienen una alta tasa de falsos positivos en mujeres premenopáusicas, que a menudo conduce a una intervención quirúrgica

innecesaria ⁽⁷⁾.

No hay ninguna prueba de que la pesquisa rutinaria del cáncer de ovario, ya sea en la población general o de alto riesgo con marcadores séricos, ultrasonido, exámenes pélvicos disminuya la mortalidad ^(3,7,16). No hay ninguna recomendación para el cribado rutinario del cáncer de ovario emanada de cualquier organización nacional o multilateral. La recomendación, sobre este tópico, es esperar los resultados del *United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS)* para el año 2015.

La identificación de pacientes que están en riesgo genético para desarrollar cáncer de ovario, es la medida más eficaz para la prevención y detección temprana de esta enfermedad. Se debe considerar la combinación de examen pélvico, ultrasonido transvaginal y CA125 cada 6 meses a partir de los 35 años, o de 5 a 10 años antes que la edad más temprana que el cáncer de ovario diagnosticado la primera vez en la familia ⁽⁷⁾. Las estrategias de despistaje usando ultrasonido transvaginal y el CA125 sérico están actualmente en estudio y pueden disminuir el estadio para el momento del diagnóstico, pero aún no se ha demostrado de manera convincente que mejore la supervivencia ⁽¹²⁾.

PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO

Existe una disminución del riesgo de cáncer epitelial de ovario de 20 % a 30 % con el uso de anticonceptivos orales (ACO) (RR: 0,7 a 0,8) por 5 años y hasta 50 % (RR: 0,5) cuando son usados por más de 5 años. La disminución del riesgo es de un 20 % por cada año de tratamiento. La protección se mantiene por 30 años después de suspender el ACO con una disminución de la protección de aproximadamente 10 % cada 5 años ^(6,8,17-24). Esta disminución del riesgo de cáncer de ovario se observó en todos los tipos histológicos salvo en el tipo mucinoso ^(17,21). Las diferentes concentraciones de estrógenos en los ACO tienen el mismo efecto preventivo ^(18, 25).

Otros estudios asocian disminución mayor de riesgo a mayor dosis de progestágeno ⁽²⁵⁾; sin embargo, hay estudios que asocian un mayor efecto protector con dosis más bajas de estrógenos y progestágenos ⁽²⁰⁾.

El uso de ACO disminuye la incidencia de cáncer de ovario entre 45 % y 60 % en pacientes con mutaciones BRCA1 y en un 60 % en pacientes con mutaciones BRCA2 ^(21,26). El uso de ACO pudiera aumentar el riesgo de cáncer de mama en pacientes con mutaciones BRCA1 y 2 provenientes de la línea paterna, con ningún efecto protector apreciable en la prevención del cáncer de ovario ⁽²⁷⁾.

La multiparidad se ha relacionado con un efecto protector, registrándose una disminución del riesgo de cáncer de ovario de aproximadamente 8 % por cada embarazo a término ⁽⁶⁾.

La esterilización quirúrgica disminuye el riesgo de cáncer de ovario en un 34 % (RR: 0,66) en la población general. Sin embargo, no debe ser recomendada como medida de reducción de riesgo ^(18,23). La esterilización quirúrgica disminuye, también, la incidencia de cáncer de ovario en un 25 % en pacientes con mutaciones BRCA ⁽²⁸⁾.

La anexectomía bilateral (ooforosalingectomía bilateral) profiláctica disminuye el riesgo en un 80 % de padecer cáncer de ovario en pacientes de alto riesgo, sin embargo, se mantiene una probabilidad de desarrollar cáncer epitelial peritoneal primario menor de 1 % después de la cirugía. Esta intervención es la estrategia de reducción de riesgo más efectiva para evitar el cáncer de ovario en este grupo de pacientes ⁽²⁹⁻³¹⁾ y además se asocia a una disminución de la mortalidad general en pacientes de alto riesgo ^(29,30,32,33). La anexectomía bilateral pareciera ser más eficaz en la reducción de riesgo de cáncer de ovario en pacientes con mutaciones BRCA1 que en aquellas con mutación del BRCA2 ⁽³⁴⁾.

El procedimiento mínimo recomendado es una anexectomía bilateral con resección de segmento

intersticial de la trompa. La histerectomía aumenta la morbilidad operatoria pero facilita el manejo hormonal posterior y evitaría el riesgo de desarrollo de una neoplasia en la trompa remanente a nivel intersticial ⁽²⁴⁾. Se requiere una evaluación histopatológica exhaustiva de los ovarios y trompas obtenidos en el marco de una cirugía profiláctica con el fin de descartar un cáncer oculto, cuya ocurrencia se estima en un 3 % en las pacientes con mutaciones BRCA ^(35,36). La edad recomendada para la anexectomía bilateral es entre 35 y 40 años o al completar la paridad ⁽³⁶⁾. El lavado peritoneal durante la anexectomía bilateral en pacientes de alto riesgo permite identificar carcinoma peritoneal oculto, siendo esencial la evaluación exhaustiva de la pelvis y de todas las superficies peritoneales; sin embargo, se necesitan más estudios para recomendar la citología peritoneal como parte del protocolo de cirugía de intervención de riesgo ⁽³⁶⁻³⁸⁾.

No hay evidencia convincente de un efecto preventivo de la actividad física en el desarrollo de cáncer de ovario ⁽³⁹⁾. El uso de fenretidina, retinoide sintético, como quimioprevención no hormonal en pacientes de alto riesgo se encuentra aún en etapa experimental ^(40,41).

La dieta rica en fécula (OR:1,2) y la ingesta de carnes rojas (OR:1,5) aumentan el riesgo de cáncer de ovario. Los alimentos de origen animal, el pescado, vitaminas, vegetales crudos, y con alto contenido de fibra no aumentan el riesgo de cáncer de ovario. Una dieta baja en grasa, podría disminuir la incidencia de cáncer de ovario ⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

REFERENCIAS

1. Ministerio del Poder Popular para la Salud, Programa de Oncología. Registro Nacional de Cáncer. Venezuela 2013. Disponible en: URL:www.mpps.gob.ve.
2. [No authors List]. Estimated cancer incidence, mortality, prevalence and disability adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008. Disponible en: URL: http://www.globocan.iarc.fr
3. Cramer DW. The epidemiology of endometrial and ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012;26(1):1-12.
4. Chiaffarino F, Pelucchi C, Parazzini F, Negri E, Franceschi S, Talamini R, et al. Reproduce and hormonal factors and ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2001;12(3):337-341.
5. Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, Webb PM, Green AC. Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer.* 2003;104(2):228-332.
6. Tsilidis K, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Lukanova A, Bakken K, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer.* 2011;105(9):1436-1442.
7. Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, Cohn DE, Kauff ND, Duska LR, et al. SGO White paper on ovarian cancer: Etiology, screening and surveillance. *Gynecol Oncol.* 2010;119(1):7-17.
8. Braem MGM, Onland-Moret NC, Van der Brandt PA, Goldbohm RA, Peeters PHM, Kruitwagen R, et al. Reproductive and hormonal factors in association with ovarian cancer in the Netherlands cohort study. *Am J Epidemiol.* 2010;172(10):1181-1189.
9. Saleemuddin A, Folkins AK, Garrett L, Garber J, Muto MG, Crum CP, et al. Risk factors for a serous cancer precursor ("p53 signature") in women with inherited BRCA mutations. *Gynecol Oncol.* 2008;111(2):226-232.
10. Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, Flanagan A, Arnout L, Merrett S, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res.* 2004;10:2473-2481.
11. Singer G, Stöhr R, Cope L, Dehari R, Hartmann A, Cao DF, et al. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low and high grade de carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: A mutational analysis with immunohistochemistry correlation. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:218-224.
12. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:183-203.
13. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: Possibilities for earlier detection. *Cancer.* 2007;109(2):221-227.
14. Colombo N, Peiretti M, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S, et al. Newly diagnosed and relapsed

- epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol.* 2010;21(Suppl 5):v23-30.
15. Goff BA. Ovarian cancer screening and early detection. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39:183-194.
 16. Clarke-Pearson DL. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(2):170-177.
 17. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: Collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *Lancet.* 2008;371:303-314.
 18. Tworoger SS, Fairfield KM, Colditz GA, Rosner BA, Hankinson SE. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2007;166(8):894-901.
 19. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: Cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ.* 2007;335:651-658.
 20. Lurie G, Thompson P, McDuffie KE, Carney ME, Terada KY, Goodman MT. Association of estrogen and progestin potency of oral contraceptives with ovarian carcinoma risk. *Obstet Gynecol.* 2007;109:597-607.
 21. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update.* 2010;16(6):631-650.
 22. Crane K. Oral contraceptives as ovarian cancer prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(17):1286-1287.
 23. Ness RB, Dodge RC, Edwards RP, Baker JA, Moysich KB. Contraception methods, beyond oral contraceptives and tubal ligation, and risk of ovarian cancer. *Ann Epidemiol.* 2011;21(3):188-196.
 24. Bosetti C, Negri E, Trichopoulos D, Franceschi S, Beral V, Tzonou A, et al. Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Int J Cancer.* 2002;102(3):262-265.
 25. Schildkraut JM, Calingaert B, Marchbanks PA, Moorman PG, Rodriguez GC. Impact of progestin and estrogen potency in oral contraceptives on ovarian cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(1):32-38.
 26. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dørum A, Neuhausen S, Olsson H, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1998;339(7):424-428.
 27. Bernholtz S, Laitman Y, Kaufman B, Paluch Shimon S, Friedman E. Cancer risk in Jewish BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Effects of oral contraceptive use and parental origin of mutation. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129 (2):557-563.
 28. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch H, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: A case-control study. *Lancet Oncol.* 2007;8(1):26-34.
 29. Rosen B, Kwon J, Fung Kee Fung M, Gagliardi A, Chambers A, et al. Systematic review of management options for women with a hereditary predisposition to ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;93(2):280-286.
 30. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2: Mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* 2010;304(9):967-975.
 31. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 Mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(2):80-87.
 32. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med.* 2002;346:1616-1622.
 33. Kauff ND, Satagopan J. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2002;346(21):1609-1615.
 34. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: A multicenter, prospective study. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1331-1337.
 35. Domchek SM, Friebel TM, Garber JE, Isaacs C, Matloff E, Eeles R, et al. Occult ovarian cancers identified at risk-reducing salpingo-oophorectomy in a prospective cohort of BRCA1/2 mutation in a prospective cohort of BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;124(1):195-203.
 36. [No authors List] NCCN. Genetic/familial high risk assessment breast and ovarian. NCCN guidelines version 1. 2012. Panel members. Disponible en: URL:www.nccn.org.

37. Landon G, Stewart J, Deavers M, Lu K, Sneige N. Peritoneal washing cytology in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomies: A 10-year experience and reappraisal of its clinical utility. *Gynecol Oncol.* 2012;125(3):683-686.
38. Colgan TJ, Boerner SL, Murphy J, Cole DE, Narod S, Rosen B. Peritoneal lavage cytology: An assessment of its value during prophylactic oophorectomy. *Gynecol Oncol.* 2002;85(3):397-403.
39. Lahmann PH, Friedenreich C, Schulz M, Cust AE, Lukanova A, Kaaks R, et al. Physical activity and ovarian cancer risk: The European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(1):351-354.
40. Cazzaniga M, Varricchio C, Montefrancesco C, Feroce I, Guerrieri-Gonzaga A. Fenretinide (4-HPR): A preventive chance for women at genetic and familial risk? *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:172897 .
41. Edefonti V, Decarli A, La Vecchia C, Bosetti C, Randi G, Franceschi S, et al. Nutrient dietary patterns and the risk of breast and ovarian cancers. *Int J Cancer.* 2008;122(3):609-613.
42. Bosetti C, Negri E, Franceschi S, Pelucchi C, Talamini R, Montella M, et al. Diet and ovarian cancer risk: A case-control study in Italy. *Int J Cancer.* 2001;93(6):911-915.
43. Prentice RL, Thomson CA, Caan B, Hubbell FA, Anderson GL, Beresford SA, et al. Low-fat dietary pattern and cancer incidence in the women's health initiative dietary modification randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(20):1534-1543.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

CLÍNICA

El cáncer de ovario se diagnostica generalmente en estadios avanzados y usualmente por la presencia de una masa pelviana o abdominal encontrada al examen físico. Con frecuencia el hallazgo es realizado incidentalmente por un estudio de imágenes ante síntomas gastrointestinales o ginecológicos inespecíficos. Desafortunadamente el diagnóstico es realizado frecuentemente cuando la enfermedad se ha extendido fuera del ovario. Más del 90 % de las mujeres con cáncer de ovario reportan algún

síntoma antes del diagnóstico, lamentablemente estos son inespecíficos y susceptibles de ser ignorados. Algunos de ellos son meteorismo 70 %, incremento del diámetro abdominal 67 %, dolor o "presión" pelviana 60 %, sangrado genital anormal 55 % y urgencia urinaria en el 50 % ⁽¹⁾. El tamaño del tumor no indica la severidad de la enfermedad. Muchas masas pelvianas pueden ser abscesos tubo-ováricos o estar asentadas en estructuras anatómicas diferentes al ovario, tales como enfermedad diverticular del colon, riñón pelviano y miomas uterinos o intraligamentarios. El diagnóstico definitivo de estas lesiones se logrará gracias a la evaluación con estudios adicionales de imágenes o endoscopia y finalmente mediante la realización de un procedimiento quirúrgico a fin de obtener muestra para el análisis histopatológico del espécimen con una tasa de error de la biopsia peroperatoria (corte congelado) de alrededor del 5 % ⁽²⁾.

ULTRASONIDO TRANSVAGINAL Y TRANSABDOMINAL

El ultrasonido transvaginal (USTV) es el estudio de elección para evaluar una masa anexial, es una prueba económica, disponible y no invasiva, cuyas desventajas son que es operador-dependiente y tiene limitaciones en la evaluación de estructuras anatómicas vecinas. Evalúa adecuadamente la morfología de la lesión en la escala de grises, identificando de manera precisa el tamaño, la presencia o no de tabiques sospechosos (≥ 3 mm), presencia de papilas, la regularidad de la cápsula y la naturaleza quística o sólida de la lesión. Igualmente aporta información valiosa sobre la presencia de ascitis ^(3,4). La sensibilidad del método en manos experimentadas es de 85 %, especificidad del 98,7 %, un valor de predicción positivo de 14 % y valor de predicción negativo de 99,9 % ⁽⁵⁾.

En el caso de masas mayores de 10 cm que se ubican por encima del techo vesical, sobrepasando la pelvis menor es preferible

evaluar a las pacientes utilizando también el ultrasonido transabdominal. En cualquier caso, los estudios son complementarios y deben ser usados conjuntamente ⁽⁶⁻⁹⁾. Solo el 13 % al 21 % de las lesiones sospechosas por ultrasonido terminan siendo malignas ⁽¹⁰⁾.

Si bien el USTV se ha utilizado para la pesquisa de cáncer de ovario temprano todos los esfuerzos en este sentido han sido desalentadores en disminuir la mortalidad en cáncer epitelial de ovario ^(7,8). El USTV como modalidad independiente para la detección de cáncer de ovario en estadios tempranos tiene un valor muy limitado en mujeres asintomáticas ⁽⁵⁾.

ULTRASONIDO DOPPLER

Es un complemento al ultrasonido en donde se evalúa la ubicación de los vasos sanguíneos con respecto al tumor, el número de vasos, patrón y confluencia vascular. Igualmente debe medirse el índice de resistencia vascular (IR). La combinación del efecto Doppler a la escala de grises mejora la evaluación diagnóstica de las lesiones ováricas ⁽⁴⁾. Debido a la falta de capa muscular del neo-vaso y a la presencia de múltiples comunicaciones arterio-venosas los IR bajos se relacionan con lesiones malignas. La sensibilidad del US Doppler en metástasis peritoneales es baja, cerca del 70 %, comparada con la RMN (95 %) y la TAC (92 %) ⁽⁷⁾.

TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC)

Es el estudio de elección para evaluar la extensión de la enfermedad, es de rápida ejecución, interpretación accesible y bajo costo. Se deberían usar equipos de alta resolución con cortes cada 5 mm, especialmente en la pelvis. La TAC debería poder evaluar con precisión el sitio del tumor primario, los potenciales implantes peritoneales, los ganglios afectados y los órganos sólidos de la cavidad peritoneal. Su principal inconveniente es que no puede ser utilizado

en pacientes con alergia a medios de contraste yodados y no permite identificar enfermedad metastásica peritoneal con implantes menores a 1 cm. Su sensibilidad es del 85 %-93 %, especificidad del 91 %-96 %, valor de predicción positivo de 94 % y valor de predicción negativo de 96 % ⁽⁷⁾. Evalúa mejor que la resonancia los implantes calcificados.

Los hallazgos en la TAC que podrían relacionarse con enfermedad irreseccable son los siguientes:

- La presencia de enfermedad voluminosa en el pedículo hepático y ligamento hepatoduodenal (mayor de 1 cm).
- Compromiso de la base del mesenterio.
- Múltiples imágenes metastásicas del parénquima hepático.
- Adenomegalias retroperitoneales de localización cefálica a los vasos renales.
- Grandes masas metastásicas sobre la superficie peritoneal.

RESONANCIA MAGNÉTICA (RM)

Es útil en la estadificación pre-operatoria y en la predicción de la reseccabilidad, define mejor que la TAC la morfología de la lesión, permitiendo dilucidar a través de las diferentes señales de intensidad de los tejidos blandos, si son lesiones con un patrón imaginológico benigno, inflamatorio o maligno; sobre todo en la diferenciación de los casos de endometriosis ⁽¹¹⁾. Adicionalmente nos permite evidenciar o descartar la invasión a vejiga y recto. Posee ventajas interesantes como son: la evaluación de la masa en relación con la pelvis menor, en pacientes embarazadas con masas anexiales y en pacientes con hipersensibilidad a los contrastes yodados. Ofrece una sensibilidad del 93 %, especificidad de 86 %, valor de predicción positivo de 94 % y un valor de predicción negativo de 96 % ⁽¹²⁾. Su principal desventaja es su costo y baja disponibilidad.

PET/CT

La tomografía de emisión de positrones (PET) es un método avanzado, no invasivo que nos permite la identificación de tumores con alteraciones fisiológicas y metabólicas. Debido a que las células malignas demuestran marcada actividad glicolítica, presentan como característica metabólica una mayor captación de FDG (Fluoro-desoxi-glucosa), el cual es un índice de alta sospecha para lesiones malignas. Es el método de más reciente aparición en la evaluación del cáncer epitelial de ovario⁽⁷⁾. Sus indicaciones son:

- Detección de recurrencias que cursan con elevación del CA125 sin enfermedad detectable por estudios de imágenes convencionales.
- Evaluación de enfermedad a distancia en pacientes candidatas a citorreducción secundaria.
- Diagnóstico de la enfermedad residual.
- Evaluación de la respuesta al tratamiento adyuvante y neoadyuvante.

Entre sus principales desventajas está el elevado costo y disponibilidad, además de posibles falsos negativos dados por:

- Tumores pequeños (menores de 3 mm).
- Presencia de necrosis intra-tumoral.
- Tumores con alto contenido mucinoso.
- Tumores quísticos.
- Tumores de bajo grado.

En cuanto a los falsos positivos de este método se ha relacionado con:

- Cambios posterior a tratamientos (quirúrgicos y/o radioterapia)
- Procesos inflamatorios o infecciosos asociados.

La sensibilidad en general del PET/CT está alrededor de 90 %, especificidad 85 %-88 %, el

valor de predicción positiva entre 89 %- 98 % y el valor de predicción negativa entre 73 %- 75 %⁽¹³⁻¹⁹⁾.

MARCADORES TUMORALES

El CA-125 es una glicoproteína de alto peso molecular (>200 KD) y es el biomarcador más ampliamente estudiado para cáncer de ovario, se expresa en tejidos derivados del epitelio celómico (células mesoteliales de la pleura, pericardio, y peritoneo) y en el epitelio mülleriano (trompas uterinas, endometrio y epitelio endocervical).

Las concentraciones elevadas en el suero de CA-125, (≥ 35 U/mL) las podemos encontrar en el 80 % de las mujeres con carcinoma de ovario, en el 26 % de las mujeres con tumores ováricos benignos y en el 66 % de las pacientes con condiciones no neoplásicas^(5,20).

Cuando el CA-125 fue asociado a la edad y a los criterios ultrasonográficos la sensibilidad y la especificidad se incrementaron, actualmente están en desarrollo varios algoritmos que asocian los marcadores tumorales a los estudios imaginológicos en el intento de encontrar el subgrupo de pacientes con cáncer de ovario temprano.

Un ejemplo más sofisticado del uso del CA125 está en el desarrollo de la prueba ROCA (*Risk of ovarian cancer algorithm*), el cual se basa en medidas seriadas de CA125. Cuando la puntuación del índice ROCA está por encima del 1 %, las pacientes deben ser sometidas a USTV⁽⁵⁾.

En pacientes con enfermedad estadios II, III y IV los niveles de CA125 se elevan (>35 U/mL) en el 90 % de los casos; sin embargo, solo el 50 % de las pacientes con enfermedad confinada al ovario (estado I) presentan niveles altos⁽²⁾.

La tasa de disminución del CA-125 después del primer ciclo de quimioterapia es un indicador del pronóstico de supervivencia de la paciente⁽²⁾.

La utilidad más resaltante del CA125 es en el seguimiento de pacientes que fueron sometidas

a un protocolo de ovario y que registraron una elevación en la fase preoperatoria (pacientes marcadoras). La enfermedad residual fue detectada en un 95 % de los casos en aquellas pacientes cuyas concentraciones de CA125 fueron mayores a 35 U/mL en el posoperatorio mediato. Sin embargo, un resultado negativo no excluye la presencia de una recaída, la mitad de las pacientes que tuvieron un resultado negativo tenían un carcinoma microscópico residual ^(2,21).

El HE4 (proteína epididimal humana 4) se sobre-expresa solo en el carcinoma epitelial de ovario y no en la endometriosis como ocurre con el CA125. Utilizado como marcador único posee más sensibilidad y especificidad que el CA125 pero la verdadera utilidad radica en determinarlos juntos. Otra utilidad radica en que el uso combinado con el CA125 mejora el seguimiento de los pacientes porque HE4 aumenta en el caso de una recurrencia pero permanece disminuido en el 75 % de los que no tienen progresión de enfermedad. Por lo tanto la medición simultánea previa a los ciclos de quimioterapia es útil para conocer el estado y la respuesta del paciente ⁽²²⁾.

Los valores de CA125, HE4 y el estado menstrual son utilizados en el cálculo de otro nuevo índice de riesgo llamado ROMA (*risk of ovarian malignancy algorithm*). Este permite predecir el hallazgo de cáncer epitelial de ovario en mujeres con masa pelviana y alteraciones de estos biomarcadores ⁽²³⁾.

ESTADIOS DE LA FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA (FIGO)

Estadio I: tumor limitado a los ovarios.

IA: tumor limitado a un ovario; no hay ascitis que contenga células malignas; no hay tumor en las superficies externas del ovario y su cápsula permanece intacta.

IB: tumor limitado a ambos ovarios; no hay ascitis que contenga células malignas; no hay

tumor en las superficies externas; cápsula intacta.

IC: tumor limitado a uno o a ambos ovarios, pero con tumor en la superficie de uno o ambos ovarios, o con la cápsula rota, o con ascitis que contenga células malignas, o con lavados peritoneales positivos.

Estadio II: el tumor puede afectar a uno o a los dos ovarios y se ha extendido a la pelvis.

IIA: el tumor se ha extendido invadiendo el útero y/o las trompas de Falopio.

IIB: el tumor se ha extendido a otros tejidos pélvicos.

IIC: tumor con estadio IIA o IIB que, además, presenta tumor en la superficie de uno o ambos ovarios; o con la cápsula rota; o con ascitis que contenga células malignas; o con lavados peritoneales positivos.

Estadio III: el tumor puede afectar a uno o a los dos ovarios, presenta implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o ganglios linfáticos positivos, es decir, que hay presencia de células tumorales en los ganglios.

IIIA: tumor limitado a la pelvis con ganglios negativos, pero con afectación microscópica de las superficies peritoneales abdominales confirmadas.

IIIB: tumor limitado a la pelvis con ganglios negativos, pero con implantes abdominales que no superan los 2 cm de diámetro.

IIIC: tumor limitado a la pelvis, pero con implantes abdominales mayores de 2 cm de diámetro y/o con afectación ganglionar.

Estadio IV: existencia de metástasis en órganos distantes. En caso de existir derrame pleural, este debe ser citológicamente positivo, es decir contener células tumorales en el líquido extraído ^(2,3,5).

