



Revista Venezolana de

Oncología

Órgano Divulgativo Oficial de la
Sociedad Venezolana de Oncología

Depósito legal: ppi 201402DC4448

ISSN:2343-6239

Vol. 26, No. 2

Abril - junio 2014

Indizada en LILACS, LIVECS,
REVENCYT, LATINDEX,
IMBIOMED

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



SUMARIO

EDITORIAL

La Revista sin papel. Ingrid Nass de Ledo. 61

ARTÍCULOS ORIGINALES

Método de amplificación de ácido nucleico en un paso en el ganglio centinela del cáncer de mama. David Parada D, Pilar Hernández. 62

Estrategia en el tratamiento neoadyuvante de tumores Luminales B con inhibidores de aromatasa mediante evaluación del ki67. Jorge Uribe, Carolina Martínez, María Lourdes Anzola, Roger Febres, Joel Rodríguez, María E Márquez, Henry Pérez, Francisco Menolascino, Julio Rivas, Dulce Sáez, Jorge Luis Uribe. 70

Cáncer de mama modelo experimental en ratas inducido, mediante administración de 1-Methyl-1 Nitrosourea. Yasmín Velásquez, Juan F Liuzzi, Augusto Tejada, Ali Godoy, Carlos Quintero. 85

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Manejo imaginológico de pacientes de alto riesgo para cáncer de mama. Caren González Rojas, Luís Pina Insausti, Franklin Moreno, Víctor Acosta Marín, Cesar Saúl Villamizar. 98

CASOS CLÍNICOS

Angiomixoma pélvico agresivo a propósito de un caso. Renata Sánchez, Alexis Sánchez, Omaira Rodríguez, Sergio Melean, Milena Uzcátegui, Gustavo Benítez, Marisa Di Natale. 109

Adenocarcinoma lobulillar de mama estadio IV forma agresiva de insuficiencia hematológica y neumotórax espontáneo. Pedro J Sarmiento, Franklin Pacheco, Adalid Villasmil, Osmara Gelder, Silvia Ramos, Néstor Gutiérrez, Felipe Saldivia, José López, - Eduardo Caleira, Carlos Gadea, José Prince 116

COMUNICACIONES BREVES

Carcinoma adenoideo quístico de mama a propósito de un caso. Carlos Gavidia, Vilma Muñoz, Valmy Goitia, Reinaldo Mejías, Felipe Saldivia, José Prince. 122

Pautas Servicios Hospitalarios Oncológicos del IVSS para el carcinoma intraductal *in situ*. Álvaro Gómez R, Juan C Rodríguez A, Yazmin Velásquez, José Muñoz E, Leider Campos, Josepmilly Peña, Dilmerys Castro, Antonieta Rennola, Carmen López, Carmen Salas, Carmen Silva, Fátima Prada, Rafael Ochoa G, Sara Ott, Ricardo Ravelo P. 127

DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA

Consenso Venezolano sobre cáncer de pulmón no células pequeñas 2013. Elizabeth Curcio, Patricia Núñez, Zulay Pastrán, Eduardo García, Freddy Morillo, Aldo Stamile, Mario Borin, Noel Rebolledo, Marisol Lugli, Carlos Segnini, Zoraida Leal, Liselot Garrido, Ernestina Pichelbaver, Elsy Picot, Alicia Machado, Iván Mata, Celice Fernández, Jacobo Mattout, Néstor Sánchez, Leandro Suisinas, Verónica Romero, Patricia Arbeloa, Carlos Montesino, Belisario Berrueta, Nuria Marrero, Juan José Rodríguez, María Ignacia Arriaga, George Oblitas, 132

NOTICIAS

Principales Eventos Nacionales e Internacionales 155

Instrucciones generales para los autores. V

Venezuelan Journal of Oncology



VOL. 26

APRIL - JUNE 2014

No. 2

ISSN: 2343-6239

Legal deposit: ppi 201402DC4488

SUMMARY

EDITORIAL

The magazine is without paper. Ingrid Nass de Ledo. 61

ORIGINAL ARTICLES

Method one-step nucleic acid amplification in the sentinel node in breast cancer. David Parada D, Pilar Hernandez. 62