REFERENCIAS

1. Hartman CA, Juliato CR, Sarian LO, Barreta A,

- de Toledo MC, Pitta Dda R, et al. Inclusion of symptoms in the discrimination between benign and malignant adnexal masses. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012;34(11):511-517.
2. DiSaia P. En: DiSaia P, Cresman W, editores. *Clinical Gynecologic Oncology*. 7ª edición. Filadelfia: Mosby Elsevier; 2007.
 3. Coleman RL, Ramirez PT, Gershenson DM. Neoplastic diseases of the ovary screening, benign and malignant epithelial and germ cell neoplasms, sex-cord stromal tumors. En: Lentz GM, Lobo RA, Gershenson DM, Katz VL, editores. *Comprehensive Gynecology*. 6a edición. Filadelfia: Elsevier Mosby; 2012.p.731-771.
 4. Bell D, Harpreet K. Pannu HK. Radiological assessment of gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38:45-68.
 5. Hartman CA, Juliato CR, Sarian LO, Toledo MC, Jales RM, Morais SS, et al. Ultrasound criteria and CA 125 as predictive variables of ovarian cancer in women with adnexal tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(3):360-366.
 6. Goff BA. Ovarian cancer screening and early detection. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39(2):183-194.
 7. Woodward P, Hosseinzadeh K Saenger JS. From the archives of the AFIP radiologic staging of ovarian carcinoma with pathologic correlation. *RadioGraphics.* 2004;24(1):225-246.
 8. Schorge JO, Modesitt SC. SGO White paper on ovarian cancer: Etiology, screening and surveillance. *Gynecol Oncol.* 2010;119:7-17.
 9. Shanbhogue AK, Shanbhogue DK, Prasad SR, Surabhi VR, Fasih N, Menias CO. Clinical syndromes associated with ovarian neoplasms: A comprehensive review. *RadioGraphics.* 2010;30(4):903-919.
 10. Jelovac D, Armstrong D. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *Ca Cancer J Clin.* 2011;61(3):183-203.
 11. Jung SE, Lee JM, Rha SE, Byun JY, Jung JI, Hahn ST. CT and MR imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis. *RadioGraphics.* 2002;22(6):1305-1325.
 12. Imaoka I, Wada A, Kaji Y, Hayashi T, Hayashi M, Matsuo M, et al. Developing an MR imaging strategy for diagnosis of ovarian masses. *Radiographics.* 2006;26 (5):1431-1448.
 13. Kyriazi S, Collins DJ, Morgan VA, Giles SL, de Souza NM. Diffusion weighted imaging of peritoneal disease for non-invasive staging of advanced ovarian cancer. *Radiographics.* 2010;30(5):1269-1285.
 14. Avril N, Sassen S, Schmalfeldt B, Naehrig J, Rutke S, Weber WA, et al. Prediction of response to neo-adjuvant chemotherapy by sequential F-18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with advanced-stage ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7445-7453.
 15. Amit A, Schink J, Reiss A, Lowenstein L. PET/CT in gynecologic cancer: Present applications and future prospects a clinician's perspective. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38(1):1-21.
 16. Chung HH, Kwon HW, Kang KW, Kim JW, Park NH, Song YS, et al. Preoperative [18F] FDG PET/CT predicts recurrence in patients with epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2012;23(1):28-34.
 17. International Atomic Energy Agency Vienna (IAEA) Human health series. Appropriate use of FDG-PET for the management of cancer patients. 2011.
 18. Son H, Khan SM, Rahaman J, Cameron KL, Prasad-Hayes M, Chuang L, et al. Role of FDG PET/CT in staging of recurrent ovarian cancer. *RadioGraphics.* 2011;31(2):569-583.
 19. Prakash P, Cronin CG, Blake MA. Role of PET/CT in ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194:W464-W470.
 20. Lalwani N, Prasad SR, Vikram R, Shanbhogue AK, Huettner PC, Fasih N. Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: Implications for diagnosis and treatment. *Radiographics.* 2011;31(3):625-646.
 21. Lu D, Kuhn E, Bristow RE, Giuntoli RL 2nd, Kjær SK, Shih IeM, et al. Comparison of candidate serologic markers for type I and type II ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;122(3):560-566.
 22. Trudel D, Têtu B, Grégoire J, Plante M, Renaud MC, Bachvarov D, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) and ovarian cancer prognosis. *Gynecol Oncol.* 2012;127(3):511-515.
 23. Bandiera E, Romani C, Specchia C, Zanotti L, Galli C, Ruggeri G, et al. Serum human epididymis protein 4 and risk for ovarian malignancy algorithm as new diagnostic and prognostic tools for epithelial ovarian cancer management. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;12:2496-2506.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

PATOGÉNESIS DE LOS TUMORES EPITELIALES DEL OVARIO

Tradicionalmente se ha propuesto que la carcinogénesis de los tumores epiteliales de ovario deriva del epitelio de superficie ovárico (que es un mesotelio modificado) y de los cambios metaplásicos a los cuales se encuentra expuesto, lo que explica el desarrollo de los distintos tipos celulares: seroso, endometroide, células claras, mucinoso y de células transicionales (Brenner). Uno de los mayores problemas en dilucidar tales eventos se debe al hecho de que es una enfermedad heterogénea compuesta por diferentes tipos de tumores con características clínico-morfológicas y comportamiento ampliamente distintos entre sí^(1,2). Con base en una serie de estudios morfológicos, moleculares y genéticos, se ha propuesto un modelo dual que categoriza los tumores de ovario en dos grandes grupos:

Tipo I:

Son tumores clínicamente indolentes que se presentan generalmente en estadios tempranos. Exhiben una línea compartida entre neoplasias quísticas benignas y sus carcinomas correspondientes, casi siempre con un paso intermedio (tumores de bajo grado de malignidad o *borderline*), lo que apoya el continuo morfológico en la progresión de dichas neoplasias. Se incluyen tumores serosos y endometrioides de bajo grado, células claras y carcinomas mucinosos. Son genéticamente más estables y presentan mutaciones específicas entre los distintos tipos histológicos: los tumores serosos de bajo grado presentan mutación de KRAS, BRAF y ERBB2 hasta en un tercio de los casos y rara vez presentan mutación del p53. Los tumores endometrioides de bajo grado presentan mutaciones somáticas de CTNNB1 (que codifica la β catenina), PTEN y PIK3CA. Los carcinomas mucinosos tienen una de la mutación del KRAS en más del 50 % de los casos. Los carcinomas de células claras tienen un alto porcentaje de

mutaciones activas de PIK3CA.

Tipo II:

Son altamente agresivos y casi siempre se presentan en estadios avanzados de la enfermedad, correspondiendo aproximadamente con el 75 % de los carcinomas epiteliales de ovario. Tienen características morfológicas similares entre sí y la supervivencia es pobre. Exhiben patrones de aspecto papilar, glandular y sólido y se diagnostican como tumores serosos y endometrioides de alto grado, carcinomas indiferenciados y también se incluyen los tumores müllerianos mixtos malignos (carcinosarcomas). Al ser genéticamente más inestables, casi siempre presentan mutaciones de p53 (en más del 80 % de los casos) y de CCNE1 (que codifica para ciclina E1). Probablemente esto explicaría el supuesto origen de novo que puede presentarse en los tumores epiteliales ováricos^(1,2).

Desde finales de la década de 1990, se ha considerado a la trompa de Falopio, específicamente en su porción distal como el origen de muchas neoplasias epiteliales ováricas. Esto debido a la presencia de una lesión precursora “latente” del carcinoma seroso pelviano descrito recientemente en la fimbria tubárica, conocida como “señal de p53”, la cual fue demostrada por la presencia de carcinoma de trompa uterina tanto en mujeres que presentaban o no mutaciones de BRCA, además que cerca de la mitad de las series consecutivas de carcinomas serosos de ovario y peritoneo coexistían con un posible primario tubárico en la forma de carcinoma intra-epitelial tubárico precoz. Por otro lado, esta lesión precursora comparte muchos atributos con el carcinoma seroso tales como: localización (fimbria tubárica), daño del ADN (localización γ -H2AX) y mutación del p53, sobre todo en los tumores de alto grado^(3,4).

CLASIFICACIÓN DE LOS TUMORES DE OVARIO

Los tumores epiteliales de ovario constituyen más del 50 % de las neoplasias de este órgano.

Incluye tanto componentes epiteliales y estromales, de allí que frecuentemente se denominen epiteliales-estromales. El término estromal refleja que estos tumores pueden tener un componente estromal derivado del estroma especializado del ovario y el mismo, en algunas ocasiones, es capaz de la síntesis de hormonas, induciendo por ejemplo hiperestrogenismo. Sin embargo, en la mayoría de los casos el estroma es de tipo no específico y sin secreción hormonal. Actualmente los tumores epiteliales se subdividen en serosos, mucinosos, endometrioides, células claras, transicionales, escamosas, mixtos-epiteliales e indiferenciados.

TUMORES SEROSOS

TUMORES SEROSOS BENIGNOS

Los tumores serosos benignos están constituidos por células con patrones que semejan al crecimiento de la trompa uterina y se subdividen desde las formas más simples que incluyen a los quistes corticales de inclusión (endosalpingiosis), cistadenomas, cistadenofibromas, adenofibromas, adenofibromas papilares y adenofibromas de la superficie papilar. Macroscópicamente son tumores de aspecto quístico, superficie lisa con vascularización prominente y con un contenido líquido claro. El tamaño es variable y va desde pocos centímetros hasta grandes masas de 30 cm o más. Se pueden observar lesiones con áreas sólidas y quísticas. Histológicamente pueden estar revestidas por epitelio cilíndrico o cúbico con una sola hilera de células y algunas pueden poseer cilios en la superficie apical o papilas con limitada estratificación, no mayor a dos hileras de células. El componente estromal es de tipo colagenizado y fibroso. Pueden presentar calcificaciones distróficas⁽⁵⁻⁷⁾.

TUMOR SEROSO DE BAJO POTENCIAL DE MALIGNIDAD (TSBPM), SINÓNIMOS: TUMOR SEROSO PROLIFERATIVO

ATÍPICO/TUMOR SEROSO BORDERLINE)

Macroscópicamente, los TSBPM muestran uno o varios quistes revestidos por papilas finas y cohesivas en la superficie externa e interna y es frecuente la coexistencia de crecimiento exofítico e intraquístico. Los quistes contienen líquido seroso y raramente con contenido sero-mucinoso cuando son de tipo mixto. Son frecuentemente bilaterales y de aspecto blanquecino. Histológicamente, los TSBPM se caracterizan por glándulas y papilas revestidas con células epiteliales cúbicas o columnares y células ciliadas semejantes a las del epitelio tubárico. En el 25 % de los casos se encuentran cuerpos de psammoma. Las características histológicas distintivas de estas neoplasias son: 1. Papilas ramificadas que se hacen cada vez más finas y acaban formando nidos de células epiteliales que se separan del estroma (ramificación progresiva), 2. Atipia nuclear variable y 3. Ausencia de invasión destructiva del estroma o de crecimiento sólido con arquitectura cribiforme.

Los TSBPM pueden mostrar ciertas variaciones morfológicas que dificultan el diagnóstico de los carcinomas. Las características que los distinguen son: a. Arquitectura micropapilar, b. Microinvasión y c. Implantes peritoneales, los cuales se describirán más adelante⁽⁸⁻¹⁰⁾.

a. Arquitectura micropapilar: los TSBPM pueden mostrar de forma infrecuente proliferación micropapilar (o cribiforme) exuberante que no se acompaña de invasión del estroma. Algunos autores la describen con el término de «carcinoma seroso micropapilar» (no-invasivo) porque postulan que tienen un pronóstico más parecido a un carcinoma que a un TSBPM típico⁽¹¹⁻¹³⁾. Sin embargo, la mayoría de los autores no comparten esta opinión y prefiere utilizar el término de TSBPM micropapilar. Se trata de papilas finas (5 veces más largas que anchas) que parten directamente de los tallos fibrosos y no se

ramifican, lo cual confiere al tumor un aspecto en «cabeza de medusa» característico. Las papilas están revestidas por células cúbicas no ciliadas con un cociente núcleo/citoplasmático aumentado. El grado de atipia nuclear es leve y las mitosis son escasas.

- b. A diferencia de los TSBPM típicos, estos tumores son más homogéneos y se caracterizan por una mayor proliferación de células epiteliales de aspecto uniforme. En casi todos se encuentran áreas de TSBPM típico que probablemente preceden a las neoplasias micropapilares. La arquitectura micropapilar indica un grado de proliferación epitelial mayor al que se evidencia en los TSBPM típicos y por lo tanto, algunos investigadores postulan que están cercanos a los carcinomas serosos. Los estudios de inmunohistoquímica, moleculares y de mutaciones han demostrado que existen diferencias entre los 3 tipos histológicos (TSBPM típicos, TSBPM micropapilares y carcinomas serosos). Estos hallazgos sugieren que los TSBPM micropapilares constituyen un grado de proliferación neoplásica intermedia entre los TSBPM típicos y los carcinomas serosos. Aunque la presencia de la arquitectura micropapilar en combinación con otros parámetros clínicos y patológicos (por ejemplo: estadio avanzado, implantes peritoneales invasivos y microinvasión del estroma) puede asociarse a un mayor riesgo de progresión de la enfermedad, el aspecto micropapilar en sí representa un indicador de mal pronóstico. En conclusión, esta variante a pesar de estar clasificada dentro de los TSBPM, algunos autores lo consideran como un carcinoma seroso de bajo grado de malignidad ⁽¹¹⁻¹³⁾.
- c. Microinvasión: aproximadamente el 10 % de los TSBPM típicos contiene uno o más focos de microinvasión del estroma constituidos por células epiteliales aisladas o escasas células con abundante citoplasma eosinófilo. Las células aparecen rodeadas por un halo

claro que las separa del estroma. Los focos de microinvasión (no superiores a 10 mm² de área o a 3 mm de diámetro mayor) no se acompañan de reacción del estroma y suelen pasar desapercibidos. La inmunotinción para citoqueratinas es una herramienta para detectarlos ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

CARCINOMA SEROSO PAPILAR (BAJO Y ALTO GRADO)

En este consenso se seguirán los parámetros de reclasificación propuestos Vang y col. ⁽¹⁴⁾ en el cual los clasifica en grado 1 y 2 con base en las características nucleares y el conteo de mitosis, correlacionándolos con el seguimiento clínico, respuesta a la quimioterapia y estudios moleculares de KRAS, BRAF y ERBB2 descritos por Malpica A y recientemente actualizados en su revisión de tumores ováricos de 2008 ⁽¹⁵⁾. Macroscópicamente en el 60 % -70 % de los casos son bilaterales y el tamaño es de 20 cm de diámetro en promedio. Están constituidos por zonas quísticas y sólidas. El aspecto externo puede ser liso o mostrar excrescencias papilares con zonas de hemorragia y necrosis. Al corte de las neoplasias, se observan tabiques papilares con crecimientos de los mismos hacia el interior del tumor. Histológicamente, en los carcinomas serosos grado 1, se evidencia invasión del estroma por brotes epiteliales que se reconocen por la irregularidad en la interfase epitelio-estroma. Los núcleos son redondeados a ovals, uniformes y pueden presentar nucléolos conspicuos y en algunos casos cilios con arquitectura micropapilar semejante a la de los tumores serosos de bajo potencial de malignidad con atipia leve a moderada.

La presencia de cuerpos de psammoma es frecuente. El conteo de mitosis es menor a 12 por campo de alto aumento. En los carcinomas serosos grado 2, los núcleos son grandes con nucléolos prominentes y el conteo de mitosis es superior a 12 por campo de alto aumento. El rango de pleomorfismo es marcado y los cuerpos de

psammoma son infrecuentes con necrosis extensa en muchos casos. Malpica ⁽¹⁵⁾ enfatiza que en los carcinomas serosos grado 2 en muchos casos no se pueden reconocer los focos de invasión y el diagnóstico se basa principalmente en las características citológicas y el índice mitótico.

Debido a que los grado 2 pueden presentar patrones sólidos con atipia severa y de tipo “no seroso” en ocasiones se debe realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades como los carcinomas endometrioides de alto grado, carcinomas de células claras de patrón sólido e incluso lesiones de origen metastásicos y se debe estudiar el tumor mediante paneles de inmunohistoquímica para poner en evidencia su origen seroso ^(15,16). Las evidencias moleculares han demostrado que este sistema de clasificación histológica se corresponde con los modelos de patogénesis ya descritos previamente: los carcinomas serosos grado I serían del modelo tipo I y los carcinomas serosos grado 2 serían del modelo tipo 2 ^(1-4,14,15).

NEOPLASIAS MUCINOSAS

TUMOR MUCINOSO BENIGNO

En las formas benignas de los tumores mucinosos se encuentran el cistoadenoma mucinoso, los cistadenofibromas y adenofibromas mucinosos. Macroscópicamente son masas quísticas multiloculares que contienen un líquido de aspecto gelatinoso y son unilaterales en el 95 % de los casos y pueden llegar a alcanzar gran tamaño en la mayoría de los casos. Histológicamente, al igual que sus contrapartes serosas, contienen una parte epitelial y estromal. Las paredes de los quistes están revestidas por células epiteliales semejantes a las del endocervix o a las del intestino y son cilíndricas con mucina en la porción apical y núcleos de disposición basal. Los cistadenofibromas pueden tener extravasación de mucina. El estroma por lo general es de aspecto fibromatoso ^(5,6,7,17).

TUMOR MUCINOSO DE BAJO POTENCIAL DE MALIGNIDAD (TMBPM). SINÓNIMOS: TUMOR MUCINOSO PROLIFERATIVO ATÍPICO/TUMOR MUCINOSO BORDERLINE

Macroscópicamente el tamaño promedio de estos tumores es de 8 cm-10 cm y varía entre 2 cm y 36 cm. En el 80 % de los casos los quistes son uniloculares y la mayoría muestran papilas. Son bilaterales en 12 % a 40 % de los casos y, en los casos unilaterales, el ovario contralateral puede desarrollar posteriormente un tumor semejante en el 7 % de los casos ⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Histológicamente, los tumores contienen papilas complejas semejantes a las de los TMBPM. Las papilas se encuentran revestidas por células epiteliales columnares que contienen mucina y son similares a las glándulas endocervicales. Los núcleos muestran atipia leve y las mitosis son infrecuentes. No se observa invasión y necrosis del estroma. La estratificación de las células epiteliales puede alcanzar 20 hileras de núcleos o más sin que ello constituya evidencia de malignidad. También pueden encontrarse otras células epiteliales de tipo mülleriano como células serosas ciliadas, endometrioides y escamosas. No se observan áreas de diferenciación intestinal. Recientemente, se han descrito TMBPM con carcinoma intra-epitelial adyacente. Entre los rasgos microscópicos del carcinoma intra-epitelial se describen: arquitectura cribiforme, papilas desprovistas de estroma y características nucleares de malignidad. Los focos de carcinoma intra-epitelial suelen ser múltiples y miden 1 mm-2 mm de diámetro. Los TMBPM se acompañan de implantes pélvicos o abdominales en el 3 % a 20 % de los casos. Algunos implantes pueden tener aspecto invasivo.

TUMORES MUCINOSOS DE BAJO POTENCIAL DE MALIGNIDAD DE TIPO INTESTINAL

Macroscópicamente entre el 80 % a 90 % se encuentran en estadios I y solo el 5 % de ellos son bilaterales⁽¹⁸⁻²⁰⁾. En caso de tener un tumor bilateral de estirpe mucinosa, se debe excluir la posibilidad de metástasis de adenocarcinoma, generalmente de origen gastrointestinal. Asimismo, los tumores ováricos bilaterales que se acompañan de pseudomixoma peritoneal suelen ser de origen apendicular⁽¹⁹⁾. El examen macroscópico no permite distinguir entre los tumores mucinosos benignos, TMBPM o carcinomas.

Histológicamente, los TMBPM presentan quistes y glándulas revestidos por epitelio mucinoso atípico de tipo gastrointestinal. Los quistes contienen papilas finas ramificadas. El epitelio de revestimiento presenta células caliciformes y puede tener células argirófilas y de Paneth. Las células epiteliales muestran estratificación de dos o tres hileras, atipia nuclear leve a moderada y un número variable de mitosis. No se observa invasión del estroma. La mayoría de estos tumores también contienen focos de epitelio mucinoso benigno. Pueden tener necrosis focal e inflamación aguda.

Los TMBPM presentan focos de proliferación epitelial de cuatro o más hileras de células con arquitectura cribiforme, papilas que no tienen estroma y atipia nuclear moderada (grado 2) o severa (grado 3). No está establecido si dichos focos deberían clasificarse como carcinomas no invasivos o como tumores de bajo grado^(13,18,19). No obstante, varios estudios recientes han demostrado que estos tumores tienen casi siempre un curso clínico benigno⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Por lo tanto, es preferible clasificarlos como TMBPM con carcinoma intra-epitelial adyacente. Este diagnóstico se basa principalmente en las características citológicas. Aunque no hay acuerdo en cuanto a la cantidad mínima de epitelio con características de malignidad necesaria para establecer dicho diagnóstico, el límite superior se mezcla imperceptiblemente con el carcinoma mucinoso invasivo de crecimiento expansivo y

se ha establecido arbitrariamente la medida de 10 mm². La microinvasión del estroma se observa en aproximadamente el 10 % de los TMBPM con uno o más focos (definidos arbitrariamente como no superiores a 10 mm²). Los focos microinvasivos suelen medir menos 1 mm a 2 mm de diámetro. Sin embargo, es preciso distinguir el TMBPM con microinvasión del carcinoma microinvasivo. Mientras que el componente microinvasivo y las glándulas adyacentes del TMBPM solo muestran atipia nuclear de bajo grado, las células del carcinoma microinvasivo suelen mostrar núcleos de grado 3⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

CISTOADENOCARCINOMA MUCINOSO

Estos tumores macroscópicamente, son generalmente unilaterales, pueden ser quísticos, con papilas o pueden ser sólidos. Histológicamente se aprecia estratificación celular, pérdida de la arquitectura glandular y necrosis con atipia celular e invasión del estroma. Pueden presentar epitelio de tipo endocervical o intestinal con atipia celular, citoplasma eosinófilo y en algunas ocasiones presencia de células en “anillo de sello”. En algunas ocasiones pueden presentar componentes endometrioides, serosos o escamosos. Cuando aparecen dichos componentes se debe denominar a la neoplasia como “carcinoma sero-mucinoso”⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

NEOPLASIAS ENDOMETRIOIDES

TUMOR ENDOMETRIOIDE BENIGNO

Las neoplasias epiteliales-estromales de origen endometriode están constituidas por proliferaciones de patrones similares a su contraparte del endometrio. Ocasionalmente se presentan como lesiones bilaterales y pueden variar entre lesiones de unos pocos centímetros o hasta alcanzar dimensiones de 25 cm a 30 cm. Al corte pueden ser sólidos, hemorrágicos con contenido mucoide. Histológicamente se pueden clasificar como adenofibroma y

cistoadenofibroma de acuerdo con la cantidad de componentes que predominen entre el epitelio y estroma. El epitelio es de tipo columnar a cuboidal semejante al endometrio ⁽²¹⁾.

TUMOR ENDOMETRIOIDE DE BAJO POTENCIAL DE MALIGNIDAD (TEBPM), SINÓNIMO: TUMOR ENDOMETRIOIDE BORDERLINE

Macroscópicamente los TEBPM son similares a su contraparte benigna. Histológicamente, están constituidos por numerosas glándulas de aspecto endometrial de arquitectura compleja y quistes rodeados de estroma de tipo ovárico o colágeno hialino. Según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las glándulas y quistes se encuentran revestidos por células de tipo endometrioide atípicas o con características citológicas de malignidad pero no se evidencian características de invasión del estroma. En aproximadamente la mitad de los casos se observa metaplasia escamosa, que puede ser florida con focos de diferenciación escamosa. Cuando el componente epitelial es carcinoma, se recomienda usar el término de TEBPM o tumor endometrioide borderline con carcinoma intra-epitelial y evaluar el grado del mismo (entre 1 y 3). La microinvasión se define según la literatura arbitrariamente con una medida entre $\leq 10 \text{ mm}^2$. Los tumores que muestran proliferación glandular confluyente ($\geq 5 \text{ mm}$ de diámetro) e invasión destructiva del estroma que sobrepasa la microinvasión se diagnostican como carcinomas invasivos. Sin embargo, ni el grado de atipia citológica ni la presencia de microinvasión parecen afectar el pronóstico clínico favorable que han demostrado los tumores endometrioides *borderline* ⁽²¹⁾.

CARCINOMA ENDOMETRIOIDE DEL OVARIO (CEO)

El CEO representa el 10 % de los carcinomas de ovario y muestran una marcada similitud morfológica con su contrapartida

endometrial ^(15,21-23). Histológicamente, los tumores presentan un patrón glandular o glándulo-papilar muy semejante al carcinoma endometrioide uterino. La metaplasia escamosa está presente en el 30 % en forma de mórulas. El carcinoma endometrioide de ovario se clasifica con criterios similares a su contraparte uterina siguiendo la clasificación del sistema FIGO. Pueden ocurrir, aunque son raras, las variantes mucosas, secretoras y de células oxifílicas. En ocasiones, los carcinomas endometrioides presentan áreas de crecimiento trabecular y tubular semejantes a tumores de células de Sertoli o Sertoli-Leydig; no obstante, la presencia de áreas glandulares típicas y de metaplasia escamosa ayudan a la correcta tipificación de las lesiones ^(15,21,23). La presencia de necrosis y la bilateralidad es muy sugestiva de metástasis. El estudio de inmunohistoquímica con citokeratinas 7 y 20 sirven para confirmar el origen de la lesión (CEO: CK7+/CK20-; metástasis: CK7-/CK20+).

TUMORES MESODERMALES MIXTOS (MÜLLERIANOS)

Son tumores endometrioides que contienen elementos epiteliales y mesenquimales, (bifásicos). El epitelio puede adoptar todas las apariencias de los epitelios müllerianos y el estroma puede diferenciarse hacia elementos que no son propios del estroma ovárico. Se pueden clasificar como:

- a. Adenosarcoma, los cuales macroscópicamente son tumores sólidos que presentan un crecimiento papilomatoso; histológicamente, se aprecia un componente epitelial benigno y un componente estromal maligno con abundantes mitosis y vascularización prominente.
- b. Tumores mesodérmicos mixtos: tanto el componente epitelial como el mesenquimal son malignos. El componente epitelial puede ser de cualquier tipo como carcinoma endometrioide y el componente estromal puede variar.

En las formas heterólogas pueden encontrarse elementos mesenquimales como cartílago y hueso. Es importante hacer el diagnóstico diferencial con los teratomas inmaduros⁽²⁴⁾.

NEOPLASIAS DE CÉLULAS CLARAS

TUMOR DE CÉLULAS CLARAS DE BAJO POTENCIAL DE MALIGNIDAD (TCCBPM) SINÓNIMOS: TUMOR DE CÉLULAS CLARAS PROLIFERANTES ATÍPICOS/ TUMOR *BORDERLINE* DE CÉLULAS CLARAS

Estas lesiones son infrecuentes y se postulan como las precursoras de los carcinomas de células claras⁽²⁵⁾. Macroscópicamente pueden medir de 10 cm a 12 cm de diámetro y ser unilaterales. El aspecto quístico puede ser prominente a la superficie de corte. Los quistes contienen líquido seroso o mucinoso. Histológicamente, presentan un epitelio atípico con células cuboidales o aplanadas de citoplasma claro que no invaden el estroma que suele ser de aspecto fibromatoso. Se observa atipia nuclear, estratificación celular y hasta 3 mitosis por 10 campos de gran aumento. De forma infrecuente, se aprecian auténticas papilas. Antes de hacer el diagnóstico de tumor de células claras proliferantes atípico de células claras deben realizarse numerosos cortes de la neoplasia con el fin de excluir la presencia de un carcinoma de células claras⁽²⁵⁾.

CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS

La OMS incluye esta neoplasia dentro de los tumores derivados del epitelio celómico y aconseja agruparlos dentro del nombre de "carcinoma células claras," y recomienda no asignarles grado histológico porque todos se consideran por definición carcinomas de alto grado. La mayoría concuerda que se originan de restos mesonéfricos^(24,26,27). Actualmente, representan el 5 % de las neoplasias ováricas y está asociado frecuentemente a endometriosis⁽²⁶⁻²⁸⁾.

Macroscópicamente, son bilaterales en el 40 % y son de aspecto quístico, uniloculados y pueden presentar un componente sólido. Histológicamente, se caracterizan por túbulos revestidos por un epitelio cúbico con células denominadas en "clavo de minero" (por su traducción del inglés), las cuales son células eosinófilas con un núcleo prominente redondeado y nucléolos centrales que protruyen hacia la luz de los túbulos. En algunas oportunidades los quistes tienen epitelio aplanado con pocas atipias y las formas tubulares pueden presentar patrón glomerular. En otras áreas se pueden observar células grandes con abundante citoplasma claro que pueden contener glucógeno. También pueden adoptar patrones sólidos y glandulares o túbulo-papilares^(15,23,24,26-28).

NEOPLASIAS DE CÉLULAS TRANSICIONALES

TUMOR DE BRENNER BENIGNO (TB)

Los tumores de Brenner son neoplasias infrecuentes en los que el componente epitelial está constituido por células transicionales similares al urotelio⁽²⁹⁾. Macroscópicamente son tumores de tamaños menores a 2 cm, sólidos, blanquecinos y algunas veces presentan calcificaciones. Los micro-quistes son comunes y de forma infrecuente son quísticos. En el 25 % de los casos están asociados a cistoadenomas. El 10 % supera los 10 cm de diámetro y raramente superan los 20 cm y entre el 6 % y el 8 % de los casos son bilaterales. Histológicamente, el TB presenta células epiteliales de aspecto transicional con núcleos ovales y hendiduras intranucleares y citoplasma eosinófilo. El componente epitelial se dispone en un estroma fibromatoso con frecuentes calcificaciones. Algunos de los nidos pueden tener quistes con revestimiento parcial de epitelio mucinoso y pueden presentar cambios micro-quísticos extensos^(29,30).

TUMOR DE BRENNER DE BAJO POTENCIAL DE MALIGNIDAD, PROLIFERANTE O BORDERLINE

El TB proliferante o *borderline* es una neoplasia de células transicionales de bajo potencial de malignidad con mayor atipia citológica epitelial pero sin infiltración estromal^(30,31). Constituye entre el 3 % y el 5 % de todos los tumores de Brenner y se presenta en pacientes mayores de 50 años que consultan por masa o dolor abdominal. Casi siempre son tumores unilaterales que macroscópicamente presentan un componente sólido similar al tumor de Brenner benigno y un componente quístico con masas polipoides o papilares. Suelen ser de gran tamaño (entre 16 cm a 20 cm de diámetro), quísticos, uniloculares o multiloculares y contienen masas papilomatosas que sobresalen en la luz de los quistes. De forma infrecuente son sólidos.

Histológicamente, presentan mayor complejidad arquitectural, con papilas con ejes fibrovasculares revestidos por epitelio transicional similares a las neoplasias uroteliales papilares del aparato urinario. En raros casos se desarrollan en la proximidad de un quiste dermoide, de un estruma ovárico o de un tumor carcinoide, lo que sugiere un posible origen germinal⁽³¹⁾. Los pólipos se parecen a los tumores papilares uroteliales. Por definición, no se observa invasión del estroma. Aunque suele encontrarse un componente de tumor de Brenner benigno, puede pasar desapercibido. El índice mitótico es variable y a veces pueden evidenciarse focos de necrosis y metaplasia mucinosa.

Actualmente, no se han publicado casos con extensión extra-ovárica o que hayan seguido una conducta agresiva y algunos autores han propuesto utilizar el término «proliferativo» en lugar de *borderline*. Otros autores⁽³²⁾, sin embargo, prefieren usar el término de tumores de Brenner *borderline* con carcinoma intraepitelial cuando estos tumores recuerdan a los carcinomas transicionales del aparato urinario (grado 2 o 3)⁽³⁰⁾. En caso de atipia severa,

deberían tomarse numerosas muestras para excluir la presencia de un componente invasivo.

TUMOR DE BRENNER MALIGNO (TBM)

El TBM se define como un tumor de células transicionales que infiltran el estroma adyacente. Macroscópicamente, hasta en el 12 % de los casos se presenta típicamente como una masa bilateral y están constituidos por un componente sólido y quístico como masas polipoides, papilares o nódulos sólidos en la pared. Más de la mitad de los casos presentan extensas áreas calcificadas. Histológicamente se observan como un carcinoma de células transicionales de alto grado aislado o asociado a un carcinoma de células escamosas. En la periferia se puede reconocer un componente de TB benigno o *borderline*⁽³¹⁻³³⁾.

CARCINOMA DE CÉLULAS TRANSICIONALES (CCT)

Macroscópicamente se parecen a otros carcinomas tipo epitelial-estromal ovárico. En el 15 % de los casos pueden ser bilaterales. Histológicamente son similares a un carcinoma de células transicionales del urotelio en ausencia de componente de tumor de Brenner benigno o *borderline*. Frecuentemente se asocian a otros carcinomas como los serosos poco diferenciados. El término tumor de Brenner (TB) metaplásico fue introducido en 1985 por Roth y col., y fue definido como TB con áreas quísticas y prominente metaplasia mucinosa. La asociación entre TB y tumores mucinosos es la más común entre los tumores epiteliales ováricos y se presenta en aproximadamente el 16 % de todos los TB^(15,23,31-33).

CARCINOMA INDIFERENCIADO

Se ha discutido el origen de estos tumores pero actualmente se acepta que son de origen mülleriano. Su epitelio recuerda los cambios gestacionales del endometrio (fenómeno de Arias

Stella) y se pueden asociar a endometriosis. Macroscópicamente están constituidos por masas sólidas y quísticas con extensas áreas de necrosis y hemorragia. Histológicamente, las células presentan una marcada anisonucleosis que impiden incluirlos dentro de la variante serosa. Las células neoplásicas crecen de placas de forma no organizada aunque pueden presentar zonas de diferenciación hacia alguno de los carcinomas epiteliales ováricos ya descritos. Pueden confundirse con tumores de la granulosa y frecuentemente hay que recurrir a inmunohistoquímica y estudios moleculares para el diagnóstico diferencial ^(15,23,34).

IMPLANTES PERITONEALES DE TUMORES DE BAJO POTENCIAL DE MALIGNIDAD

Los tumores de bajo potencial de malignidad (TBPM) pueden implantarse en la superficie peritoneal o bien asociarse a focos independientes de neoplasia, especialmente los tumores de tipo seroso y dentro de estos la variante descrita como “tumor seroso micropapilar” o también denominados “carcinomas serosos de bajo grado de malignidad patrón micropapilar” los cuales tienden a tener propagación al peritoneo en un porcentaje considerable ⁽¹⁰⁻¹²⁾. El aspecto más controvertido de los TBPM es su asociación con implantes peritoneales que ocurre en el 30 %-40 % de los casos. Se denominan «implantes» (y no metástasis o carcinomas metastásicos) porque se asocian a tumores ováricos no invasivos, por lo tanto, el estudio exhaustivo de invasión estromal en el ovario debe ser descartado adecuadamente en la pieza quirúrgica.

Los implantes peritoneales de los TSBPM se clasifican histológicamente en:

- a. No invasivos
- b. Invasivos. Estos últimos se subdividen en epiteliales y desmoplásicos. Los implantes no invasivos epiteliales muestran una

proliferación papilar atípica semejante a la del tumor ovárico; se encuentran en la superficie peritoneal o en invaginaciones subperitoneales de contornos lisos y no se acompañan de reacción fibrosa del estroma. Por el contrario, los implantes no invasivos desmoplásicos contienen sobre todo estroma fibroblástico inmaduro y solo pequeños nidos de células epiteliales o glándulas. Aparecen en forma de placas bien definidas en la superficie peritoneal o rellenando intersticios entre los lóbulos de tejido adiposo del epiplón. Los implantes invasivos desmoplásicos precoces muestran necrosis, hemorragia y depósitos de fibrina, mientras que los implantes “tardíos” contienen escasos elementos epiteliales y cuerpos de psammoma rodeados de tejido fibroso denso con células inflamatorias ⁽³⁵⁾. Los implantes invasivos solo constituyen aproximadamente el 12 % del total de los implantes ⁽³⁵⁻³⁷⁾. Muestran infiltración irregular del tejido normal subyacente; por ejemplo, el epiplón. A diferencia de los implantes desmoplásicos, cuyos límites son bien definidos, los invasivos muestran límites irregulares; contienen mayor número de células epiteliales y se parecen a los carcinomas serosos de bajo grado de malignidad. En cuanto al origen de los implantes peritoneales, ciertos investigadores han sugerido que algunos implantes peritoneales asociados a los TBPM ováricos representarían focos independientes de neoplasia primaria del peritoneo más que verdaderos implantes. Otros autores ⁽³⁵⁻³⁷⁾, sin embargo, teniendo en cuenta que el 65 % de los TBPM con componente exofítico se acompaña de implantes (frente a solo el 5 % de los exclusivamente intraquísticos) apoyan que se trata de implantes verdaderos ⁽³⁵⁾. Hay dos teorías: implantes del tumor ovárico con crecimiento en la superficie del ovario pueden sufrir “torsión” o “infartos parciales”, conllevando a desprendimiento de células en los “fondos de sacos” o en las superficies peritoneales, donde dichas células pueden

“sobrevivir” y proliferar. La otra teoría de los implantes sugiere que los “nidos” de células epiteliales que crecen adyacente a luz de la trompa uterina pueden ser transportadas desde allí a la cavidad peritoneal^(35,36).

APLICACIÓN DE LA INMUNO-HISTOQUÍMICA EN LOS TUMORES EPITELIALES DE OVARIO

La inmunohistoquímica constituye un recurso complementario al estudio histológico convencional en los tumores epiteliales del ovario, siendo útil para confirmar el diagnóstico y en la clasificación de los tumores pobremente diferenciados; es esencial en el diagnóstico de algunos tumores metastásicos que comprometen el ovario los cuales corresponden entre el 7 % y 17 % porque ellos pueden simular un tumor primario^(38,39). Algunos anticuerpos son suficientes para el diagnóstico de muchos tumores del ovario y de la trompa uterina entre ellos están la citoqueratina AE1/3, antígeno epitelial de membrana (EMA), citokeratina 7, citoqueratina 20, antígeno carcino-embriionario (CEA), CDX2, CA125, inhibina, calretinina, WT1, PAX8, PAX2, fosfatasa alcalina placentaria (PLAP), alfa feto-proteína, CD117 (C-kit), hormona gonadotrofina coriónica (HCG), marcadores neuroendocrinos, melanA, OCT3-4 y CD45^(40,41).

TUMORES SEROSOS

Típicamente son citoqueratina 7 positivos y 20 negativas. La citoqueratina 7 ayuda a localizar los focos de microinvasión en los tumores serosos de bajo potencial de malignidad^(42,43). Son CA125 positivos en un 92 % de los casos, los receptores de progesterona y estrógenos son positivos en un 50 % de los casos El p53 es negativo en los tumores serosos benignos y de bajo potencial de malignidad y positivo en un 30 %-50 % de los carcinomas. También expresan CK8, 18, 19, EMA y proteína S100 particularmente los

tumores de bajo potencial de malignidad^(42,43). El WT1 es positivo en los carcinomas serosos del ovario, trompa uterina y del peritoneo con una intensidad variable, es menor y difuso en los serosos de endometrio^(40,41,44,45); también puede ser positivo en los tumores de los cordones sexuales. Usualmente es negativo en los carcinomas mucinosos por lo que se considera al WT1 un anticuerpo de gran valor en la pesquisa del sitio de origen del carcinoma seroso dentro del tracto genital.

El PAX8^(40,41,45) y el PAX2^(46,47) son factores de transcripción importantes en la organogénesis renal, de órganos müllerianos y tiroides. El PAX8⁽⁴⁵⁾ se expresa en el tracto genital con tinción fuerte y difusa en las células epiteliales del endocervix, del endometrio y en la trompa uterina, por lo que se expresa en los tumores de origen mülleriano primarios y metastásicos y su expresión es independiente del grado del tumor. Se ha observado tinción al PAX8 en el 95 % a 100 % de los tumores serosos, endometrioides y de células claras y menos frecuente en los tumores mucinosos (10 %-22 %) y 66 % en otros (urotelial, escamoso e indiferenciados). Un 10 % de los tumores serosos son positivos para la calretinina y/o inhibina por lo que se debe hacer el diagnóstico diferencial con los tumores de los cordones sexuales.

TUMORES MUCINOSOS

Son menos comunes que los serosos y la inmunohistoquímica juega un papel importante en su clasificación. Los de tipo intestinal expresan marcadores de diferenciación gastrointestinal y la citoqueratina 7 es fuertemente positiva y solo ocasionalmente es negativa; la mayoría es citoqueratina 20 positiva^(40,41,48,49), y un pequeño porcentaje es positivo al CDX2⁽⁵⁰⁾, el CEA muestra tinción luminal⁽⁵¹⁾. Los de tipo endocervical expresan marcadores de tipo mülleriano como receptores hormonales, CA125, mesotelin y usualmente el CEA es negativo⁽⁵¹⁾ y el PAX8 tiene menos sensibilidad (22 %). La

vimentina puede ser positiva^(40,41). En los tumores colorrectales metastásicos la citoqueratina 7 es negativa y la citoqueratina 20 y el CDX2 son positivos^(48,49).

CARCINOMA ENDOMETRIOIDE

La mayoría es citokeratina 7 positiva, citoqueratina 20 negativa o focalmente positivos a la citoqueratina 20. El adenocarcinoma colorrectal metastático puede simular un carcinoma endometrioide el cual generalmente muestra positividad para citoqueratina 7 y 20. El CDX2 es positivo en parche mientras que en el carcinoma colorrectal es difuso y con tinción fuerte. El CEA^(40,41,51) usualmente es negativo, la vimentina es positiva con un marcaje perinuclear o basal citoplasmático y el PAX8 puede ser positivo hasta en 94 %⁽⁴⁵⁾. Algunos carcinomas endometrioides pueden mostrar un patrón de crecimiento que simula un tumor de los cordones sexuales de la granulosa, tipo Sertoli o Sertoli Leydig y son llamados variante sertoliforme de un carcinoma endometrioide; ellos son EMA, receptores de estrógeno y progesterona positivos y negativos a la inhibina y calretinina. Los carcinomas endometrioides pueden mostrar tinción positiva nuclear y citoplasmática para la B-catenina en un 38 % de los casos^(40,41).

CARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS

Las células tumorales son siempre positivas a la citoqueratina 7, a la citoqueratinas de alto peso molecular (queratina 5/6, 34BE12), EMA, CD15, vimentina, PAX8, bcl2, p53 y CA125; usualmente son citoqueratina 20 negativa^(40,41). Los receptores de estrógeno y progesterona muestran positividad variable. La tinción nuclear difusa ha sido reportada por algunos autores con el p53 pero menos intensa que en el seroso. El diagnóstico diferencial se debe hacer con el carcinoma de células claras renal el cual casi

nunca es citoqueratina 7 positivo, siendo positivo al CD10, carcinoma renal y vimentina, con el tumor del seno endodérmico el cual es OCT3-4 positivo, con el carcinoma seroso cuando tiene un patrón de crecimiento papilar o cuando tiene células claras en cuyo caso un panel de WT1 y RE es útil^(40,41).

TUMOR DE BRENNER Y TUMORES DE CÉLULAS TRANSICIONALES

Estudios recientes muestran similitud entre el inmunofenotipo del epitelio del tumor de Brenner y el urotelio, sugiriendo que la apariencia del epitelio de este tumor representa una verdadera metaplasia urotelial. El tumor de Brenner es citoqueratina 7 y EMA positivo^(40,41), sin embargo, no todos los autores han reportado el mismo patrón de tinción. En algunos trabajos reportan positividad para la citoqueratina 7, uroplaquina III, trombomodulina, p63 y citoqueratina 20 positivas. Los tumores Brenner benignos y *borderline* tienen un fenotipo de aspecto más urotelial que los tumores de Brenner malignos. El carcinoma de células transicionales expresa los mismos marcadores que los otros tipos de neoplasias del epitelio de superficie, particularmente el carcinoma seroso y es diferente al carcinoma transicional de tipo urotelial. Expresa citoqueratina 7, CA125 y raramente expresa citoqueratina 13, citoqueratina 20, uroplaquina o trombomodulina; y frecuentemente expresan WT1 y mesotelin^(44,45).

MARCADORES USADOS COMO FACTORES PRONÓSTICOS Y DE PREDICCIÓN

En los carcinomas epiteliales de ovario, el factor pronóstico más importante es el estadio, siendo el grado tumoral y el tipo de tumor los parámetros patológicos de mayor información pronóstica. Igualmente se han implicado algunos

proto-oncogenes y genes relacionados con la apoptosis en los que se incluyen el bax, bcl2, p53, p21, myc, ras, telomerasas, c-kit y Her-2/neu que están implicados en la regulación del carcinoma de ovario los cuales pueden ayudar a predecir el comportamiento biológico y determinar líneas de tratamiento específicas.

Oncogen HER/2

Su alteración se considera un evento precoz en la carcinogénesis. Su amplificación se ha descrito con más frecuencia en estadios avanzados de los carcinomas serosos uterinos más que en los ováricos y se asocia a menor supervivencia y se sobre-expresa más en los tumores de alto grado que en los de bajo grado⁽⁵²⁾.

p53

El gen supresor tumoral p53 codifica la proteína P53 que inhibe el crecimiento celular al bloquear el ciclo celular en la fase G1 cuando detecta daño en el DNA. Los tumores que sobre-expresan la proteína son de peor pronóstico, más agresivos y con menor supervivencia. Esta mutación está presente en el 96 % de los carcinomas serosos de alto grado y es raro en los de bajo grado y en los mucinosos y está relacionado con una menor supervivencia⁽⁵³⁻⁵⁵⁾.

RECEPTORES HORMONALES

La expresión de receptores de estrógeno en los carcinomas de ovario no se asocia con el grado tumoral^(56,57). Sin embargo, algunos autores muestran expresión de RE en carcinomas serosos de bajo grado más que en los de alto grado.

C-KIT

El proto-oncogén C-KiT se expresa en varios tumores y juega un papel importante en la progresión al cáncer de ovario; sin embargo este proto-oncogén no ha sido casi estudiado. Algunos estudios reportan mayor expresión en los carcinomas serosos de alto grado más que los de bajo y que en los mucinosos⁽⁵⁵⁾.

RECEPTOR 1 FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL (VEGFR1)

EI VEGFR1

Es un receptor encontrado en las células endoteliales y se ha demostrado ser un mediador crítico en la fisiología y patología de la angiogénesis. El incremento de la densidad de los vasos peri-tumorales se cree que es un marcador de pobre pronóstico⁽⁵⁸⁾.

TELOMERASAS

Son un complejo de DNA-proteínas que son acortadas progresivamente con cada división celular. Son activadas en muchos tumores y no en los tejidos normales excepto en las células germinales del ovario y testículo. Se ha reportado que la actividad de la telomerasa es un marcador útil para el diagnóstico y pronóstico en el cáncer de ovario. Se ha visto alta actividad en los tumores *borderline* y en los tumores malignos serosos y mucinosos⁽⁵⁵⁾.

METALOTIONEÍNAS

Son proteínas de bajo peso molecular involucradas en la función de metalo-regulación (proliferación celular, crecimiento y diferenciación). Aun cuando son pocos los estudios documentados, recientemente su expresión ha sido vinculada con la carcinogénesis, resistencia a las terapias contra el cáncer y progresión tumoral. Algunos estudios han demostrado expresión de las mismas en carcinomas de ovario de alto grado serosos y mucinosos⁽⁵⁵⁾.

CONCLUSIONES SOBRE EL USO DE LA INMUNOHISTOQUÍMICA EN LOS TUMORES DE OVARIO

1. No existe un marcador específico para los tumores epiteliales de ovario por lo que es necesario hacer un panel de anticuerpos.
2. Los carcinomas de ovario presentan un patrón de expresión diferente según el tipo histológico pero todos expresan citoqueratina 7.

3. Los carcinomas mucinosos son positivos para queratinas 7 y 20.
4. El carcinoma seroso y el carcinoma de células transicionales son positivos al WT1.
5. La mayoría de los tumores de ovario son negativos a la citoqueratina 20 y al CDX2 excepto en el tipo intestinal de los tumores mucinosos.
6. Las citoqueratinas y el EMA ayudan a diferenciar los carcinomas pobremente diferenciados de un carcinosarcoma, de los tumores de los cordones sexuales y de otras neoplasias no epiteliales poco diferenciadas.
7. El p53, c-kit, telomerasas, metalotioneínas juegan diferentes roles en la patogénesis de los tumores de ovario y pueden ayudar a diferenciar los tumores benignos y *borderline* de los malignos serosos y mucinosos, sin embargo, hay limitaciones por el poco número de casos reportados.

EVALUACIÓN PER-OPERATORIA DE LOS TUMORES EPITELIALES DE OVARIO

La correcta evaluación histológica intraoperatoria (también denominada como biopsia peroperatoria) de una masa ovárica es indispensable para elegir un procedimiento quirúrgico apropiado y evitar el sub y el sobretratamiento de la paciente, por lo tanto es un requisito dentro del protocolo de estudio de toda lesión ovárica en todos los centros donde se maneje este tipo de patología. Los resultados de los estudios en este tópico han demostrado que el análisis de la sección histológica provenientes de biopsias per-operatorias tienen una alta exactitud general que varía entre el 90 % a 97 % según la serie en estudio⁽⁵⁹⁻⁶²⁾. Esta cifra, obviamente, dependerá de la pericia de los patólogos, pero la inexactitud general debe ser siempre inferior al 10 % para que este procedimiento sea útil en los grandes centros terciarios relacionados con los tumores ováricos.

En las neoplasias epiteliales benignas y malignas las series estadísticas detalladamente han demostrado que la biopsia per-operatoria tiene mejor correlación en los cuatro índices convencionales (sensibilidad, especificidad y valores de predicción negativo y positivo), por lo tanto es evidente que este procedimiento tiene una gran exactitud diagnóstica entre lesiones francamente benignas y malignas. Sin embargo, la situación es diferente en los tumores de bajo potencial de malignidad (TBPM). Desde el punto de vista estadístico la sensibilidad y el valor de predicción positivo fueron 45,5 % y 62,5 %, respectivamente, en la mayoría estudios reportados hasta la actualidad y hay series donde la sensibilidad de los TBPM en los tumores varía desde 0 % hasta 87 % en diversos estudios⁽⁵⁹⁻⁶²⁾.

Se han propuesto varias razones para la imprecisión diagnóstica relativa de la biopsia peroperatoria en el diagnóstico de los TBPM. Primero el tamaño, las lesiones mayores de 10 cm a 15 cm en donde puede haber solo unos pocos focos de invasión franca, las mismas no pueden ser detectadas en una o dos secciones histológicas de tejido congelado y se puede requerir gran número de muestras de secciones para el diagnóstico. Esto es laborioso y por lo general va más allá de las capacidades de la mayoría de los laboratorios aumentando el tiempo de respuesta adecuada por parte del patólogo. Esto se aplica especialmente en las neoplasias mucinosas, debido a que pueden coexistir focos de lesiones dentro del espectro benigno, de bajo potencial de malignidad y lesiones invasivas que no pueden ser detectadas dentro de la biopsia per-operatoria sino en secciones histológicas con un exhaustivo muestreo de todo el espécimen quirúrgico definitivo.

Se puede concluir que la biopsia per-operatoria es una prueba precisa y útil en la evaluación intraoperatoria de las pacientes y toda lesión ovárica debe ser estudiada por este método, especialmente aquellos tumores ováricos sospechosos de malignidad. La precisión

diagnóstica de la biopsia per-operatoria es muy alta para los tumores del espectro benigno y maligno, pero la sensibilidad es menor en los tumores de bajo potencial de malignidad por las razones ya descritas.

REFERENCIAS

1. Kurman RJ, Ming S. Pathogenesis of ovarian cancer. Lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol*. 2008;27(2):151-160.
2. Jazaeri A, Bryan J, Park H, Li H, Dahiya N, Stoler M, et al. A transformation of Fallopian tube epithelial cells into serous carcinoma. *Neoplasia*. 2011;13: 899-911.
3. Li J, Abushahin N, Pang Li, Setsuko X, Chambers K, Beihua F, et al. Tubal origin of 'ovarian' low-grade serous carcinoma. *Mod Pathol*. 2011;24:1488-1499.
4. Cho KR. Ovarian cancer update. Lessons from morphology, molecules, and mice. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(11):1775-1781.
5. Scully RE. Classification of human ovarian tumors. *Environ Health Perspec*. 1987;78:15-18.
6. Scully RE. Ovarian tumors. A Review. *Am J Pathol*. 1977;(87):687-720.
7. Chen V, Ruiz, B, Killeen J, Cote T, Wu X, Correa C. Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer*. 2003; 97(Suppl 10):2631-2642.
8. Bostwick D, Tazelaar H, Ballon S, Hendrickson M, Kempson R. A clinical and pathologic study of 109 cases. Ovarian epithelial tumors of borderline malignancy. *Cancer*. 1986;58:2052-2065.
9. Hart W. Borderline epithelial tumors of the ovary. *Mod Pathol*. 2005;18:S33-50.
10. Kennedy A, Hart W. Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors) a long term follow-up study, including patients with micro-invasion, lymph node metastasis, and transformation to invasive serous carcinoma. *Cancer*. 1996;(78):278-296.
11. Yemelyanova A, Lien Mao T, Nakayama N, Shih M, Kurman R. Low-grade serous carcinoma of the ovary displaying a macro-papillary pattern of invasion. *Am J Surg Pathol*. 2008;14(12):1800-1806.
12. Gershenson D. Is micro-papillary serous carcinoma for real? *Cancer*. 2002;95(4):677-680.
13. Leitao MMJ. Micro-papillary pattern in newly diagnosed borderline tumors of the ovary: What's in a name? *Oncologist*. 2011;16(2):133-135.
14. Vang R, Shih L, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: Pathogenesis, clinic pathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol*. 2009;16(5):267-282.
15. Malpica A. Grading of ovarian cancer: A histo-type-specific approach. A review. *Int J Gynecol Pathol*. 2008;27(2):175-181.
16. Prat J. Ovarian carcinomas, including secondary tumors: Diagnostically challenging areas. *Mod Pathol*. 2005;18:S99-111.
17. Czernobilsky B, Borenstein R, Lancet M. Cystadenofibroma of the ovary. A clinic pathologic study of 34 cases and his comparison with serous cystadenoma. *Cancer*. 1974;34(6):1971-81.
18. Hart W, Norris H. Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. Histologic criteria and clinical behavior. *Cancer*. 1973;31:1031-1045.
19. Guerrieri C, Hogberg T, Wingren S, Fristedt S, Simonsen E, Boeryd B. Mucinous borderline and malignant tumors of the ovary: A clinic pathologic and DNA ploidy study of 92 cases. *Cancer*. 1994;74:2329-2340.
20. Nomura K, Aizawa S. Non-invasive, micro-invasive, and invasive mucinous carcinomas of the ovary: A clinic pathologic analysis of 40 cases. *Cancer*. 2000;89(7):1541-1546.
21. Cernobilsmkdy B, Silverman B, Mikutam, J. Endometrioid carcinoma of the ovary a clinic pathologic study of 75 cases. *Cancer*. 1970;26(5):1141-1152.
22. Kurman R, Craig JM. Endometrioid and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer*. 1972;29(6):1653-1664.
23. McCluggage WG. My approach to and thoughts on the typing of ovarian carcinomas. *J Clin Pathol*. 2008;61:152-163
24. Kao G, Norris H. Benign and low grade variants of mixed mesodermal tumor (adenosarcoma) of the ovary and adnexal region. *Cancer*. 1978;42:1314-1324.
25. Zhao C, Wu SL, Barner R. Pathogenesis of ovarian clear cell adenofibroma, atypical proliferative (Borderline) tumor, and carcinoma: Clinic pathologic features of tumors with endometriosis or adenofibromatous components support two related pathways of tumor development. *J Cancer*. 2011;2:94-106.

26. Scully R, Barlow JF. "Mesonephroma" of ovary tumor of müllerian nature related to the endometrioid carcinoma. *Cancer*. 1967;20(9):1405-1417.
27. Eastwood J. Mesonephroid (clear cell) carcinoma of the ovary and endometrium. A comparative prospective clinic-pathological study and review of literature. *Cancer*. 1978;41(5):1911-1928.
28. Tan D, Kaye S. Ovarian clear cell adenocarcinoma: A continuing enigma. *J Clin Pathol*. 2007;60(4):355-360.
29. Ehrlich CE, Roth JM. The Brenner tumor. A clinic pathologic study of 57 cases. *Cancer*. 1971;27(2):332-342.
30. Axman M. Pure and mixed Brenner tumors of the ovary. Clinic pathologic and histogenetic observations. *Cancer*. 1979;43(5):1830-1839.
31. Roth L, Czernobilsky B. Malignant Brenner tumor II. *Cancer*. 1985;56(3):592-601.
32. Seldenrijk CA, Willig AP, Baak JP, Kühnel R, Rao BR, Burger CW, et al. Malignant Brenner tumor. A histologic, morphometrical, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Cancer*. 1986;58(3):754-760.
33. Ichigo S, Tagaki H, Matsunami K, Takayuki T, Murase T, Ikeda T, et al. Transitional cell carcinoma of the ovary. (Review). *Oncol Lett*. 2012;3(1):3-6.
34. Tafe L, Garg K, Chew I, Tornos C, Soslow R. Endometrial and ovarian carcinomas with undifferentiated components: Clinically aggressive and frequently under recognized neoplasms. *Mod Pathol*. 2010;23(6):781-789.
35. Bell D, Weinstock M, Scully R. Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors histologic features and prognosis. *Cancer*. 1988;62(10):2212-2222.
36. Gershenson D, Silva E. Serous ovarian tumors of low malignant potential with peritoneal implants. *Cancer*. 1990;65(3):578-585.
37. Hutton RL, Scott RD. Primary peritoneal serous borderline tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131(1):138-144.
38. McCluggage WG. Recent advances in immunohistochemistry in the diagnosis of ovarian neoplasms. *J Clin Pathol*. 2000;53(5):327-334.
39. Bell M, Kalloger S, Boyd N, McKinney S, Mehl E, Palmer C, et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: Implications for biomarker studies. *PLoS Medicine*. 2008;5(12):e32.
40. Mittal K, Soslow R, McCluggage WG. Application of immunohistochemistry to gynecologic pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132:402-423.
41. Nofech-Mozes S, Khalifa M, Ismiil N, Saad R, Hanna W, Covens W, et al. Immunophenotyping of serous carcinoma of the female genital tract. *Mod Pathol*. 2008;21(9):1147-1155.
42. Ouellet V, Ling T, Normandin K, Madore J, Lussier C, Barrès V, et al. No histochemical profiling of benign, low malignant potential and low grade serous epithelial ovarian tumors. *BMC Cancer*. 2008;26(8):346.
43. Barbolina M, Adley B, Shea L, Stack S. Wilm's tumor gene protein 1 is associated with ovarian cancer metastasis and modulates cell invasion. *Cancer*. 2008;112(7):1632-1641.
44. Netinatsunthorn W, Hanprasertpong J, Dechsukhum C, Leetanaporn R, Geater A. Research article WT1 gene expression as a prognostic marker in advanced serous epithelial ovarian carcinoma: An immunohistochemical study. *BMC Cancer*. 2006;6:90.
45. Xiang L, Kong B. PAX8 is a novel marker for differentiating between various types of tumor, particularly ovarian epithelial carcinomas (Review). *Oncol Lett*. 2013;5:735-738.
46. Tung C, Mok S, Tsang Y, Zu Z, Song H, Liu J, et al. PAX2: Expression in low malignant potential ovarian tumors and low-grade ovarian serous carcinomas. *Mod Pathol*. 2009;22:1243-1250.
47. Tong G, Chiriboga L, Hamele-Bena D, Borczuk A. Expression of PAX2 in papillary serous carcinoma of the ovary: Immunohistochemical evidence of fallopian tube or secondary müllerian system origin. *Mod Pathol*. 2007;20(8):856-863.
48. Lagendijk JH, Mullink H, van Diest PJ, Meijer GA, Meijer CJLM. Immunohistochemical differentiation between primary adenocarcinomas of the ovary and ovarian metastases of colonic and breast origin. Comparison between a statistical and an intuitive approach. *J Clin Pathol*. 1999;52:283-290.
49. Rekhi B, George S, Madur B, Chinoy RF, Dikshit R, Maheshwari A. Clinic pathological features and the value of differential cytokeratin 7 and 20 expression in resolving diagnostic dilemmas of ovarian involvement by colorectal adenocarcinoma and vice-versa. *Diagn Pathol*. 2008;3:39.
50. Kim J. The Usefulness of CDX-2 for differentiating primary and metastatic ovarian carcinoma: An immunohistochemical study using a tissue microarray. *J Korean Med Sci*. 2005;20(4):643-648.
51. Heald J, Buckley J, Fox H. An immunohistochemical

- study of the distribution of carcinoembryonic antigen in epithelial tumours of the ovary. *J Clin Pathol.* 1979;32(9):918-926.
52. Rubin S, Finstad C, Federici M, Scheiner L, Lloyd K, Hoskins W. Prevalence and significance of HER-2/neu expression in early epithelial ovarian cancer. *Cancer.* 1994;73(5):1456-1469.
 53. Sundov D, Caric A, Mrklic I, Gusic D, Capkun V, Drmic I, et al. p53, MAPK, topoisomerase II alpha and Ki67 immunohistochemical expression and KRAS/BRAF mutation in ovarian serous carcinomas. *Diagn Pathol.* 2013;8:21.
 54. Hans E, Geisler J, Miller G, Geisler M, Wiemann M, Zhou Z, et al. p21 and p53 in ovarian carcinoma their combined staining is more valuable than either alone. *Cancer.* 2001;92:781-786.
 55. Ozer H, Yenicesu G, Arici S, Cetin M, Tuncer E, Cetin A. Immunohistochemistry with apoptotic anti-apoptotic proteins (p53, p21, bax, bcl-2), c-kit, telomerase, and metallothionein as a diagnostic aid in benign, borderline, and malignant serous and mucinous ovarian tumors. *Diagn Pathol.* 2012;7:124.
 56. Arias-Pulido H, Smith H, Joste N, Bocklage T, Qualls CR, Chavez A, et al. Estrogen and progesterone receptor status and outcome in epithelial ovarian cancers and low malignant potential tumors. *Gynecol Oncol.* 2009;114(3):480-485.
 57. Vang R, Gown A, Barry T, Darren T, Wheeler D, Ronnett B. Immunohistochemistry for estrogen and progesterone receptors in the distinction of primary and metastatic mucinous tumors in the ovary: An analysis of 124 cases. *Mod Pathol.* 2006;19:97-105.
 58. Yokoyama Y, Charnock-Jones DS, Licence D, Yanaihara A, Hastings JM, Holland CM, et al. Vascular endothelial growth factor-D is an independent prognostic factor in epithelial ovarian carcinoma. *Br J Cancer.* 2003;88:237-244.
 59. Kim J, Kim T, Park K, Lee S, Lee C, Song M, et al. Park clinical analysis of intra-operative frozen section proven borderline tumors of the ovary. *J Gynecol Oncol.* 2009;20(3):176-180.
 60. Coumbos A, Sehouli J, Chekerov R, Schaedel D, Oskay-Oezcelik G, Lichtenegger W, et al. Clinical management of borderline tumors of the ovary: Results of a multicenter survey of 323 clinics in Germany. *Br J Cancer.* 2009;100(11):1731-1738.
 61. Maheshwari A, Gupta S, Kane S, Kulkarni Y, Goyal BK, Tangaonkar HB. Accuracy of intraoperative frozen section in the diagnosis of ovarian neoplasms: Experience at a tertiary oncology center. *World J Surg Oncol.* 2006;4:12.
 62. Spann C, Kennedy J, Musoke E. Intraoperative consultation of ovarian neoplasms. *J Natl Med Assoc.* 1994;86:141-144.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO TEMPRANO Y TUMORES DE BAJO POTENCIAL DE MALIGNIDAD

Se considera como cáncer de ovario epitelial precoz aquel tumor confinado al ovario (estadio I) o tumor que se extiende fuera del ovario pero limitado a la pelvis (estadio II), según la clasificación de FIGO ⁽¹⁾. Aproximadamente el 25 % de las pacientes se presentan en estos estadios, lo cual se relaciona con un mejor pronóstico y supervivencia en pacientes a quienes se le realiza una cirugía primaria óptima. Sin embargo, una proporción considerable de mujeres con enfermedad en estadio temprano no son sometidas a los procedimientos quirúrgicos de estadificación y citorreducción adecuados lo cual se considera el principal factor de riesgo para recaída y disminución de la supervivencia libre de enfermedad ^(2,3). La evaluación por un (a) especialista en ginecología oncológica con experiencia en cirugía del cáncer de ovario es crucial. Varios estudios han demostrado que el tratamiento quirúrgico realizado por especialistas en ginecología oncológica contribuye a la citorreducción óptima y a una supervivencia media más larga ⁽⁴⁻⁶⁾, en tal sentido, se entiende por citorreducción óptima, aquel procedimiento quirúrgico que concluye con la presencia de enfermedad macroscópica residual inferior a 1 cm de diámetro máximo en los nódulos tumorales ⁽⁷⁻⁹⁾.

La cirugía estadiadora es necesaria para obtener muestras de tejido que permitan confirmar el diagnóstico histopatológico,

extensión y seguidamente proseguir con la citorreducción. Sin embargo, el volumen de las lesiones residuales dependerá de la extensión de la enfermedad, el estado previo de la paciente y de la actuación del equipo quirúrgico^(7,10). Es ampliamente aceptado que el volumen de la enfermedad residual que queda después de la cirugía citorreductora se correlaciona inversamente con la supervivencia, al igual que con el estadio de la enfermedad y el grado de diferenciación tumoral⁽¹¹⁾.

El equipo quirúrgico debe estar preparado para llevar a cabo una cirugía potencialmente amplia. La razón de este procedimiento es que diversos estudios han demostrado que hasta en un 30 %, las pacientes fueron estadificadas en una etapa mayor después de la exploración quirúrgica. Por lo tanto, se requiere de una estadificación quirúrgica completa en todas las pacientes en estadios I y II, incluso en la mayoría de las operadas previamente de manera incompleta, para poder identificar aquellas pacientes con enfermedad residual, susceptible de resección y establecer el estadio real de la enfermedad, permitiendo de esta forma una terapéutica apropiada^(3-5,8,10).

LAPAROTOMÍA ESTADIADORA

La incisión en línea media vertical es el mejor abordaje porque brinda una exposición adecuada de la pelvis y el abdomen, permitiendo además un rápido y fácil acceso a toda la cavidad. Las incisiones transversales se deben evitar, pero si esta incisión se escogió debido a las expectativas de tratarse de una lesión benigna, esta incisión se puede ampliar o modificar para que permita completar la estadificación y la citorreducción, especialmente en el hemiabdomen superior. El objetivo es reducir al mínimo las limitaciones técnicas y maximizar la posibilidad de obtener una citorreducción óptima.

Una vez abordada la cavidad se inicia el procedimiento de estadificación, según la

FIGO^(8,10-12). Cuando se encuentra líquido ascítico, se debe recoger una muestra suficiente y enviarla para estudio citológico. Si no hay ascitis, se realiza lavado de la pelvis, correderas parietocólicas y diafragmas con al menos 100 cm³ de solución salina, la cual se recoge y se envía para estudio citológico empleando por cada 10 cm³ de muestra una gota de formol al 10 %. El anexo afectado debe ser extirpado intacto y enviado a corte congelado, para confirmar el diagnóstico. Se continúa con una revisión cuidadosa de manera sistemática de los órganos de la pelvis, el intestino delgado y grueso, mesenterio, apéndice, estómago, hígado, vesícula biliar, bazo, epiplón, ambos diafragmas y el peritoneo entero. Estructuras retroperitoneales, tales como los riñones, el páncreas y los ganglios linfáticos, se palpan a través del peritoneo.

Una vez obtenido el resultado se procede a realizar biopsias de todas las áreas sospechosas. Si las áreas sospechosas no son evidentes, se toman múltiples biopsias aleatorias de las superficies peritoneales, incluyendo fondo de saco de Douglas, el peritoneo vesical, correderas parietocólicas y el mesenterio para descartar enfermedad microscópica. Ambas superficies peritoneales diafragmáticas deben ser evaluadas mediante biopsias, cualquier adherencia peritoneal o irregularidades en las superficies peritoneales también serán muestreadas; luego se realizará una omentectomía infracólica, en casos con lesiones en el espacio supracólico o en tumores serosos papilares se debe realizar una omentectomía supracólica o infragástrica. Se continúa con la disección formal de los ganglios pelvianos y para-aórticos hasta por debajo de los vasos mesentéricos inferiores a fin de excluir la posibilidad de estadio III de la enfermedad microscópica, lo cual puede ocurrir hasta en un tercio de los pacientes con estadio I de la enfermedad⁽⁸⁾. En los casos de tumores de ovario de bajo potencial de malignidad la linfadenectomía se recomienda obviarse por no ofrecer beneficio en cuanto a supervivencia⁽⁶⁾.

La apendicectomía es recomendable en todos los casos, pero es mandatoria en los tumores de tipo mucinoso con el fin de descartar que se trate de un tumor mucinoso apendicular primario con metástasis en el ovario^(13,14). La histerectomía y salpingo-ooforectomía contralateral se debe realizar en todas las pacientes con paridad completa. En casos seleccionados se puede realizar preservación de la fertilidad, dejando el útero y el ovario contralateral (estadio IA, grado 1), incluso en algunos pacientes estadios IB, grado 1 puede preservarse el útero solamente. Una vez completada la paridad, se debe considerar completar el protocolo de ovario. En el caso de la rotura incidental del tumor durante la cirugía estadiadora se debe informar el hecho de forma adecuada en la historia clínica; hay que recordar que no hay evidencia suficiente que indique algún cambio en el pronóstico cuando esto ocurre, pero debe ser tomado en cuenta en el diseño de tratamiento ulterior.

En pacientes con una masa anexial con sospecha de tratarse de un estadio I, el abordaje laparoscópico se puede considerar y debe ser realizado por un cirujano o ginecólogo oncólogo con experiencia, idealmente bajo protocolo de ensayo clínico. Hasta ahora, no existe evidencia clínica que permita recomendar la laparoscopia de manera rutinaria en el manejo del cáncer temprano de ovario⁽¹⁵⁻¹⁷⁾; en este sentido, este consenso recomienda en el caso de una lesión maligna encontrada durante un procedimiento laparoscópico, convertir el procedimiento a fin de completar el protocolo de forma abierta. En la mayoría de los casos de cáncer temprano de ovario y tumores de bajo potencial de malignidad, donde el tratamiento quirúrgico inicial sea incompleto se debe considerar realizar la re-estadificación quirúrgica a fin de completar el protocolo de ovario para decidir el tratamiento adyuvante^(11,15). En este sentido, se entiende por protocolo quirúrgico de ovario completo, cuando una paciente sometida a una exploración quirúrgica inicial se logra una citorreducción óptima y estadificación completa⁽¹²⁾.

INDICACIONES DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Los tumores de bajo potencial de malignidad (TBPM) son un amplio grupo de neoplasias que incluyen variantes histológicas de evolución muy lenta con buenas respuesta al tratamiento quirúrgico conservador hasta variedades agresivas las cuales se presentan en estadios más avanzados con la presencia de implantes no invasivos, mayor riesgo de recidiva, con frecuencia de forma invasiva y por lo tanto se relaciona con una supervivencia menor⁽¹⁸⁾. El tratamiento de elección para los tumores de bajo potencial de malignidad (TBPM) es la cirugía. La quimioterapia adyuvante no ha mostrado beneficio^(4,19). La variedad histológica con patrón micropapilar se asocia con mayor agresividad, así también la afectación bilateral de ovario^(18,19). Para los TBPM, las pautas de la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* de 2013 recomiendan, luego de la cirugía estadiadora, la observación en caso de no existir implantes invasivos⁽⁹⁾. En pacientes con presencia de implantes invasivos se plantea observación o considerar el mismo tratamiento adyuvante para carcinoma epitelial invasivo bajo categoría 2B.

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA⁽⁹⁾

1. Paclitaxel: 175 mg/mcs día 1 + carboplatino: según área bajo la curva (ABC) 5-6 día 1 con 3 a 6 ciclos cada 21 días.
2. Paclitaxel : 175 mg/mcs día 1 + platino: 75 mg-100 mg/mcs día 1 con 3-6 ciclos cada 21 días.

En cuanto al cáncer epitelial de ovario temprano, las guías de prácticas de clínicas presentadas por la *European Society for Medical Oncology (ESMO)* 2010⁽²⁰⁾ lo define como aquella enfermedad confinada a la pelvis, incluyendo a

pacientes estadio I al IIA (enfermedad que afecta a uno o varios ovarios con extensión pélvica a útero y/o trompas).

Los factores pronósticos como el grado celular y tipo histológico son decisivos para determinar la indicación de tratamiento adyuvante en enfermedad precoz ⁽²⁰⁾. Los carcinomas de células claras o serosos papilares de alto grado se relacionan con un alto riesgo de recaída. Las guías NCCN 2013 ⁽⁹⁾ recomiendan la observación luego de la cirugía estadiadora como única forma de tratamiento solo para los estadios IA-IB grado 1. Para estadios IA-IB grado 2 se recomienda la observación o bien quimioterapia endovenosa basada en paclitaxel + carboplatino por 3 a 6 ciclos. En pacientes en estadio I grado 3 o carcinoma de células claras, paclitaxel + carboplatino por 3 a 6 ciclos. En estadio IC, independientemente del grado histológico la recomendación es quimioterapia con esquemas a base de paclitaxel más carboplatino por 6 ciclos.

Para los estadios II todas las pacientes deben recibir quimioterapia adyuvante siendo categoría 1 la combinación paclitaxel y carboplatino por 6 a 8 ciclos cada 21 días, sustituyéndose el paclitaxel por docetaxel en pacientes con neuropatía periférica preexistentes.

La modalidad de quimioterapia combinada endovenosa a base de taxanos + carboplatino conjuntamente con quimioterapia intraperitoneal ⁽²¹⁻²³⁾ luego de cirugía citorreductora óptima (< 1 cm) en pacientes con enfermedad estadio III emerge como una opción terapéutica basado en resultados publicados; sin embargo, para estadios II no existe aún evidencia de beneficio para este grupo de pacientes en estudios de diseño aleatorio, por lo que esta modalidad solo debería recomendarse bajo la inclusión de protocolos de investigación ⁽⁹⁾.

El uso de nuevas drogas con nuevos mecanismos de acción como los antiangiogénicos entre ellos el bevacizumab han venido demostrado actividad en cáncer de ovario, estudios fase 2 y 3 han incluido pacientes con estadios precoces,

sin embargo, el uso de estas drogas aún no es una recomendación formal para estadios precoces, demostrando su principal indicación en estadios avanzados ⁽²⁴⁻²⁶⁾.

REFERENCIAS

1. Berkenblit A, Cannistra SA. Advances in the management of epithelial ovarian cancer. *J Reprod Med.* 2005;50(6):426-438.
2. Goff BA, Matthews BJ, Larson EH, Andrilla CH, Wynn M, Lishner DM, et al. Predictors of comprehensive surgical treatment in patients with ovarian cancer. *Cancer.* 2007;109:2031-2042.
3. Petignat P, Vajda D, Joris F, Obrist R. Surgical management of epithelial ovarian cancer at community hospitals: A population-based study. *J Surg Oncol.* 2000;75(1):19-23.
4. Chan JK, Kapp DS, Shin JY, Huasain A, Nelson TN, Berek JS, et al. Influence of the gynecologic oncologist on the survival of ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol.* 2007;109(6):1342-1350.
5. Earle CC, Schrag D, Neville BA, Yabroff KR, Topor M, Fahey A, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(3):172-180.
6. Engelen MJ, Kos HE, Willemse PH, Aalders JG, de Vries EG, Schaapveld M, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer.* 2006;106(3):589-598.
7. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1248-1259.
8. Cervantes MG. Consenso Nacional de Cáncer de Ovario. *Gac Méx Oncol.* 2006;5(3):1-36.
9. [No authors list]. NCCN Guidelines Version 1.2013. Epithelial ovarian cancer/fallopian tube cancer/primary peritoneal cancer. Disponible en: URL: www.nccn.org.
10. Young RC, Decker DG, Wharton JT, Piver MS, Sindelar WF, Edwards BK, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA.* 1983;250:3072-3076.
11. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the

- ovary. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95(Suppl 1):S161-192.
12. Instituto Nacional del Cáncer. Cáncer epitelial de los ovarios: tratamiento (PDQ). Disponible en: URL: www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/epitelail-de-ovarios.
 13. Lin JE, Seo S, Kushner DM, Rose SL. The role of appendectomy for mucinous ovarian neoplasms. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:46.e1-4.
 14. Ramirez PT, Slomovitz BM, McQuinn L, Levenback Ch, Coleman RL. Role of appendectomy at the time of primary surgery in patients with early-stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;103(3):888-890.
 15. Fichesrova D, Zikan M, Dundr P, Cibula D. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. *Oncologist.* 2012;17(12):1515-1533.
 16. Figueroa V. Manejo laparoscópico de tumores de ovario. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2009;55:100-104
 17. Lawrie TA, Medeiros LRF, Rosa DD, da Rosa MI, Edelweiss MI, Stein AT, et al. Laparoscopy versus laparotomy for FIGO stage I ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD005344.
 18. Cisterna P, Orellana R, Freire A. Tumor ovárico de bajo potencial maligno (*bordeline*): Patrón seroso micropapilar. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2007;72(4):241-246.
 19. Coleman RL, Gershenson DM. Neoplastic diseases of the ovary. En: Katz K, editor. *Comprehensive gynecology*. 5ª edición. Filadelfia: Mosby;2007.
 20. Colombo N, Pieretti M, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S, et al. Newly diagnostic and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol.* 2010;(Suppl 5):v23-30.
 21. Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;1:CD005340.
 22. Hess LM, Benham-Hutchins M, Herzog TJ, Hsu CH, Malone DC, Skrepnek GH, et al. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17(3):561-570.
 23. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(1):34-43.
 24. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al for the ICON7 Investigators. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:2484-2496.
 25. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. The incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:2473-2483.
 26. Horowitz N, Matulonis UA. New Biologic agents for the treatment of gynecologic cancers. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2012;26(1):133-156.

CÁNCER DE OVARIO AVANZADO TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El cáncer de ovario avanzado se define como el tumor originado en las gónadas femeninas y con extensión fuera de la pelvis o bien la presencia de enfermedad macroscópica limitada a la pelvis, pero con extensión microscópica histológicamente probada en las superficies peritoneales incluyendo: hemidiafragmas, intestino delgado, epiplón mayor y/o mesenterio. Además la presencia de enfermedad macroscópica fuera de la pelvis, metástasis al parénquima de vísceras sólidas y/o enfermedad ganglionar retroperitoneal. El derrame pleural maligno corroborado por citología se incluye en este grupo. Según la clasificación de FIGO, incluye los estadios IIIC- IV⁽¹⁻³⁾.

CONCEPTO DE CIRUGÍA CITORREDUCTORA ÓPTIMA SUB-ÓPTIMA Y ESFUERZO QUIRÚRGICO MÁXIMO

La cirugía óptima se define como aquella en la cual se logra reducir el tumor a agregados residuales menores de 1 cm. Cirugía sub-óptima, por ende, es aquel procedimiento en el cual este objetivo no es logrado. Vergote y col., demostraron que la cantidad de masa

tumoral residual, más que el tamaño inicial, era el parámetro pronóstico más importante en el tratamiento de la enfermedad avanzada ⁽¹⁾. Asimismo, concluyeron que la supervivencia era significativamente mejor solo en mujeres cuya cirugía hubiese dejado una enfermedad residual menor a 1 g de tumor por foco (una lesión de aproximadamente 1 cm x 1 cm) ⁽⁴⁾.

Bristow y col., revisaron un total de 53 estudios que incluían a 6 885 pacientes tratadas en la era del platino, concluyeron que por cada 10 % de incremento de pacientes citoreducidas óptimamente, hubo un incremento en la supervivencia media de 5,8 % a 6,9 % ⁽⁵⁾. Winter W y col., en un estudio cooperativo publicado por el GOG donde evaluaron retrospectivamente publicaciones anteriores realizadas por el GOG, evidenciaron 1 895 pacientes en estadio III y 360 pacientes en estadio IV de cáncer de ovario, la supervivencia global de pacientes sin enfermedad residual macroscópica fue 78 meses frente a 39 meses para las pacientes con enfermedad residual óptima pero visible de 0,1 cm-1 cm y 31 meses para los pacientes con tumor residual > 1 cm de diámetro máximo ^(2,3). A pesar de que la posibilidad de obtener enfermedad residual no visible está limitada a un pequeño grupo de pacientes con estadio III y IV (23 % y 8 %, respectivamente), la tendencia actual apunta a que el objetivo debe ser la eliminación de todas las lesiones macroscópicas cuando esto sea posible ^(6,7).

A nivel mundial las tasas de citoreducción óptima son variables y normalmente no son alentadoras, oscilando en promedio entre 25 %-40 %, con rangos entre 17 %-91 %. En su metanálisis, Bristow describió una tasa de 41,9 % ⁽⁵⁾. Estos valores varían según diferentes países, siendo las series belgas las que describen el mayor porcentaje con 62,9 % de citoreducción primaria óptima y hasta un 87,3 % en citoreducción secundaria óptima ⁽¹⁻³⁾.

La cirugía de esfuerzo máximo es el procedimiento quirúrgico mediante el cual se

intenta reseca la totalidad del volumen tumoral macroscópico, dicho tratamiento lleva implícito la necesidad de realizar resecciones de órganos extra-pelvianos comprometidos si es necesario. Para lograr una citoreducción óptima, la cirugía para el cáncer avanzado de ovario con frecuencia requiere procedimientos más radicales, tales como ooforectomía radical, sigmoidectomías, resecciones intestinales múltiples, peritonectomía diafragmática, resecciones hepáticas, cirugía de la porta hepática, esplenectomía, pancreatectomía distal, resección gástrica, extensa citoreducción ganglionar y la cirugía intratorácica.

CRITERIOS DE IRRESECABILIDAD INTRAOPERATORIA

La irresecabilidad viene definida por la imposibilidad de obtener una citoreducción óptima según los conceptos anteriormente señalados (óptima y sub-óptima). Los motivos de irresecabilidad pueden ser inherentes a la paciente y a la extensión y localización de la enfermedad tumoral. La evaluación de la posibilidad de lograr una citoreducción óptima primaria es el objetivo principal del equipo tratante. A pesar de que la evaluación clínica e imaginológica preoperatoria, podría permitir diferenciar a las pacientes susceptibles de citoreducción óptima, no existe evidencia probada sobre este aspecto. Sin embargo, la presencia de enfermedad fija en la pelvis menor, metástasis supraclavicular y ascitis voluminosa en el examen físico, más la presencia de enfermedad voluminosa extra-pelviana y metástasis parenquimatosas hepáticas, vena porta y pulmonar en los estudios de imagen, podrían ser signos fiables de irresecabilidad.

Para cubrir este aspecto, se han formulado recomendaciones a fin de considerar tempranamente la irresecabilidad sin necesidad de realizar una exploración quirúrgica formal que resultaría innecesaria, retrasaría el inicio de quimioterapia neoadyuvante y eventualmente aumentaría la morbilidad. Uno de los más usados en este sentido

son los criterios de Leuven para quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía intervalo para estadio IIIC y IV ⁽⁶⁻⁸⁾.

Abdominal

1. Compromiso de la mesentérica superior.
2. Raíz del mesenterio.
3. Carcinomatosis difusa o confluyente del estómago o intestino delgado que requiera gastrectomía total o resecciones masivas intestinales.
4. Metástasis hepáticas parenquimatosas múltiples en ambos lóbulos.
5. Infiltración de los vasos del ligamento hepato-duodenal o tronco celíaco.
6. Tumor compromete páncreas y duodeno.

Extra-abdominal

1. Metástasis pulmonares.
2. Metástasis cerebrales.
3. Metástasis ganglionares no resecables.

Paciente

1. Comorbilidad que contraindique el acto operatorio.
2. Paciente no acepta transfusiones ni estomas.

UTILIDAD DE LA LAPAROSCOPIA PARA EVALUAR LA RESECABILIDAD

Los procedimientos laparoscópicos no son métodos estándar, pero están justificados porque disminuyen la morbilidad, siendo especialmente útiles para la selección de pacientes para citorreducción primaria o cirugía de intervalo y con el fin de lograr, en los casos necesarios, una muestra adecuada para la biopsia. El diagnóstico laparoscópico puede predecir la resecabilidad en cerca del 90 % de las pacientes con cáncer de ovario avanzado. En este sentido la presencia de ascitis mayor de 5 L, implantes peritoneales miliares incontables y/o en placas, enfermedad mayor de 1 000 g y presencia de metástasis parenquimatosas hepáticas, son signos

que se relacionan con una alta probabilidad de irreseabilidad ⁽⁹⁻¹²⁾.

CIRUGÍA DE INTERVALO INDICACIONES VENTAJAS Y DESVENTAJAS

Se define como el intento de citorreducción máxima posterior a un período de quimioterapia de inducción, entre 3 y 4 ciclos, la administración de quimioterapia posterior a cirugía con enfermedad residual macroscópica no se incluye en este concepto. Previo al inicio de la quimioterapia neoadyuvante debe obtenerse la confirmación histopatológica mediante citología o biopsia obtenida por paracentesis, laparoscopia o laparotomía según el entrenamiento del equipo quirúrgico. Numerosos trabajos han sido publicados al respecto, destacando el publicado en 2010 conducido por la EORTC en la cual evalúan de manera prospectiva 670 pacientes con cáncer de ovario estadio III y IV que se distribuyeron aleatoriamente a cirugía citorreductora máxima o a esquema de cirugía de intervalo. En este estudio no hubo diferencias significativas en la supervivencia global para ambos grupos (29 meses para la cirugía citorreductora vs. 30 meses para cirugía de intervalo). La citorreducción óptima fue posible en 41,6 % de los pacientes de cirugía primaria y 80,6 % de las pacientes en el esquema de intervalo.

La obtención de cirugía óptima antes o después de la quimioterapia sigue siendo un factor importante asociado a mayor supervivencia ⁽¹³⁾. Estos resultados han sido debatidos por Chi D y col. ⁽¹⁴⁾, quienes publican un estudio retrospectivo con los resultados del tratamiento de pacientes con cáncer de ovario estadio III y IV obteniendo porcentajes mayores de citorreducción primaria óptima (71 %) con mejoría significativa en cuanto a supervivencia global de 50 meses comparado con el grupo del EORTC tratado con quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo con una supervivencia global de 30 meses.

Aun con los resultados del estudio EORTC, el beneficio terapéutico de la quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía de intervalo sigue siendo controversial. Sin embargo, constituye una recomendación formal para pacientes con una comorbilidad que contraindique la cirugía primaria o en aquellas pacientes en las que la cirugía citorreductora máxima no es posible dentro de un riesgo quirúrgico aceptable.

Estudios retrospectivos han demostrado que la quimioterapia de inducción es una buena alternativa, porque disminuye la cantidad de carga tumoral y aumenta las posibilidades de cirugía de intervalo óptima hasta en 56 %-89 % de los casos, con morbilidad de 15 %-20 % y supervivencias similares a las obtenidas con el manejo estándar. La decisión de incluir a una paciente en un esquema de quimioterapia neoadyuvante y posteriormente cirugía de intervalo debe ser tomada en conjunto por un equipo de especialistas en ginecología oncológica, oncología médica e imagenología ⁽¹⁵⁾.

El esquema de cirugía de intervalo ofrece la posibilidad de una cirugía con menos morbilidad y con mayores tasas de reseccabilidad óptima en pacientes previamente catalogadas como irreseccables. El uso de quimioterapia neoadyuvante en mujeres con cáncer de ovario estadio IIIC y IV es una alternativa razonable a la citorreducción primaria, en pacientes seleccionados según edad, reseccabilidad e histología. Además deben tomarse en cuenta los recursos de la institución y del equipo médico que interviene en el tratamiento. Estas consideraciones no son válidas en estadios IIIA y IIIB donde la citorreducción primaria sigue siendo el tratamiento de elección ⁽¹⁶⁾.

CIRUGÍA DEL HEMIABDOMEN SUPERIOR

En ocasiones la extensión de la enfermedad a los compartimientos superiores del abdomen aumenta las exigencias técnico-quirúrgicas del tratamiento, esta situación se relaciona con un

aumento de la morbilidad perioperatoria en cirugías abdominales superiores (resecciones en bloque) sobre todo cuando no se garantiza la citorreducción óptima. Se puede lograr tasas de hasta un 80 % en citorreducción, bien sea óptima (menor de 1 cm) o enfermedad residual macroscópica en 30 % y 80 % de los casos, respectivamente con una morbilidad aceptable ^(17,18).

La incorporación de procedimientos abdominales superiores extensos, bien sea a nivel hepático, diafragmático, pancreático, esplénico, celíaco y portal para cáncer de ovario avanzado puede aumentar considerablemente la tasa de citorreducción y por tanto la supervivencia ⁽¹⁹⁻²³⁾.

En la cirugía del abdomen superior está justificada la resección de segmentos de intestino y colon, gastrectomía parcial, pancreatoclectomía distal, esplenectomía, colecistectomía, metastasectomía hepática, peritonectomía segmentarias y amplias y la resección de implantes en los hemidiafragmas.

La apendicectomía, al igual que en los estadios tempranos está indicada cuando hay afectación macroscópica y muy especialmente, debe realizarse en todos los tumores de tipo mucinoso. Debe realizarse la resección del epiplón mayor comprometido, en particular en las pacientes con tumores serosos papilares aun sin afectación macroscópica del mismo. En pacientes con estadios IIIB o menos debe realizarse una disección ganglionar pelviana y para-aórtica, esta última se realiza hasta el nivel del nacimiento de la arteria mesentérica inferior e idealmente hasta el nivel de los vasos renales. El abordaje de la cavidad pleural para resección tumoral es realizado en centros especializados con entrenamiento en este tipo de procedimientos.

CIRUGÍA DEL HEMIABDOMEN INFERIOR

Dentro de la cirugía pelviana está justificada la resección de segmentos de intestino

delgado, colon, recto, cistectomía parcial, ureteroneocistostomía y segmentos vasculares, siempre y cuando se logre una citorreducción óptima dentro de un margen de seguridad.

El abordaje de resección multivisceral debe realizarse con juicio clínico y en pacientes donde puede lograrse una citorreducción óptima. Además, la experiencia de los investigadores de la Clínica Mayo, el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* y otros centros indican que la proporción de pacientes que pueden ser exitosamente sometidos a una cirugía óptima dentro de una determinada práctica clínica puede variar significativamente. Por el contrario, con el apoyo institucional y un esfuerzo concertado multidisciplinario, el incremento en la tasa de citorreducción óptima es un objetivo alcanzable ⁽²⁴⁾.

Procedimientos radicales adicionales como colectomía, resecciones intestinales o exenteraciones pueden ser realizados con una tasa relativamente baja de morbilidad (10 %-25 %) y mortalidad (2 %-5 %) con beneficios importantes en la supervivencia de la paciente ⁽²⁵⁻²⁹⁾.

Para centros especializados, un grupo muy reducido de pacientes son consideradas incompatibles para cirugía en primera instancia. Los criterios más ampliamente utilizados para este fin son: pacientes con compromiso del estado general, pacientes mayores de 80 años, metástasis hepáticas múltiples mayores de 2 cm, enfermedad metastásica extra abdominal mayor de 2 cm de diámetro, pacientes con enfermedad intra abdominal mayor de 2 cm de diámetro a nivel de la porta y/o mesentérica superior y pacientes con invasión extensa de la serosa intestinal (en placas) que requieran múltiples resecciones intestinales mayores de 150 cm ⁽³⁰⁾.

PAPEL DE LA LINFADENECTOMÍA EN CÁNCER DE OVARIO AVANZADO

Existe una tasa de compromiso de los ganglios

linfáticos entre 40 % a 75 % en cáncer de ovario avanzado. La linfadenectomía pélvica y para-aórtica mejora la supervivencia global, especialmente en aquellos en los cuales se logre realizar una citorreducción óptima ⁽³¹⁾. Se considera una herramienta terapéutica efectiva con un impacto beneficioso entre el 10 % a 15 % en la supervivencia global a los 5 años y con una baja morbilidad ⁽³⁰⁻³⁵⁾. La extensión de la linfadenectomía sigue siendo un tema controversial, siendo la disección pelviana y para-aórtica baja (debajo de los vasos mesentéricos inferiores) el procedimiento más difundido. Mientras que la extensión de la disección para-aórtica alta se aplica ante la presencia de enfermedad macroscópica en hemiabdomen superior.

COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA CITORREDUCTORA

La cirugía citoreductora no está exenta de complicaciones, debido a la complejidad de procedimientos a realizar para lograr eliminar la totalidad de enfermedad macroscópica. Dichas complicaciones están en relación directa a las condiciones del paciente el estado de enfermedad al momento de la cirugía, pericia del equipo médico, soporte intra y posoperatorio.

Estas complicaciones se resumen a continuación:

1. Hemorragias precoces durante las primeras 24 h y tardías tanto abdominales como pelvianas
2. Infecciosas: pelviana, urinaria, respiratorias, flebitis y sepsis.
3. Generales: íleo paralítico, obstrucción intestinal, lesiones incidentales, dehiscencias, fístulas y evisceración.
4. Urinarias: lesiones renales, ureterales, vesicales y uretrales.
5. Respiratorias: atelectasia, lesiones diafragmáticas, trombo-embolismo pulmonar e infecciones respiratorias bajas.

CATÉTER INTRAPERITONEAL INDICACIONES

Varios estudios han mostrado mejoría en la supervivencia en pacientes con cáncer de ovario estadio III posterior a cirugía óptima tratadas con diferentes esquemas de quimioterapia intraperitoneal. La morbilidad relacionada con el uso del catéter y las complicaciones derivadas de la biodisponibilidad y la toxicidad de los medicamentos administrados por esta vía, sumados a la poca experiencia universal, han obstaculizado su aceptación y uso rutinario como parte del tratamiento. *The National Cancer Institute* de los EE.UU recomienda su uso e implementación desde 2006. Las pacientes que son candidatas para este esquema son aquellas con estadios III, posterior a cirugía óptima. En un ensayo del *Gynecologic Oncology Group*, las pacientes en estadio III sometidas a cirugía óptima tratadas con una combinación de taxano intravenoso y platino intraperitoneal más taxano alcanzaron una mediana de supervivencia de 66 meses.

La implantación del catéter debe realizarse preferentemente, si no existe contraindicación, en la cirugía inicial. La quimioterapia intraperitoneal en nuestro país se recomienda solo en centros oncológicos bajo esquemas protocolizados. Actualmente en Venezuela no existen publicaciones en relación a la quimioterapia intraperitoneal ⁽³⁵⁾.

CIRUGÍA DE SEGUNDA MIRADA (SECOND LOOK). DEFINICIÓN E INDICACIONES

La laparotomía de segunda mirada está descrita como aquella intervención electiva en una paciente después de haber completado la quimioterapia de primera línea con el interés de verificar la respuesta a la quimioterapia. Tradicionalmente ha sido un procedimiento utilizado en ensayos clínicos que permitía

evaluar la respuesta al tratamiento con el fin de suspenderlo, modificarlo o bien en el caso de encontrar incidentalmente enfermedad macroscópica, realizar una citorreducción secundaria. Con base en la evidencia actual no existe ningún beneficio en la supervivencia con esta forma de evaluación por lo cual solo está contemplado en muy pocos estudios e institutos como parte de ensayos protocolizados y evaluados por comités de bioética. La laparotomía de segunda mirada no es un procedimiento recomendable, ni es considerado actualmente como una conducta estándar para el tratamiento del cáncer de ovario ⁽³⁶⁻³⁸⁾.

REFERENCIAS

1. Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(10):943-953.
2. Winter III WE, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2007;25:3621-3627.
3. Winter III WE, Maxwell GL, Tian C, Sundborg MJ, Rose GS, Rose PG, et al. Tumor residual after surgical cyto reduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2008;26:83-89.
4. Robey RW, Polgar O, Deeken J, To KW, Bates SE. ABCG2: Determining its relevance in clinical drug resistance. *Cancer Metastasis Rev*. 2007;26(1):39-57.
5. Bristow R, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):248-1259.
6. Chu E, DeVita VT. En: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Principles of cancer management: Chemotherapy*. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 6ª edición. Filadelfia: JB Lippincott; 2001.p.289-386.
7. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep*. 1979;63:1727-1731.

8. Vergote I, du Bois A, Amant F, Heitz F, Leunen K, Harter P. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: On what do we agree and disagree? *Gynecol Oncol.* 2013;128(1):6-11.
9. Vergote I, Amant F, Kristensen G, Ehlen T, Reed SN, Casado A. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2011;47(Suppl 3):S88-92.
10. Vergote I, Trope CG, Amant F, Ehlen T, Reed NS, Casado A. Neoadjuvant chemotherapy is the better treatment option in some patients with stage IIIC to IV ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(31):4076-4078.
11. Fagotti A, Fanfani F, Ludovisi M, Lo Voi R, Bifulco G, Testa AC, et al. Role of laparoscopy to assess the chance optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: A pilot study. *Gynecol Oncol.* 2005;96:729-735.
12. Angioli R, Paloia I, Zullo MA, Muzii L, Mancini N, Calcagno M, et al. Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;100:455-461.
13. Chi DS, Musa F, Dao F, Zivanovic O, Sonoda Y, Leitao MM. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs., neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol.* 2012;124:10-14.
14. Zénzola V, Sánchez-Lander J, Hidalgo F, Soto G, Castillo J, Andrade A, et al. Cirugía citoreductora posterior a quimioterapia neoadyuvante: En cáncer epitelial de ovario avanzado. *Rev Venez Oncol.* 2005;17(3):122-128.
15. Morrison J, Haldar K, Kehoe S, Lawrie TA. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD005343.
16. Scholz HS, Tasdemir H, Hunlich T, Turnwald W, Both A, Egger H. Multivisceral cytoreductive surgery in FIGO stages IIIC and IV epithelial ovarian cancer: Results and 5-year follow-up. *Gynecol Oncol.* 2007;106:591-595.
17. Harter P, Muallem ZM, Buhrmann C, Lorenz D, Kaub C, Hils R, et al. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;121:615-619.
18. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Aburustum NR, Levine DA, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol.* 2009;114:26-31.
19. Eibenkel J, Ott R, Handzel R, Braumann UD, Horn LC. Characteristics and management of diaphragm involvement in patients with primary advanced-stage ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19:1288-1297.
20. Sonnendecker EW, Guidozzi F, Margolius KA. Splenectomy during primary maximal cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1989;35:301-306.
21. Gouy S, Chereau E, Custodio AS, Uzan C, Pautier P, Haie-Meder C, et al. Surgical procedures and morbidities of diaphragmatic surgery in patients undergoing initial or interval debulking surgery for advanced-stage ovarian cancer. *J Am Coll Surg.* 2010;210:509-514.
22. Kehoe SM, Eisenhauer EL, Aburustum NR, Sonoda Y, D'Angelica M, Jarnagin WR, et al. Incidence and management of pancreatic leaks after splenectomy with distal pancreatectomy performed during primary cytoreductive surgery for advanced ovarian, peritoneal and fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol.* 2009;112:496-500.
23. Harter P, Muallem ZM, Buhrmann C, Lorenz D, Kaub C, Hils R, et al. Impact of a structured quality management program on surgical outcome in primary advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;121:615-619.
24. Scarabelli C, Gallo A, Franceschi S, Campagnutta E, De G, Giorda G, et al. Primary cytoreductive surgery with recto-sigmoid colon resection for patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Cancer.* 2000;88:389-397.
25. Bristow RE, del Carmen MG, Kaufman HS, Montz FJ. Radical oophorectomy with primary stapled colorectal anastomosis for resection of locally advanced epithelial ovarian cancer. *J Am Coll Surg.* 2003;197:565-574.
26. Gillette-Cloven N, Burger RA, Monk BJ, McMeekin DS, Vasilev S, DiSaia PJ, et al. Bowel resection at the time of primary cytoreduction for epithelial ovarian cancer. *J Am Coll Surg.* 2001;193:626-632.
27. Bidzinski M, Derlatka P, Kubik P, Ziolkowska-Seta I, Danska-Bidzinska A, Gmyrek L, et al. The evaluation of intra- and postoperative complications related to debulking surgery with bowel resection in patients with FIGO stage III-IV ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17:993-997.

28. Song YJ, Lim MC, Kang S, Seo SS, Park JW, Choi HS, et al. Total colectomy as part of primary cytoreductive surgery in advanced müllerian cancer. *Gynecol Oncol.* 2009;114:183-187.
29. Fanfani F, Fagotti A, Salerno MG, Margariti PA, Gagliardi ML, Gallotta V, et al. Elderly and very elderly advanced ovarian cancer patients: Does the age influence the surgical management? *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(12):1204-1210.
30. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 1983;61:413-420.
31. Chan JK, Urban R, Hu JM, Shin JY, Husain A, Teng NN, et al. The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: A study of 13 918 patients. *Br J Cancer.* 2007;96:1817-1822.
32. du Bois A, Reuss A, Harter P, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: A combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *J Clin Oncol.* 2010;28:1733-1739.
33. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006;354(1):34-43.
34. Bolis G, Villa A, Guarnerio P, Ferraris C, Gavoni N, Giardina G, et al. Survival of women with advanced ovarian cancer and complete pathologic response at second-look laparotomy. *Cancer.* 1996;77(1):128-131.
35. Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Chapman D, Hakes TB, Markman M, et al. Prognostic factors for recurrence following negative second-look laparotomy in ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 1991;42(2):137-141.
36. Dowdy SC, Constantinou CL, Hartmann LC, Keeney GL, Suman VJ, Hillman DW, et al. Long-term follow-up of women with ovarian cancer after positive second-look laparotomy. *Gynecol Oncol.* 2003;91(3):563-568.

QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO AVANZADO

La citorreducción quirúrgica primaria seguida de quimioterapia sistémica, con esquemas a base de platino y taxanos, es el tratamiento de elección en pacientes con estadios avanzados (estadios III y IV). Las dos modalidades usadas en el tratamiento posoperatorio son la quimioterapia endovenosa o la quimioterapia endovenosa más quimioterapia intraperitoneal.

QUIMIOTERAPIA ENDOVENOSA

La combinación de paclitaxel más cisplatino claramente demostró en la década de 1980 una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad y global comparándola con los esquemas de ciclofosfamida más cisplatino (GOG 111 supervivencia libre de enfermedad 18 meses vs. 13 meses, supervivencia global 38 meses vs. 24 meses, respectivamente) ⁽¹⁻⁴⁾. Se recomienda carboplatino área bajo la curva (ABC) de 6 mg/mL por min, con rangos entre 5-7,5 en combinación con paclitaxel (175 mg/m² en tres horas de tratamiento), cada tres semanas por 6-8 ciclos.

Estudios en fase III han demostrado que el carboplatino tiene las mismas tasas de repuesta que el cisplatino pero con menor toxicidad ⁽⁵⁾. El estudio SCOTROC demostró que el carboplatino más docetaxel es equivalente al carboplatino más paclitaxel, esquema que tiene menor incidencia de neuropatías, mialgias y debilidad pero aumenta el riesgo de neutropenia, reacciones de hipersensibilidad, náuseas y vómitos más severos ⁽⁶⁾. Un tratamiento combinado basado en platino tiene mejor respuesta que el platino como monoterapia. La combinación de platino-taxanos es mejor que cualquier combinación que incluya platino sin taxanos. Agregar un tercer agente farmacológico (gemcitabina, doxorubicina, epirrubicina, topotecan o interferón gamma) a la combinación carboplatino-paclitaxel como

primera línea de tratamiento, no ha mostrado beneficio en la supervivencia, al igual que la secuencialidad entre drogas o diferentes esquemas⁽⁷⁻¹⁴⁾. Los esquemas de quimioterapia con altas dosis más trasplante de células hematopoyéticas han mejorado la supervivencia libre de enfermedad (30 meses vs. 21 meses) pero no la global⁽²⁻⁵⁾.

ESQUEMAS ALTERNATIVOS

1. Docetaxel (75 mg/m²) más carboplatino (ABC 5 mg/mL por minuto) por vía endovenosa (VEV) cada tres semanas por 6 ciclos. Dado el riesgo de neutropenia se recomienda el uso de factores de crecimiento hematopoyético profiláctico durante el tratamiento.
2. Cisplatino (75 mg/m²) más paclitaxel (135 mg/m²) en 24 horas cada tres semanas por 6 ciclos.

TRATAMIENTO CON DOSIS DENSAS

En un estudio fase III del Grupo Ginecológico Oncológico Japonés (JGOG 3016) que incluyó 631 mujeres este régimen de dosis densas de carboplatino (ABC 6 mg/mL por min) en el día 1 más paclitaxel semanal 80 mg/m² en días 1, 8 y 15) cada tres semanas por 6 ciclos, se comparó con un grupo que recibía carboplatino (ABC 6 mg/mL por min) en el día uno más paclitaxel (175 mg/m²) en el día uno. Ambos esquemas se daban cada tres semanas hasta 6 ciclos. Con un seguimiento de 29 meses se observó en el grupo de dosis densa una mejoría en el intervalo libre de progresión (28 meses vs. 17 meses). Mejoría de la supervivencia global a los tres años (Hazard ratio para mortalidad 0,75, 95 % CI 0,57-0,98). Se registró una mayor tasa de abandono del tratamiento por toxicidad (52 % vs. 37 %) y una mayor proporción en el retraso del tratamiento de por lo menos un ciclo debido a la toxicidad (76 % vs. 67 %) en el grupo de dosis densa. Una frecuencia similar de toxicidad no hematológica grado 3 y 4. No hubo diferencia en la incidencia

de neutropenia febril (9 %) ⁽¹⁵⁾.

El tratamiento con dosis densas administrado semanalmente tiene el inconveniente de que no tiene períodos de descanso, presenta mayor toxicidad y se relaciona con altas tasas de abandono de tratamiento, por lo que hay que esperar por nuevos estudios prospectivos de fase III para confirmar su eficacia y establecer las tasas de toxicidad en pacientes no japonesas antes de incorporarlo a la práctica estándar ⁽¹⁻³⁾.

TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE LA ANGIOGÉNESIS

Ha habido un gran interés en la incorporación de los inhibidores de la angiogénesis, como el bevacizumab, en el tratamiento del cáncer epitelial de ovario. La mayoría de los estudios, publicados hasta la fecha, que incorporan al bevacizumab sostienen que prolongan el intervalo libre de enfermedad mas no la supervivencia global. Los estudios más importantes para evaluar su rol en el tratamiento adyuvante son:

1. **GOG 218:** es un estudio aleatorio controlado con un grupo placebo que incluyó 1 873 pacientes con estadios III y IV con citorreducción quirúrgica ⁽¹⁶⁾. Las pacientes fueron asignadas al azar a tres grupos:

Grupo 1: (quimioterapia estándar): 6 ciclos de paclitaxel (175 mg/m² en día 1) más carboplatino (ABC 6 mg/mL por minuto en el día 1) cada tres semanas. Se permitió el uso de docetaxel (75 mg/m² en día 1) en pacientes con reacción de hipersensibilidad inducida por el paclitaxel o con neuropatía periférica. Las pacientes recibieron placebo del segundo al sexto ciclo seguido de placebo por 15 meses.

Grupo 2: bevacizumab (15 mg/kg en día 1 del segundo al sexto ciclo) más quimioterapia estándar por 6 ciclos seguido de placebo por 15 meses.

Grupo 3: bevacizumab más quimioterapia estándar como en el grupo 2 seguido de bevacizumab (15 mg/kg en día uno) cada 21

días por 15 meses.

Los principales resultados fueron: solamente el 19 % de las pacientes completó el tratamiento planificado (16 % grupo 1, 17 % grupo 2, 24 % el grupo 3). La causa principal fue la progresión de enfermedad (48 % , 42 % y 26 % respectivamente). A los 17 meses no hubo diferencia en la supervivencia libre de enfermedad entre los grupos 1 y 2 (10 y 11 meses respectivamente). Comparándolo con el grupo 1, hubo un aumento significativo en la supervivencia libre de enfermedad en el grupo 3 (14 meses). No hubo mejoría en la supervivencia global, la cual fue de 39 meses en los tres grupos. El uso de bevacizumab se relacionó con mayor grado de hipertensión moderada o severa. El índice de perforación gastrointestinal fue de 3 % en los grupos de bevacizumab y de 1 % en el Grupo 1.

2. **ICON7** (*The Gynecologic Intergroup Trial* ⁽¹⁷⁾): asignó aleatoriamente a 1 528 pacientes con estadios precoces de alto riesgo (células claras, grado III estadios I o IIA) o cáncer epitelial de ovario avanzado a quimioterapia estándar por 6 ciclos con o sin bevacizumab (7,5 mg/kg) durante la quimioterapia y luego terapia de mantenimiento con bevacizumab por 12 ciclos adicionales. El 90 % de las pacientes culminó el tratamiento. Un 62 % de las pacientes asignadas al grupo de bevacizumab completó el tratamiento de mantenimiento.

Comparándolo con el grupo estándar, la incorporación del bevacizumab resultó en un aumento de la tasa de respuesta global (67 % vs. 48 %), mejoría en la supervivencia libre de enfermedad (24 meses vs. 22 meses), no hubo diferencias en la supervivencia global. Se registró una mayor ocurrencia de efectos adversos (grado 3 y 4), de 66 % vs. 56 %; hipertensión moderada a severa (18 % vs. 2 %) y no hubo diferencia en la calidad de vida global. Las mujeres con alto riesgo de progresión (estadio III con enfermedad residual mayor de 1 cm o estadio IV) el

grupo con bevacizumab mostró una mejoría significativa en la supervivencia libre de enfermedad (18 meses vs. 14 meses) y en la supervivencia global (37 meses vs. 29 meses) ⁽¹⁸⁾. Ambos estudios muestran una modesta mejoría en el intervalo libre de enfermedad con el uso de bevacizumab cuando es administrado con la quimioterapia estándar y luego como terapia de mantenimiento.

Debido a que el bevacizumab administrado con la quimioterapia estándar solamente (sin terapia de mantenimiento) no mejora la supervivencia libre de enfermedad comparándola con el grupo de quimioterapia estándar solamente, su papel no está claro aún y hacen falta más estudios prospectivos en fase III para evaluar su eficacia. Además, estos dos estudios incluyen estadios III y IV, y solo uno de ellos estadios II, es decir, pacientes con enfermedad avanzada o incompletamente reseca y con una gran proporción de pacientes con enfermedad residual mayor de 1 cm de diámetro ^(1-3,17).

QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL

Para las pacientes, con enfermedad estadio IIIC, que han obtenido una citorreducción óptima se les recomienda el esquema de quimioterapia endovenosa más quimioterapia intraperitoneal. En estadios más precoces su utilidad no está definida. Debido al patrón de diseminación intraperitoneal de los cánceres epiteliales de ovario, el uso de quimioterapia intraperitoneal es una alternativa que permite aumentar varias veces la concentración de la droga en la cavidad abdominal comparándola con la administración endovenosa porque su depuración a través del peritoneo es muy lenta. Sin embargo, su penetración a través de nódulos tumorales por difusión pasiva es limitada por adherencias fibróticas, encapsulación del tumor y por la alta presión intersticial como consecuencia de la extravasación capilar dentro del tumor y por

la falla del drenaje linfático por lo que no tiene utilidad cuando se realiza una citorreducción sub-óptima⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

El cisplatino se absorbe fácilmente desde la cavidad abdominal hacia la circulación sanguínea y ha recibido la mayor atención para la quimioterapia endovenosa obteniendo una tasa de repuesta mayor del 32 %. En vista del mayor riesgo de toxicidad del cisplatino ha habido un renovado interés con el uso del carboplatino, el cual requiere del transporte activo ligado a proteínas y requiere más tiempo para su activación⁽²⁰⁻²²⁾.

El paclitaxel presenta una tasa de absorción deficiente por la superficie peritoneal por lo que se ha sugerido una combinación de paclitaxel endovenoso más intraperitoneal para mejorar la exposición del tumor a esta droga. Como agente único el paclitaxel intraperitoneal demostró una respuesta patológica completa del 61 % en 28 pacientes con enfermedad microscópica residual. Sin embargo, solamente 1 de 31 pacientes (3 %) con enfermedad residual macroscópica menor de 1 cm obtuvieron una respuesta completa⁽²⁰⁾.

En 2006 el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de EE.UU publicó una alerta clínica donde sugería el uso de quimioterapia intraperitoneal en pacientes con citorreducción óptima⁽²¹⁾. En un metanálisis de ocho estudios comparando la quimioterapia intraperitoneal vs., quimioterapia endovenosa se evidenció una disminución del 21,6 % de riesgo de fallecimiento (HR=0,79), traducándose en un aumento de 12 meses de supervivencia global. A pesar de estos hallazgos prometedores, no ha sido adoptado como terapia estándar porque amerita un esfuerzo técnico y logístico, relacionado con la colocación, el uso y mantenimiento del catéter intraperitoneal, presentándose complicaciones tales como perforación intestinal, obstrucción e infección. Paralelamente se recomienda que el paclitaxel endovenoso sea administrado en 24 h para disminuir su toxicidad. En cuanto a los esquemas a utilizar se necesitan nuevos trabajos

de investigación que fundamenten la sustitución del cisplatino por carboplatino intraperitoneal, el cual presenta menos toxicidad^(2,3,22).

El esquema más utilizado es el protocolo 172 del GOG (*Gynecologic Oncology Group*): paclitaxel 135 mg/m² VEV administrado en 24 h en el día 1, seguido de cisplatino intraperitoneal 100 mg/m² diluído en 1 000 cm³ de solución salina tibia (37 a 42 °C) a gravedad y adicionando otros 1 000 cm³ de solución salina tibia para diluir aún más la droga en el día 2 y paclitaxel intraperitoneal 60 mg/m² igualmente con solución salina tibia en el día 8 cada 21 días por 6 ciclos, siendo este un esquema muy tóxico. La paciente debe estar acostada en posición de semi Fowler con la cabeza no más de 30 grados y debe reposicionarse cada 15 min para mejor distribución del líquido intraperitoneal administrado⁽²³⁾.

El GOG realizó una modificación (GOG 9921): paclitaxel 135 mg/m² VEV en 3 h en el día 1 seguido inmediatamente de cisplatino intraperitoneal 75 mg/m² en el día 1 y paclitaxel intraperitoneal 60 mg/m² en el día 8 cada 21 días por 6 ciclos. El 95 % de los pacientes completó los 6 ciclos. La toxicidad dosis/limitante consistió en infección urinaria con un conteo de neutrófilos normal, dolor abdominal grado 4 e hiperglicemia grado 3.

Se recomienda la utilización de catéteres de quimioterapia con puerto subcutáneo, con diámetros mayores de 9,6 Fr. El sitio preferido es 4 cm a 6 cm por encima del reborde costal, en la línea medio-clavicular, en lado izquierdo si se realizó una hemicolectomía derecha o bien en el lado derecho en el caso de haberse realizado una hemicolectomía izquierda para evitar las adherencias que impidan el buen flujo del catéter. Se realiza un túnel subcutáneo y se perfora la pared abdominal para dejar el catéter libre en cavidad abdominal. Se recomienda colocarlo en el acto quirúrgico donde se realizó la citorreducción óptima a menos que se hayan realizado resecciones de colon y haya contaminación fecal. Se describe el comienzo

de la quimioterapia intraperitoneal desde las primeras 24 h del posoperatorio hasta 21 días dependiendo del tipo de cirugía realizada y la evolución de la paciente, en el estudio GOG 172 el tiempo de inicio fue los 21 días posoperatorio. El catéter se puede colocar en forma diferida en una segunda cirugía a las pocas semanas a través de mini laparotomía o laparoscópicamente pero muchas pacientes son renuentes a realizarse una segunda cirugía ⁽¹⁻³⁾.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La quimioterapia neoadyuvante se refiere a la administración de terapia sistémica antes de realizar la cirugía citorrreductora. El objetivo es reducir la morbilidad y mortalidad perioperatoria y aumentar la posibilidad de lograr reducción quirúrgica óptima. La quimioterapia neoadyuvante permite evaluar la efectividad de las drogas antineoplásicas administradas lo que permite planificar el tratamiento posterior a la cirugía.

Las pacientes con patologías médicas asociadas, alto riesgo quirúrgico, con enfermedad clínicamente irreseccable son candidatas para la quimioterapia neoadyuvante. Se podrían establecer como criterios para terapia neoadyuvante: ^(24,25).

- Tumor alrededor de la arteria mesentérica superior y vena porta.
- Metástasis intra-hepáticas.
- Metástasis extra-abdominales, excluyendo:
- Ganglios linfáticos inguinales reseccables.
- Derrame pleural citológicamente positivo sin pruebas de tumor pleural.
- Condiciones generales deficientes (ejemplo: mayor de 80 años) y donde se sospeche que el máximo esfuerzo quirúrgico no logrará una citorrreducción óptima.
- Invasión extensiva de la serosa intestinal que necesitaría más de una resección intestinal.

- Pacientes que no pueden ser fácilmente citorrreducidas (por ejemplo, tiempo quirúrgico mayor de 4 h), excluyendo pacientes con estadio FIGO III C con metástasis menores de 5 cm.
- Ascitis mayor de 5 L.

El esquema más utilizado es el cisplatino más paclitaxel endovenoso por tres o cuatro ciclos siendo las dosis idénticas a las administradas en el tratamiento adyuvante. La Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) publicó un estudio prospectivo de 670 pacientes con cáncer epitelial de ovario estadios III C/IV las cuales fueron asignadas aleatoriamente a un grupo de citorrreducción primaria más 6 ciclos de quimioterapia o a un grupo de tres ciclos de quimioterapia seguido de cirugía de intervalo más quimioterapia adyuvante, evidenciándose una menor tasa de complicaciones en el grupo con quimioterapia neoadyuvante: mortalidad (0,7 % vs. 2,5 %), infecciones (2 % vs. 8 %), hemorragias severas (4 % vs. 7 %) y eventos tromboticos (0 % vs. 2,6 %). Se registró una mayor tasa de citorrreducción óptima en el grupo de tratamiento neoadyuvante (81 % vs. 42 %), hecho particularmente controversial. No hubo diferencia en la supervivencia libre de enfermedad (12 meses vs. 12 meses) o supervivencia global (29 meses vs. 30 meses). Hubo una mejoría en la supervivencia global en las pacientes con citorrreducción primaria óptima sin enfermedad residual comparadas con los del grupo de cirugía de intervalo sin enfermedad residual (45 meses vs. 38 meses), la cual no fue estadísticamente significativa. Este trabajo señala que hubo un 10 % de progresión de enfermedad en el grupo de quimioterapia neoadyuvante no pudiéndosele realizar cirugía de intervalo. Además hubo un 3 % de error diagnóstico en el momento de realizar la cirugía de intervalo (no presentaban un cáncer epitelial de ovario ⁽²⁵⁾). Este trabajo ha sido muy polémico por la variabilidad de esquemas de quimioterapia, fueron enroladas las pacientes

con peores condiciones médicas y con estadios más avanzados y por los diferentes resultados quirúrgicos obtenidos en los distintos países involucrados en el estudio. Adicionalmente el porcentaje de citorreducción óptima fue solo del 42 % sugiriendo que el máximo esfuerzo quirúrgico no fue realizado uniformemente.

Un metanálisis que revisó 21 estudios entre 1989 y 2008, cuyo objetivo fue evaluar si la quimioterapia neoadyuvante mejora la tasa de citorreducción óptima concluyó que los pacientes que recibieron esta modalidad presentaron menor riesgo de cirugía subóptima. El análisis de subgrupos reveló que el número de ciclos recibidos fue un factor independiente. Además, la quimioterapia neoadyuvante permite lograr mayor tasa de cirugía óptima en pacientes irresecables de entrada⁽²⁶⁾.

La evaluación de la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante consiste en un examen físico, hematología completa, perfil renal y hepático y CA125 antes de cada ciclo de quimioterapia. Esta evaluación se realiza después del tercer ciclo de quimioterapia solicitando CA125 a quienes desde el inicio mostraban elevación del mismo y una TAC con doble contraste. Se indica cirugía citorreductora a las pacientes que no han progresado durante al tratamiento y que han registrado una disminución del volumen de enfermedad por clínica e imágenes y con descenso del CA125 a niveles normales, es decir, en aquellas pacientes con criterios que prevén que hay posibilidades de realizar una cirugía óptima con una menor morbilidad.

También se ha utilizado la laparoscopia para evaluar la resecabilidad después del tercer ciclo de quimioterapia, sin embargo, esto no constituye una recomendación ampliamente aceptada y pudiera elevar innecesariamente los costos de atención. Las pacientes que progresan bajo tratamiento no deben ser intervenidas quirúrgicamente y deben ser tratadas como pacientes resistentes al platino. La

decisión de incluir a pacientes en un programa de quimioterapia neoadyuvante y cirugía citorreductora posterior a la inducción debe ser tomada en el seno de un equipo interdisciplinario con experiencia en el tratamiento del cáncer de ovario. Esta modalidad terapéutica no sustituye la citorreducción primaria inicial cuando esta no se realiza por inexperiencia del equipo de atención. El tratamiento adyuvante después de la cirugía de intervalo consiste en por lo menos tres ciclos más de carboplatino más paclitaxel endovenoso^(1-3,24-25).

QUIMIOTERAPIA DE MANTENIMIENTO

La mayoría de las pacientes con cáncer epitelial avanzado de ovario obtienen una respuesta clínica completa con la primera línea de quimioterapia pero un 75 % presentarán una recaída. Esto ha llevado a desarrollar terapias de mantenimiento o consolidación para aumentar el número de pacientes sin recaídas. Estos esfuerzos se han enfocado en administrar quimioterapia por más de 6 ciclos, sin embargo, no se ha demostrado que mejoren la supervivencia global por lo que hacen falta nuevos estudios para validar la quimioterapia de mantenimiento. Un solo estudio con paclitaxel de mantenimiento, con 212 pacientes, evaluó la quimioterapia de mantenimiento de tres meses comparado con doce meses con paclitaxel, después de respuesta completa al tratamiento adyuvante. El estudio concluye un beneficio en la supervivencia libre de progresión a favor del grupo de paclitaxel por 12 meses pero a expensas de una severa neurotoxicidad. El pequeño número de pacientes no pudo establecer si se alcanzaba diferencias en supervivencia global⁽²⁷⁾.

Otra modalidad ya mencionada, el mantenimiento con bevacizumab, no permite establecer el beneficio de este tratamiento, por lo que queda por realizar estudios para aclarar este punto^(17,18).

UTILIDAD DE LA RADIOTERAPIA EN CÁNCER AVANZADO DE OVARIO

Se recomienda solamente como segunda línea de tratamiento en enfermedad residual localizada, posterior a la administración de la quimioterapia y que sea considerada irresecable, por ejemplo, plastrón ganglionar fijo que invade los vasos ilíacos, la vena cava o la arteria aorta. También en enfermedad ganglionar inguinal persistente e irresecable⁽¹⁻³⁾.

REFERENCIAS

- McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1996;334(1):1-6.
- Di Saia P, Creasman C, Mannel E. En: Disaia P, editor. *Clinical Gynecologic Oncology*. 8ª edición. Filadelfia: Lippincott; 2012.p.285-328.
- Levine, De Los Santos, Fleming F. *Handbook for principles and practice of Gynecologic Oncology*. Filadelfia: Lippincott; 2010.
- Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA, et al. Phase III Trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally debulked ovary cancer: A Gynecology Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2003;21(17):3194-31200.
- Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1682-1691.
- Kyrgiou M, Salanti G, Pavlidis N, Paraskevaidis E, Ioannidis JP. Survival benefits with diverse chemotherapy regimens for ovarian cancer: Meta-analysis of multiple treatments. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1655-1663.
- Du Bois A, Weber B, Rochon J, Meier W, Goupil A, Olbricht S, et al. Addition of epirubicin as a third drug to carboplatin-paclitaxel in first-line treatment of advanced ovarian cancer: A prospectively randomized gynecologic cancer intergroup trial by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group and the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *J Clin Oncol*. 2006;24:1127-1135.
- Bookman MA, Brady MF, McGuire WP, Harper PG, Alberts DS, Friedlander M, et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: A Phase III Trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol*. 2009;27:1419-1425.
- Alberts DS, Marth C, Alvarez RD, Johnson G, Bidzinski M, Kardatzke DR, et al. Randomized phase 3 trials of interferon gamma-1b plus standard carboplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel alone for first-line treatment of advanced ovarian and primary peritoneal carcinomas: Results from a prospectively designed analysis of progression-free survival. *Gynecol Oncol*. 2008;109:174-181.
- Aravantinos G, Fountzilias G, Bamias A, Grimani I, Rizos S, Kalofonos HP, et al. Carboplatin and paclitaxel versus cisplatin, paclitaxel and doxorubicin for first-line chemotherapy of advanced ovarian cancer: A Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) study. *Eur J Cancer*. 2008;44:2169-2177.
- Bolis G, Scarfone G, Raspagliesi F, Mangili G, Danese S, Scollo P, et al. Paclitaxel/carboplatin versus topotecan/paclitaxel/carboplatin in patients with FIGO sub-optimally resected stage III-IV epithelial ovarian cancer: a multicenter, randomized study. *Eur J Cancer*. 2010;46:2905-2912.
- du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard AC, Müller HH, Harter P, Kristensen G, et al. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:4162-4169.
- Hoskins P, Vergote I, Cervantes A, Tu D, Stuart G, Zola P, et al. Advanced ovarian cancer: Phase III randomized study of sequential cisplatin-topotecan and carboplatin-paclitaxel vs. carboplatin-paclitaxel. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:1547-1556.
- Möbus V, Wandt H, Frickhofen N, Bengala C, Champion K, Kimmig R, et al. Phase III trial of high-dose sequential chemotherapy with peripheral blood stem cell support compared with standard dose chemotherapy for first-line treatment of advanced ovarian cancer: Intergroup trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT. *J Clin Oncol*. 2007;25:4187-4193.
- Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: A phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1331-1338.

16. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovary cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2473-2483.
17. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase III trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2484-2496.
18. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT Jr. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep*. 1978;62:1-11.
19. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy. *Semin Oncol*. 1991;18:248-254.
20. Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;25(1):CD005340.
21. National Cancer Institute. Clinical Announcement on intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. Cancer Therapy Evaluation Program. Bethesda (MD):NCI;2006. Disponible en URL:http://ctep.cancer.gov/highlights/cli_annc_0105506.pdf.
22. Hess LM, Benham-Hutchins M, Herzog TJ, Hsu CH, Malone DC, Skrepnek GH, et al. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17:561-570.
23. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2006;354(1):34-43.
24. Vergote I, Leunen K, Amant F. Primary surgery or neo adjuvant chemotherapy in ovarian cancer: What is the value of comparing apples with oranges? *Gynecol Oncol*. 2012;124(1):1-2.
25. Vergote I, Trope CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(10):943-953.
26. Kang S, Nam BH. Does neo adjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(8):2315-2320.
27. Markman M, Liu PY, Wilczynski S, Monk B, Copeland LJ, Alvarez RD, et al. Phase III randomized trial of 12 vs. 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response of platinum paclitaxel-based chemotherapy: A Southwest

Oncology Group and Gynecology Oncology Group Trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(13):2460-2465.

TRATAMIENTO MÉDICO DEL CARCINOMA EPITELIAL DE OVARIO EN RECAÍDA O PROGRESIÓN

A pesar de la realización de un tratamiento quirúrgico y con quimioterapia adyuvante adecuado, aproximadamente 60 % de todas las pacientes diagnosticadas con cáncer epitelial de ovarios sufrirán una recaída después de recibir quimioterapia de primera línea con esquemas a base de platino y taxano, y un 80 % a 85 % de las pacientes con estadio III. Aunque para el diagnóstico de recidiva temprana se tomó casi universalmente un seguimiento cercano de CA125 seriado a intervalos de 1 a 3 meses (en aquellas que inicialmente lo habían tenido elevado) a las pacientes que finalizan el tratamiento y alcanzan respuesta completa, la detección temprana y aplicación de tratamiento con quimioterapia inmediata no ha demostrado que aumente la supervivencia global cuando se compara con el tratamiento una vez que la paciente presenta síntomas y la confirmación de enfermedad por imágenes.

En un ensayo del *Medical Research Council* y la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (MRC-OV05) el cual ya se cerró, se examinaron las consecuencias de instituir un tratamiento temprano para la recidiva en comparación con un tratamiento demorado hasta que aparecieran síntomas clínicos ⁽¹⁾. Las pacientes en remisión clínica completa, luego de una quimioterapia con esquemas a base de platino, se incluyeron y se les hizo un seguimiento solo del CA125 y visitas clínicas. Al detectarse una elevación mayor del doble sobre el rango normal, se asignaron aleatoriamente a la revelación del resultado (y tratamiento temprano

para la recidiva) o a continuar en el ensayo ciego y tratamiento una vez que se presentaran signos y síntomas indicativos de una recaída clínica. La mediana de supervivencia para pacientes asignadas al azar a un tratamiento temprano (n = 265) fue 25,7 meses comparado con 27,1 meses para aquellas pacientes en el grupo de tratamiento diferido (n = 264) (CRI = 0,98, IC 95 %, 0,8-1,2). La mediana de demora para administrar quimioterapia de segunda línea fue de 4,8 meses y la mediana de demora en administrar quimioterapia de tercera línea fue de 4,6 meses.

Los tratamientos de quimioterapia de segunda línea fueron comparables entre los dos grupos (en su mayoría a base de platino o en el de taxano), mientras que los tratamientos de tercera línea se aplicaron con menos frecuencia al grupo bajo demora. El estudio concluyó que no hubo beneficio de la detección temprana de la enfermedad mediante la medición del CA125, ello es congruente con el fracaso de las cirugías exploratorias para proveer mejoría en los resultados después de la detección temprana de una enfermedad persistente. La monitorización de los niveles de CA125 en el seguimiento podría desempeñar una función en la identificación de las pacientes aptas para una citorreducción secundaria, aunque esta estrategia está a la espera de una confirmación mediante un ensayo de diseño aleatorio.

El factor pronóstico más importante en las pacientes con enfermedad recidivante es el intervalo libre de enfermedad (ILE), y divide a este grupo de pacientes en dos grupos:

1. Recidiva sensible al platino: para aquellas pacientes cuya enfermedad recurre más de seis meses después de terminar la inducción. Estas pacientes deben ser consideradas para citorreducción secundaria y quimioterapia con combinaciones a base de platino, registrándose un mayor beneficio en pacientes con ILE prolongadas tanto para una citorreducción secundaria como para la aplicación de quimioterapia.

2. Recidiva resistente o refractaria primaria o secundaria al platino: para aquellas pacientes cuya enfermedad avanza antes de terminar la terapia de inducción (resistencia primaria al platino o refractaria) o dentro de los seis meses de terminar la misma (resistencia secundaria al platino). Generalmente, se considera que el uso del platino para estas pacientes resulta tóxico y no es suficientemente útil como para incorporarlo en el plan de tratamiento.

RECIDIVA SENSIBLE A PLATINO

Regímenes de quimioterapia: aquellas pacientes que recaen posterior a finalizada la quimioterapia inicial es estadísticamente muy probable que respondan a una combinación que contenga un platino (ejemplo: carboplatino, cisplatino). Se prefiere la asociación a un agente simple porque se obtienen respuestas objetivas mayores y una supervivencia libre de progresión más prolongada ⁽¹⁻⁸⁾. Para pacientes ancianas, con bajo perfil clínico o que presentaron mucha toxicidad a la quimioterapia primaria, un agente simple puede ser el más apropiado.

Entre las opciones de tratamiento se incluyen:

Cisplatino (60 a 75 mg/m²) o carboplatino (área bajo la curva [ABC] 5) más paclitaxel (175 mg/m²) IV cada tres semanas ⁽⁹⁻¹⁰⁾. En los estudios ICON-4 y AGO-OVAR-2.2 un grupo de mujeres fueron tratadas con cisplatino o carboplatino como agente único o un régimen con platino sin taxanos (ejemplo: cisplatino, doxorubicina y ciclofosfamida, CAP), o paclitaxel más un agente derivado del platino (con 80 % recibiendo carboplatino). Con un seguimiento medio de 42 meses, comparando el uso de un régimen sin paclitaxel, el tratamiento con paclitaxel más un platino resultó en beneficios significativos en supervivencia global, supervivencia mediana, mayor toxicidad neurológica y menor mielosupresión.

Carboplatino (ABC 4) más gemcitabina

(1 000 mg/m² días 1 y 8) IV cada tres semanas ⁽¹⁰⁾.

El estudio del *Gynecologic Cancer Intergroup* (GCIG) asignó aleatoriamente a pacientes a recibir carboplatino como agente único o carboplatino más gemcitabina. La combinación produjo una tasa de respuesta global mayor, aumento en la supervivencia libre de progresión, sin beneficios en la supervivencia global, mayor toxicidad hematológica e incremento en el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF).

Carboplatino (ABC 5) y doxorubicina liposomal pegilada (PLD) 30 mg/m² IV cada 4 semanas ⁽¹¹⁻¹³⁾. El estudio CALYPSO se diseñó para mostrar que carboplatino más PLD no era inferior a carboplatino-paclitaxel. La combinación que PLD mostró aumento significativo en la supervivencia libre de progresión, menos neutropenia pero mayor tasa de trombocitopenia, mayores episodios de náuseas, vómitos, síndrome mano-pie y mucositis pero menor neuropatía y mialgias/artralgias. La supervivencia global fue equivalente.

Las altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante autólogo de células madres y el uso de quimioterapia intraperitoneal en estos casos ha sido evaluado, pero no existen evidencias que sea superior a la quimioterapia IV estándar en cuanto a supervivencia global.

Los datos disponibles avalan la superioridad de las combinaciones que incluyan un derivado del platino, comparado con un platino como agente único. Cuando no se puedan administrar estos agentes en pacientes con una enfermedad platino sensible debido a hipersensibilidad y/o comorbilidades, se pueden usar agentes únicos. Algunos estudios han usado dupletas sin platinos, pero no existen evidencias contundentes de una superioridad sobre los agentes únicos ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Algunas alternativas son:

Trabectedina más PLD. El estudio OVA-301 asignó de forma aleatoria pacientes a PLD (50 mg/m² cada 4 semanas) o PLD (30 mg/m² más trabectedina (1,1 mg/m² en tres horas) ⁽¹⁵⁾.

Comparado con PLD, la combinación resultó en reducción del riesgo de progresión, aumento en la tasa de respuesta sin diferencias en la supervivencia global en pacientes platino-sensibles ^(14,17).

Bevacizumab: existen múltiples estudios fase II, pero que no se limitan a pacientes sensibles a cisplatino. El estudio fase III OCEANS, 484 mujeres con enfermedad platino sensible se asignaron aleatoriamente a carboplatino (ABC 4 día 1) y gemcitabina (1 000 mg/m² en días 1 y 8) en ciclos cada 21 días, con o sin bevacizumab (15 mg/kg en día 1 concurrente con quimioterapia en 10 ciclos máximo, seguido de bevacizumab hasta progresión o toxicidad ⁽¹⁸⁾). Bevacizumab con quimioterapia aumentó la supervivencia libre de progresión, la tasa de respuesta pero con una alta tasa de abandono por eventos adversos y con una supervivencia global similar. Todavía no está claro el rol de bevacizumab en esta situación, y se recomienda su uso en ensayos clínicos estructurados.

TERAPIA CON AGENTES ÚNICOS

Como se mencionó anteriormente, muchas mujeres no son candidatas a platino o dupletas sin platinos. Deben entonces recibir un agente único, dentro de los cuales los más activos son:

Etopósido

Un estudio del *Gynecologic Oncology Group* (GOG) con 82 pacientes tratadas con etopósido (50 mg/m² oral por 21 días en ciclos de 28 días), en pacientes platino-sensibles, la tasa de respuesta fue 34 % ⁽¹⁹⁾. La toxicidad predominante fue hematológica y 2 % de leucemia secundaria.

Topotecan

En un estudio fase III, los pacientes se asignaron aleatoriamente a doxorubicina liposomal pegilada (PLD) o topotecan (1,5 mg/m²/día por 5 días cada 21 días) ⁽²⁰⁾. Entre los pacientes platino-sensibles, los que recibieron topotecan la tasa de respuesta global fue de 29 %. Un régimen alternativo ha sido 4 mg/m² semanal.

La tasa de toxicidad hematológica fue elevada.

PLD

En el estudio mencionado anteriormente de PLD (50 mg/m² cada 28 días) comparado con topotecan, la tasa de respuesta fue de 28 %. Si bien la dosis aprobada por la FDA es de 50 mg/m², muchos ensayos clínicos prefieren usar 40 mg/m².

Gemcitabina

El tratamiento con gemcitabina produce respuestas globales de 29 %. La neutropenia es común con este agente ⁽²¹⁾.

Paclitaxel en nanopartículas con albúmina (nAb paclitaxel)

Esta droga relativamente nueva a dosis de 260 mg/m² en el día 1 cada tres semanas o 100 mg/m² días 1, 8, 15 en ciclos de cada 28 días fue evaluada resultando en respuestas globales de 64 % ^(22,23). Los eventos tóxicos más frecuente fueron neutropenia y neuropatía.

Trabectedina

Ha demostrado su actividad en mujeres que recaen con enfermedad platino-sensible. Dos estudios, el primero *Multi-Institutional European Study* reportó una tasa de respuesta de 43 % (solo 7 % en platino resistentes) ⁽²⁴⁾ y otro estudio también en platino-sensibles con 29 % de respuesta ⁽²⁵⁾.

Hormonoterapia

La actividad del tamoxifeno se demostró en el estudio GOG 198 (20 mg BID diarios) o talidomida (100 mg diarios con escalamiento semanal hasta 400 mg), tamoxifeno logró una supervivencia libre de progresión de 3 meses y una supervivencia global mediana de 33 meses ⁽²⁶⁾. Talidomida resultó en 4,5 y 24 meses de supervivencia libre de progresión y global, respectivamente ⁽²⁵⁾.

En otro estudio en pacientes con tumores receptores estrógenos positivos, 11 de 42 pacientes (26 %) tratadas con letrozole (2,5 mg diarios) presentaron una supervivencia libre de progresión mayor a seis meses ⁽²⁷⁾.

Otros agentes en estudio

Olaparib ha mejorado la supervivencia libre de progresión comparado con placebo.

Iniparib es un inhibidor irreversible de la poly ADP-ribose phosphorylase (PARP).

Igualmente, hay un interés creciente por la quimioterapia intraperitoneal en pacientes que se ha logrado una segunda citorreducción exitosa. Aún faltan estudios fase III que defina su rol.

RECIDIVA RESISTENTE O REFRACTARIA A PLATINO

Existen varios agentes activos en pacientes con carcinomas de ovario resistentes a platino, sin poder determinar la mejor opción para cada paciente. En pacientes que no recibieron taxanos previamente, se recomienda el uso de paclitaxel, porque varios estudios han demostrado que este es uno de los agentes más activos con respuestas que oscilan entre 13 % a 50 % ⁽²⁸⁻³¹⁾.

Para aquellas pacientes que ya recibieron combinaciones de platino y taxanos, la doxorubicina liposomada pegilada es la primera opción en muchos centros, dadas algunas características de este fármaco la administración cada 4 semanas se relaciona con una baja ocurrencia de mielosupresión y alopecia, por lo que es recomendable en pacientes resistentes a cisplatino como primera opción. Hay otros agentes disponibles, con similar eficacia, como el topotecan, pero con perfiles de toxicidad diferentes, y la elección depende en la experiencia del equipo tratante, la terapia previa y la toxicidad ⁽³²⁾.

Diversos estudios evalúan estos fármacos Doxorrubicina liposomada pegilada (PLD)

En uno de los estudios más grandes en esta situación se utilizó PLD (50 mg/m² cada 4 semanas) comparándola con topotecan (1,5 mg/

m² diario por cinco días cada tres semanas) en mujeres con recaídas después de un régimen que incluyera platino (237 mujeres) de las cuales 117 eran platino-refractarias^(33,34). Comparado con topotecan, el tratamiento con PLD resultó en una tasa de respuesta global, tiempo para progresión de enfermedad y supervivencia global similares; con menos mielotoxicidad, incluyendo neutropenia y trombocitopenia similar, pero con mayor incidencia de estomatitis y síndrome mano-pie.

Paclitaxel

Administrado a dosis de 80 mg/m² semanal por tres semanas seguido de una semana de descanso, alcanzó 21 % de respuesta y enfermedad estable en el 46 % de los casos. La mayor toxicidad fue la neuropatía, la cual alcanzó grado 3 en 4 % de las pacientes⁽³⁵⁾.

Docetaxel

A dosis de 75 a 100 mg/m² cada 21 días fue evaluado en 32 mujeres, con una tasa de respuesta de 23 % y enfermedad estable en 28 %. La toxicidad hematológica fue severa, con trombocitopenia grado 4 en el 50 % de los casos, neutropenia febril en 33 %, fatiga, náuseas, vómitos y diarrea⁽³⁶⁾.

Paclitaxel unido a nanopartículas de albúmina (nAb paclitaxel)

Con dosis de 100 mg/m² semanal, por tres semanas y una semana de descanso, fue administrado a 51 mujeres en un estudio del *Gynecologic Oncology Group* (GOG)⁽²³⁾. La respuesta global fue de 23 % con enfermedad estable en 36 %. Se registró neutropenia moderada grado 3, la cual se presentó en 12 % de las mujeres con neuropatía grado 2/3. No se presentaron otras toxicidades graves.

Etopósido

Por vía oral a 50 mg/m² diario por 21 días cada 28 días, alcanzó 27 % de respuesta global, con toxicidad hematológica seria (neutropenia grado 3/4 en 45 % de las pacientes). Hubo dos decesos relacionados con el tratamiento.

Topotecan

The North Eastern German Society of Gynecologic Oncology realizaron un estudio de diseño aleatorio con 194 mujeres con enfermedad resistente a platino quienes recibieron topotecan por 5 días continuos cada 21 días a 1,25 mg/m² o topotecan semanal a 4 mg/m², en los días 1, 8, y 15 de un ciclo de 28 días⁽³⁷⁾. El régimen de cinco días continuos produjo mayor respuesta, enfermedad estable similar, sin diferencias en supervivencia global y libre de progresión. El régimen semanal redujo en 62 % la aparición de neutropenia severa.

Gemcitabina

Administrada a 1 000 mg/m² en días 1 y 8 cada 21 días, fue comparado directamente con PLD (50 mg/m² día 1 cada 28 días) en un estudio de diseño aleatorio, logrando la gemcitabina una respuesta global similar (9 % vs. 11 %), con una alta proporción de enfermedad estable y supervivencia libre progresión y global similares. Los eventos tóxicos incluyeron fatiga severa, náuseas, vómitos y neutropenia (38 %)⁽³⁸⁾.

Otras alternativas

Vinorelbine a dosis de 30 mg/m² en día 1 y 8 cada 21 días. La ifosfamida a 1,0 o 1,2 mg/m² por 5 días cada 28 días ha reportado una tasa de respuesta variable en diferentes estudios, con una sustancial toxicidad hematológica. El pemetrexed a 900 mg/m² cada 21 días) en un estudio del GOG⁽³⁹⁾ reportó respuestas globales de 21 % con enfermedad estable en 35 %. En cuanto a la toxicidad grado 3/4 incluyó: neutropenia (42 %) y deterioro constitucional (15 %).

Terapia de combinación

Aunque existen medicamentos activos en estas pacientes, es preferible usar diferentes agentes de manera secuencial que combinaciones, porque las combinaciones suman las toxicidades de los agentes usados, sin una clara ventaja en supervivencia global. Algunos ejemplos son:

Paclitaxel semanal 80 mg/m²/semana) solo, en combinación con carboplatino (ABC 5)

o en combinación con topotecan (3 mg/m²/semana) presentaron neutropenia febril, tasas de respuesta y supervivencia libre de progresión sin diferencias significativas⁽⁴⁰⁾.

Cisplatino y gemcitabina: en un estudio fase II del GOG la tasa de respuesta fue 16 %, registrándose neutropenia grado 3/4 en 67 % de los pacientes y toxicidad gastrointestinal de 12 %⁽⁴¹⁾.

Terapia endocrina

Para mujeres con progresión radiológica y con escasos o ningún síntoma, la terapia endocrina puede ser una opción:

Tamoxifen: 623 mujeres participaron en 14 estudios⁽⁴²⁾. En el 10 % de las mujeres alcanzaron respuesta objetiva y enfermedad estable en 32 %.

Letrozole: en un estudio fase II con letrozole en 42 mujeres con receptores de estrógeno positivos, en recurrencia basada en elevación del CA125, se logró respuesta con disminución de este marcador en el 17 % de las pacientes estudiadas⁽⁴³⁾. La respuesta radiológica global alcanzó 9 %.

Fulvestrant: en un estudio fase II con fulvestrant (500 mg IM en día 1 y luego 250 mg días 15, 29 y después cada 28 días), a pesar que no se observó respuestas objetivas, se registró enfermedad estable en el 50 % y una normalización del CA125⁽⁴⁴⁾. La mediana en la cual se registró la progresión fue de 60 días.

TERAPIA BIOLÓGICA

El agente biológico mejor estudiado en carcinoma de ovario platino resistente es el bevacizumab⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. Resultados preliminares de estudios fase III parecen mostrar que este agente es una opción razonable. En el estudio AURELIA, pacientes con carcinoma de ovario platino-resistente (definido como progresión ≤ 6 meses después de ≥ 4 ciclos de quimioterapia basada en cisplatino), fueron asignadas aleatoriamente a quimioterapia con o sin bevacizumab (15 mg/kg cada tres semanas)⁽⁴⁷⁾. Los esquemas de

quimioterapia fueron los siguientes:

- Paclitaxel 80 mg/m² día 1, 8, 15 y 22 cada 4 semanas (n=115).
- Topotecan 4 mg/m² días 1, 8 y 15 cada 4 semanas (o 1,25 mg/m² en día 1 al 5 cada tres semanas (n=120).
- PLD 40 mg/m² día 1 cada 4 semanas (n=126).

La adición de bevacizumab a la quimioterapia mejoró de manera significativa la tasa de respuesta global, redujo el riesgo de progresión de enfermedad, pero incrementó la tasa de eventos adversos grado 2 o mayor, con hipertensión (20 % vs. 7 %) y proteinuria (0,6 % vs. 11 %). Cuatro pacientes (2,2 %) presentaron perforación gastrointestinal. El análisis por subgrupo de quimioterapia presentado en ESMO 2012, confirma las ventajas en los parámetros mencionados cuando se compara con cada uno de los regímenes con o sin bevacizumab. Falta por conocer el real impacto de bevacizumab en la supervivencia global.

IMPACTO DE TERAPIAS EN LÍNEAS MÁS TARDÍAS

Aquellas pacientes que recaen posteriores a una primera línea, continúan obteniendo beneficios al recibir tratamiento. En un análisis de 1 620 pacientes, quienes habían participado en estudios de primeras líneas, obtenían un incremento significativo de la supervivencia global recibiendo tratamientos adicionales, en supervivencias medianas en segunda línea (14 meses vs. 4 meses HR 0,38, 95 % CI 0,32-0,46), tercera línea (11 meses vs. 3 meses, HR 0,35, 95 % CI 0,28-0,45) y cuarta línea (8 meses vs. 3 meses, HR 0,53, 95 % CI 0,37-0,74)^(48,49).

REFERENCIAS

1. Rustin GJ, van der Burg ME, Griffin CL, Guthrie D, Lamont A, Jayson GC, et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (MRC OV05/EORTC 55955): A randomized trial. *Lancet*.

- 2010;376(9747):1155-1163.
2. Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol*. 1991;9:389-393.
 3. Zanaboni F, Scarfone G, Presti M, Maggi R, Borello C, Bolis G. Salvage chemotherapy for ovarian cancer recurrence: Weekly cisplatin in combination with epirubicin or etoposide. *Gynecol Oncol*. 1991;43(1):24-28.
 4. Ferrandina G, Ludovisi M, De Vincenzo R, Salutati V, Lorusso D, Colangelo M, et al. Docetaxel and oxaliplatin in the second-line treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: A phase II study. *Ann Oncol*. 2007;18(8):1348-1353.
 5. van der Burg ME, Hoff AM, van Lent M, Rodenburg CJ, van Putten WL, Stoter G. Carboplatin and cyclophosphamide salvage therapy for ovarian cancer patients relapsing after cisplatin combination chemotherapy. *Eur J Cancer*. 1991;27(3):248-250.
 6. Weiss G, Green S, Alberts DS, Thigpen JT, Hines HE, Hanson K, et al. Second-line treatment of advanced measurable ovarian cancer with iproplatin: A Southwest Oncology Group Study. *Eur J Cancer*. 1991;27(2):135-138.
 7. Rose PG, Fusco N, Fluellen L, Rodriguez M. Second-line therapy with paclitaxel and carboplatin for recurrent disease following first-line therapy with paclitaxel and platinum in ovarian or peritoneal carcinoma. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1494-1497.
 8. Hoekstra AV, Hurteau JA, Kirschner CV, Rodriguez GC. The combination of monthly carboplatin and weekly paclitaxel is highly active for the treatment of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2009;115(3):377-381.
 9. Bolis G, Scarfone G, Giardina G, Villa A, Mangili G, Melpignano M, et al. Carboplatin alone vs. carboplatin plus epidoxorubicin as second-line therapy for cisplatin- or carboplatin-sensitive ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2001;81(1):3-9.
 10. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: An intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol*. 2006;24(29):4699-4707.
 11. Markman M, Moon J, Wilczynski S, Lopez AM, Rowland KM Jr, Michelin DP, et al. Single agent carboplatin versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer: Final survival results of a SWOG (S0200) phase 3 randomized trial. *Gynecol Oncol*. 2010;116(3):323-325.
 12. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, Gebiski V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3323-3329.
 13. Joly F, Ray-Coquard I, Fabbro M, Donoghoe M, Boman K, Sugimoto A, et al. Decreased hypersensitivity reactions with carboplatin-pegylated liposomal doxorubicin compared to carboplatin-paclitaxel combination: Analysis from the GCIIG CALYPSO relapsing ovarian cancer trial. *Gynecol Oncol*. 2011;122(2):226-232.
 14. Joly F, Petit T, Pautier P, Guardiola E, Mayer F, Chevalier-Place A, et al. Weekly combination of topotecan and gemcitabine in early recurrent ovarian cancer patients: A French multicenter phase II study. *Gynecol Oncol*. 2009;115(3):382-388.
 15. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3107-3114.
 16. Xenidis N, Neanidis K, Amarantidis K, Dimopoulos P, Chamalidou E, Pitsiava D, et al. Biweekly vinorelbine and gemcitabine as second-line and beyond treatment in ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;67(1):69-73.
 17. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, Kong B, Roy M, Chan S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: Outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol*. 2011;22(1):39-48.
 18. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2039-2045.
 19. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):405-410.
 20. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian

- carcinoma: A randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol.* 2001;19(14):3312-3322.
21. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, Pignata S, Breda E, Savarese A, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(6):890-896.
 22. Teneriello MG, Tseng PC, Crozier M, Encarnacion C, Hancock K, Messing MJ, et al. Phase II evaluation of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in platinum-sensitive patients with recurrent ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(9):1426-1431.
 23. Coleman RL, Brady WE, McMeekin DS, Rose PG, Soper JT, Lentz SS, et al. A phase II evaluation of nanoparticle, albumin-bound (nab) paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2011;122(1):111-115.
 24. Sessa C, De Braud F, Perotti A, Bauer J, Curigliano G, Noberasco C, et al. Trabectedin for women with ovarian carcinoma after treatment with platinum and taxanes fails. *J Clin Oncol.* 2005;23(9):1867-1874.
 25. Krasner CN, McMeekin DS, Chan S, Braly PS, Renshaw FG, Kaye S, et al. A Phase II study of trabectedin single agent in patients with recurrent ovarian cancer previously treated with platinum-based regimens. *Br J Cancer.* 2007;97(12):1618-1624.
 26. Hurteau JA, Brady MF, Darcy KM, McGuire WP, Edmonds P, Pearl ML, et al. Randomized phase III trial of tamoxifen versus thalidomide in women with biochemical-recurrent-only epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal carcinoma after a complete response to first-line platinum/taxane chemotherapy with an evaluation of serum vascular endothelial growth factor (VEGF): A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2010;119(3):444-4450.
 27. Smyth JF, Gourley C, Walker G, MacKean MJ, Stevenson A, Williams AR, et al. Antiestrogen therapy is active in selected ovarian cancer cases: The use of letrozole in estrogen receptor-positive patients. *Clin Cancer Res.* 2007;13(12):3617-3622.
 28. Seewaldt VL, Greer BE, Cain JM, Figge DC, Tamimi HK, Brown WS, et al. Paclitaxel (Taxol) treatment for refractory ovarian cancer: Phase II clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170(6):1666-1670.
 29. Gore ME, Levy V, Rustin G, Perren T, Calvert AH, Earl H, et al. Paclitaxel (Taxol) in relapsed and refractory ovarian cancer: the UK and Eire experience. *Br J Cancer.* 1995;72(4):1016-1019.
 30. Bruzzone M, Catsafados E, Miglietta L, Amoroso D, Pedulla F, Giannesi PG, et al. Salvage chemotherapy with paclitaxel in platinum-resistant advanced ovarian cancer patients. *Oncology.* 1996;53(5):349-353.
 31. Ezcurdia L, Jovtis SL, Mickiewicz E, Temperley G, Rondinón M, Blajman C, et al. Paclitaxel in platinum-resistant ovarian cancer patients. Argentine Multicenter Taxol Group. *Semin Oncol.* 1997;24(5 Suppl 15):S15-53.
 32. Peng LH, Chen XY, Wu TX. Topotecan for ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD005589.
 33. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: A randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol.* 2001;19(14):3312-3322.
 34. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W, Doxil Study 30-49 Investigators. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;95(1):1-8.
 35. Gynecologic Oncology Group, Markman M, Blessing J, Rubin SC, Connor J, Hanjani P, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2006;101(3):436-440.
 36. Verschraegen CF, Sittisomwong T, Kudelka AP, Guedes Ed, Steger M, Nelson-Taylor T, et al. Docetaxel for patients with paclitaxel-resistant Müllerian carcinoma. *J Clin Oncol.* 2000;18(14):2733-2739.
 37. Coleman RL, Brady WE, McMeekin DS, Rose PG, Soper JT, Lentz SS, et al. A phase II evaluation of nanoparticle, albumin-bound (nab) paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2011;122(1):111-115.
 38. Sehoul J, Stengel D, Harter P, Kurzeder C, Belau A, Bogenrieder T, et al. Topotecan weekly vs., conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: A randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2011;29(2):242-248.

39. Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(19):2811-2818.
40. Miller DS, Blessing JA, Krasner CN, Mannel RS, Hanjani P, Pearl ML, et al. Phase II evaluation of pemetrexed in the treatment of recurrent or persistent platinum-resistant ovarian or primary peritoneal carcinoma: A study of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2009;27(16):2686-2691.
41. Lortholary A, Largillier R, Weber B, Gladiéff L, Alexandre J, Durando X, et al. Weekly paclitaxel as a single agent or in combination with carboplatin or weekly topotecan in patients with resistant ovarian cancer: The CARTAXHY randomized phase II trial from Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens (GINECO). *Ann Oncol.* 2012;23(2):346-352.
42. Pectasides D, Pectasides E, Papaxoinis G, Psyrri A, Pliarchopoulou K, Koumariou A, et al. Carboplatin/gemcitabine alternating with carboplatin/pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin/cyclophosphamide in platinum-refractory/resistant paclitaxel-pretreated ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2010;118(1):52-57.
43. Williams CJ. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD001034.
44. Smyth JF, Gourley C, Walker G, MacKean MJ, Stevenson A, Williams AR, et al. Antiestrogen therapy is active in selected ovarian cancer cases: The use of letrozole in estrogen receptor-positive patients. *Clin Cancer Res.* 2007;13(12):3617-3622.
45. Argenta PA, Thomas SG, Judson PL, Downs LS Jr, Geller MA, Carson LF, et al. A phase II study of fulvestrant in the treatment of multiply-recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2009;113(2):205-209.
46. Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, Hambleton J, Dupont J, Mackey H, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(33):5180-5186.
47. McGonigle KF, Muntz HG, Vuky J, Paley PJ, Veljovich DS, Greer BE, et al. Combined weekly topotecan and biweekly bevacizumab in women with platinum-resistant ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer: Results of a phase 2 study. *Cancer.* 2011;117(16):3731-3740.
48. Pujane-Lauraine E, Hilpert F, Weber B. AURELIA:

A randomized phase III trial evaluating bevacizumab plus chemotherapy for platinum resistant recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2011;(Suppl 30): abstr LBA5002.

49. Hankaer LC, Loibl S, Burchardi N, Pfisterer J, Meier W, Pujade-Lauraine E, et al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/platinum-based therapy. *Ann Oncol.* 2012;23:2605-2612.

CUIDADOS PALIATIVOS EN EL TRATAMIENTO DE LA PROGRESIÓN Y RECAÍDA

El cuidado paliativo constituye un método de atención el cual mejora la calidad de vida de paciente y familia que se enfrentan a enfermedades crónicas, avanzadas e incurables, mediante la prevención y el alivio del sufrimiento por medio de la identificación temprana e impecable evaluación y tratamiento del dolor y otros problemas físicos, psicológicos y espirituales⁽¹⁾.

La intervención debe realizarse desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el momento de la muerte, según las necesidades de atención y no el pronóstico de vida⁽¹⁾.

Los síntomas en etapas tempranas del cáncer de ovario son insidiosos e inespecíficos pero ya en etapas avanzadas de la enfermedad se relacionan con la extensión de la enfermedad fuera de la pelvis. La evaluación cuidadosa de los síntomas, requiere habilidad, tiempo y escucha activa por parte del médico⁽²⁾.

Los principales síntomas que se observan son: dolor abdominal, constipación y/o obstrucción intestinal, anorexia-caquexia, edema, compresión pélvica, ascitis, derrame pleural, mareos/vértigo⁽³⁾.

DOLOR

El 85 % de las mujeres con cáncer de ovario experimentan dolor de tipo visceral, lumbo

sacro difuso, sacro-coccígeos con irradiación a miembros inferiores y dolores referidos, desafortunadamente no es tratado efectivamente. Es importante conocer etiología, localización, características e intensidad de la sensación dolorosa, además de las variaciones por dolor incidental o irruptivo. Se deben utilizar las diferentes escalas para la valoración del dolor y aspectos relacionados, como son: Escala Visual Análoga, Cuestionario DN4, LANSS, entre otras.

Los analgésicos son la piedra angular para el manejo adecuado del dolor, sin embargo, el enfoque debe ser multimodal (intervención psicológica, medicina física y rehabilitación, técnicas invasivas, radioterapia paliativa). De acuerdo a la intensidad del dolor y tipo de dolor (somático, neuropático), el tratamiento incluye: anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), analgésicos no opioides (paracetamol, metamizol), opioides débiles y potentes y medicamentos adyuvantes (neuromoduladores, esteroides, bifosfonatos, antidepresivos). Cuando el dolor es tipo cólico se pueden utilizar agentes anticolinérgicos como hioscina⁽²⁾.

La Organización Mundial de la Salud recomienda además de utilizar la escalera analgésica, que los analgésicos deben ser dados por horario, además de mantener dosis adicionales en caso de crisis dolorosa (rescate), la cual debe ser entre el 10 % al 16 % de la dosis total diaria de 24 h, se recomienda mantener vía oral o transdérmica⁽²⁾.

FATIGA

Es un síndrome multidimensional, generalmente de múltiple etiología. Es la disminución de la capacidad física y psicológica del paciente. Siendo uno de los más comunes y estresantes que presentan los pacientes con síntomas ginecológicos.

El tratamiento requiere de un equipo interdisciplinario. El manejo farmacológico puede incluir el uso de esteroide, metilfenidato y L-Carnitina, celecoxib. En cuanto al abordaje no

farmacológico, es importante educar al paciente e incluirlo en un programa de actividad física y terapia ocupacional. En casos seleccionados, habrá cabida para la intervención psicosocial, nutrición e hidratación⁽²⁾.

ANOREXIA-CAQUEXIA

Es un síndrome metabólico complejo, con una pérdida importante de masa corporal. Puede ocurrir en el 80 % de los pacientes con cáncer avanzado. Está causada por citoquinas del huésped y productos del tumor. Está asociado a la anorexia, la astenia, cambios en la imagen corporal y al deterioro importante de la calidad de vida.

El manejo de este síndrome, debe considerar la atención de síntomas como náusea crónica, constipación, saciedad temprana, alteraciones del gusto, disnea y depresión, lo que puede resultar en una mejoría significativa. Es importante la nutrición con alto contenido energético, pequeñas cantidades, servidas de manera atractiva.

La terapia farmacológica incluye el uso de acetato de megestrol, medroxiprogesterona y corticosteroides. Otros medicamentos que han sido objeto de estudios, son dronabidol, talidomida, hormona de crecimiento, omega 3, melatonina, beta antagonista y mirtazapina.

El soporte nutricional enteral o parenteral es importante considerar en casos seleccionados, sin embargo, hay poca evidencia⁽²⁾.

NÁUSEAS, VÓMITOS, CONSTIPACIÓN

La náusea es secundaria a multiplicidad de causas, pudiendo estar acompañada de otros síntomas como, dolor, insomnio, anorexia, fatiga, ansiedad, y depresión. Por lo que es importante tratar estos síntomas al mismo tiempo para contribuir a mejorar el distrés del paciente y su familia.

La escogencia del agente antiemético depende del mecanismo de producción y de los receptores envueltos. Entre los medicamentos

más comúnmente usados se encuentran, la metoclopramida, dexametasona, haloperidol, ondasetron, metil-bromuro de hioscina y más recientemente la olanzapina ⁽²⁾.

Los pacientes con cáncer de ovario avanzado tienen alto riesgo de presentar constipación severa. Para evaluar este síntoma, es importante conocer la historia de los hábitos intestinales del paciente.

La impactación baja debe ser verificada con el examen rectal y la impactación alta, la radiología simple es útil y ayuda a evaluar la posibilidad de íleo u obstrucción intestinal.

El tratamiento puede requerir desimpactación manual, administración de laxantes (de volumen, osmóticos (lactulosa), catárticos, lubricantes) y enemas rectales, si las condiciones de la paciente lo permiten adecuada hidratación y actividad moderada. En caso de constipación inducida por opioides, además de realizar rotación de opioides a fentanil transdérmica o metadona se puede utilizar metilnatrexona ⁽²⁾.

OBSTRUCCIÓN INTESTINAL MALIGNA

Se estima que entre el 20 % al 50 % de pacientes con cáncer de ovario presentan síntomas de obstrucción intestinal y es la causa de muerte más común.

Los pacientes con obstrucción intestinal presentan deterioro progresivo de los síntomas, tales como, híper-peristaltismo, náuseas y vómitos, dolor abdominal, distensión abdominal, pudiendo prolongarse y ser más frecuentes al estar cerca de obstrucción completa. Se debe evaluar cuidadosamente el paciente para detectar la presencia de una emergencia quirúrgica. La radiología y la tomografía son útiles para determinar si la resolución es quirúrgica o médica.

Las opciones terapéuticas van desde la cirugía hasta el tratamiento paliativo sintomático polimodal, dirigido a controlar dolor, náuseas, vómitos, a través de analgesia con opioides potentes, anti-eméticos, anti-secretorios,

glucocorticoides e hidratación endovenosa. Algunos autores consideran que el fentanilo en infusión continua IV, SC o mediante dispositivos transdérmicos podría ser el opioide potente de primera elección en esta complicación, dada la menor anuencia en la motilidad intestinal ⁽⁴⁾.

El antiemético de primera elección es el haloperidol, dado que el efecto pro-cinético de la metoclopramida puede aumentar de forma paradójica el dolor y las náuseas, los antagonistas de los receptores 5HT₃ (ondansetrón o granisetron) pueden ser una alternativa en aquellos enfermos con una respuesta inadecuada a los tratamientos antieméticos previos ⁽⁵⁾.

El uso de glucocorticoides es recomendable debido a su efecto antiemético y de reducción del edema intestinal que puede facilitar la resolución espontánea del cuadro oclusivo ⁽⁶⁾.

El octreótide, análogo de la somatostatina, (dosis entre 0,1 mg- 0,6 mg/día) ofrece un efecto anti-secretor más específico y prolongado, inhibe la secreción de péptido intestinal vasoactivo comprende: reducción de la retención hidroelectrolítica en la luz intestinal, aumento de la absorción de agua, reducción de las secreciones gástricas, reducción de la motilidad intestinal, disminución del flujo biliar, incremento de la producción de moco intestinal, la reducción de la híper-vascularización esplacnica y reducción del edema parietal ^(7,8).

ASCITIS

La ascitis es un síntoma molesto que afecta severamente la calidad de vida de los pacientes y que los lleva al uso de la emergencia en varias oportunidades además que ocasiona distensión abdominal, dolor, anorexia, disconfort, náuseas, constipación y disnea.

La paracentesis es un método efectivo y eficaz que proporciona alivio sintomático por corto tiempo, sin embargo, no hay consenso sobre los beneficios del uso repetitivo de la paracentesis, porque el riesgo de hemorragia e infección

aumenta con el número de extracciones, el uso de re-hidratación intravenosa o del soporte nutricional, así como el uso de diuréticos, que está demostrado su beneficio en ascitis de origen cirrótico, pero no en ascitis de origen ginecológico, en la que su uso aumenta el riesgo de retención de sodio y trombo-embolismos ⁽⁹⁾.

No es posible efectuar recomendaciones basadas en la evidencia porque no se encontraron estudios que evalúen las intervenciones en cuanto al manejo de los drenajes por ascitis maligna en atención a pacientes con cáncer ginecológico avanzado o recurrente ⁽¹⁰⁾.

LINFEDEMA

La causa puede ser producida por el tumor: obstrucción venosa/ linfática, trombosis venosa profunda o hipoproteinemia.

La sintomatología es dolor, hinchazón, debilidad muscular, disminución del movimiento, dificultad para las actividades de vida diaria

El tratamiento es descompresión gradual por drenaje linfático manual y ejercicios, elevación de las extremidades, cuidados de la piel y administración de diuréticos ⁽¹¹⁾.

DIARREA

Ocurre frecuentemente en los casos de impactación fecal, otras causas son debidas a enterocolitis, irradiación abdominal o por invasión tumoral. El tratamiento dependerá de la causa; infecciosa se indicará antibiótico-terapia, los antidiarreicos (loperamida), se utilizará en caso de diarrea inespecífica. De presentarse tenesmo puede ser necesario adicionar esteroides ⁽²⁾.

DISNEA

A menudo es de etiología multifactorial. El derrame pleural maligno es una complicación frecuente, el drenaje intermitente disminuye la sintomatología. En la actualidad se plantea

la posibilidad de la colocación de catéter para drenaje continuo. La paciente, debido a la respiración corta generalmente presenta ansiedad. Se recomienda el uso de morfina 2,5 mg a 5 mg cada 4 h y benzodiazepinas (lorazepan 0,5 mg sublingual). En la fase final de la vida se puede utilizar midazolam en infusión continua y anticolinérgicos para reducir secreciones bronquiales ⁽²⁾.

ASPECTOS PSICOSOCIALES

La alteración de la función física, el dolor, la fatiga, trastornos del sueño y las náuseas se identifican como los factores que contribuyen a los problemas psicológicos y psicosociales.

La ansiedad, depresión, alteración de la sexualidad y la disminución de la autoestima juegan un papel importante en la reducción de la calidad de vida

El apoyo psicosocial dependerá de las necesidades de cada paciente y el soporte psicológico y social que tenga, por lo que la terapia es individualizada ⁽¹¹⁾.

REFERENCIAS

1. Bonilla P. Aspectos generales de los cuidados paliativos En: Bonilla P, Hidalgo M, Kamel C, editores. Manual de cuidados paliativos para el primer nivel de atención. Caracas: Intenso Offset Litografía y Tipografía CA; 2012.p.19-24.
2. Rezk Y, Timmins Pf 3d, Smith H. Review article: Palliative care in gynecologic oncology. Amn J Host Palliat Care. 2011;28(5):356-374.
3. Aeckerle S, Moor M, Lothar P, Gencer D, Hofheinz R, Hofman W, et al. Characteristics, treatment and prognostic factors patients with gynecological malignancies treated in a palliative care unit at a University Hospital. Onkologie. 2013;36(11):642-648.
4. Tuca A, Gómez Batiste X, Martínez E. Obstrucción intestinal maligna. Medicina Clínica (BVar). 2010;135(8):375-381.
5. Tuca A, Roca R, Sala C, Porta J, Serrano G, Gonzalez-Barboteo J, et al. Efficacy of granisetron

in the antiemetic control of non-surgical intestinal obstruction in advanced cancer: A phase II clinical trial. *J Pain Symptom Manage.* 2009;37(2):259-270.

6. Laval G, Girardier J, Lassauumiere JM, Leduc B, Haond C, Schaerer R. The use of steroids in the management of inoperable intestinal obstruction in terminal cancer patients: Do they remove the obstruction? *Palliat Med.* 2000;14(1):3-10.
7. Ripamonti C, Easson AM, Gerdes H. Management of malignant bowel obstruction. *Eur J Cancer.* 2008;44(8):1105-1115.
8. Arvieux C, Laval G, Stefani L, Villard ML, Mestrallet JP, Cardin N. Protocol for the treatment of malignant inoperable bowel obstruction: A prospective study of 80 cases at Grenoble University Hospital Center. *J Pain Symptom Manage.* 2006;31(6):502-512.
9. Keen A, Fitzgerald D, Bryant A, Dickinson HO. Management of drainage for malignant ascites in gynecological cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;20(1):CD007794.
10. Mishra K Gynecological malignancies from palliative care perspective. *Indian J Palliate Care.* 2011;20;S45-51.
11. Fitch M. Psychosocial management of patients with recurrent ovarian cancer: Treating the whole patient to improve quality of live. *Semin Oncol Nurs.* 2003;19(3)1:40-53.

PRINCIPALES EVENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES

1. 7ª Conferencia Interamericana de Cáncer de Mama. Del 16 de julio al 19 de julio 2014. Cancún, México. Mayor información: <http://iabcc.org/About-IABCC.html>.
2. 7ª International Symposium on focal therapy and imaging in prostate & kidney cancer. Del 21 de agosto al 23 de agosto 2014. Pasadena, Los Ángeles. EE.UU. Mayor información: <http://www.congresos-medicos.com/congreso/7th-international-symposium-on-focal-therapy-and-imaging-in-prostate-kidney-cancer-3586>
3. XIV Congreso de la Sociedad Española de Radiocirugía. Del 10 de septiembre al 12 de septiembre de 2014, Pontevedra, España. Mayor información: <http://www.alatro.org/>.
4. XVI Congreso Venezolano de Oncología. Del 07 de octubre al 10 de octubre de 2014. Hotel Eurobuilding & Suites. Caracas, Venezuela. Mayor información: svoncologia@gmail.com. Tel: +58212-9798635. www.oncologia.org.ve.
5. 18º SIS Congreso Mundial en Salud Mamaria. Del 16 de octubre al 19 de octubre de 2014. Orlando, Florida, EE.UU. Mayor información: <http://www2.kenes.com/sis/pages/home.aspx>
6. 15º Reunión Bienal de la Sociedad Internacional de Cáncer Ginecológico (IGCS 2014). Del 08 de noviembre al 11 de noviembre de 2014. Melbourne, Australia. Mayor información: http://www.slacom.org/calendario_detalle.php?subseccion=actuales&evento=157.
7. Breast Cancer: Treatment and Management. 25 de noviembre de 2014. Londres (Reino Unido). Mayor información: <http://www.congresos-medicos.com/>
8. UICC - Congreso mundial del cáncer 2014. Del 03 de diciembre al 06 de diciembre de 2014. Melbourne, Australia. Mayor información: www.worldcancercongress.org.