Neoadjuvant therapy strategy for Luminal B tumors with aromatase inhibitors behavior of evaluating KI67. Jorge Uribe, Carolina Martinez, Maria Lourdes Anzola, Roger Febres, Joel Rodriguez, Maria E Marquez, Henry Perez, Francisco Menolascino, Julio Rivas, Dulce Saez, Jorge Luis Uribe. 70

Breast cancer experimental model in rats induced with the administration of 1-Methyl-1 Nitrosourea. Yasmin Velasquez, Juan F Liuzzi, Augusto Tejada, Ali Godoy, Carlos Quintero. 85

REVIEW ARTICLES

Imaginologic management in high risk breast cancer patients. Caren Gonzalez Rojas, Luis Pina Insausti, Franklin Moreno, Victor Acosta Marin, Cesar Saul Villamizar. 98

CLINICAL CASES

Aggressive pelvic angiomixoma. A purpose case. Renata Sanchez, Alexis Sanchez, Omaira Rodriguez, Sergio Melean, Milena Uzategui, Gustavo Benitez, Marisa Di Natale. 109

Breast lobulillar adenocarcinoma stage IV aggressive form of hematologic insufficiency and spontaneous pneumothorax. Pedro J Sarmiento, Franklin Pacheco, Adalid Villasmil, Osmara Gelder, Silvia Ramos, Nestor Gutierrez, Felipe Saldivia, Jose Lopez,- Eduardo Caleira, Carlos Gadea, Jose Prince 116

BRIEF COMUNICATIONS

Cystic adenoid carcionoma of the breast. A clinical case. Carlos Gavidia, Vilma Muñoz, Valmy Goitia, Reinaldo Mejias, Felipe Saldivia, Jose Prince. 122

Hospitality Oncological Services of IVSS guide for intra-ductal carcinoma in situ. Alvaro Gomez R, Juan C Rodriguez A, Yazmin Velasquez, Jose Muñoz E, Leider Campos, Josepmilly Peña, Dilmerys Castro, Antonieta Rennola, Carmen Lopez, Carmen Salas, Carmen Silva, Fatima Prada, Rafael Ochoa G, Sara Ott, Ricardo Ravelo P. 127

INTEREST IN ONCOLOGY

Venezuelan Consensus of lung cancer not small cells. 2013. Elizabeth Curcio, Patricia Nuñez, Zulay Pastran, Eduardo Garcia, Freddy Morillo, Aldo Stamile, Mario Borin, Noel Rebolledo, Marisol Lugli, Carlos Segnini, Zoraida Leal, Liselot Garrido, Ernestina Pichelbaver, Elsy Picot, Alicia Machado, Ivan Mata, Celice Fernandez, Jacobo Mattout, Nestor Sanchez, Leandro Suisinas, Veronica Romero, Patricia Arbeloa, Carlos Montesino, Belisario Berrueta, Nuria Marrero, Juan Jose Rodriguez, Maria Ignacia Arriaga, George Oblitas, 132

NEWS

Next National and International events. 155

General instruction for authors. V

Revista Venezolana de Oncología



VOL. 26

ABRIL - JUNIO 2014

Nº 2

EDITORIA

Dra. Ingrid Nass de Ledo

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

COMITÉ EDITORIAL:

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

EDICIÓN Y PUBLICIDAD:

ATEPROCA C. A.
Tel.: +58 (212) 793-5103
Fax: +58 (212) 781-1737
e-mail: ateproca@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

LA REVISTA SIN PAPEL

INGRID NASS DE LEDO

EDITORIA

La implantación de Internet en toda la sociedad ha modificado de forma rotunda el concepto de cómo acceder a la información. De hecho, y en lo relacionado con las revistas científicas, además de surgir el concepto de revista electrónica pura, la mayor parte de las editoriales han reconvertido en electrónicas sus revistas editadas en papel, en algunos casos conservando ambos formatos. En nuestra revista, la crisis económica y de valores en que está sumergido el país nos ha llevado a la realidad que hemos escrito y comentado en varios editoriales acerca del papel y el pase a digital, simplemente nos quedamos sin papel.

Comenzamos con imprimir solo las de obligatorio cumplimiento y enviar a nuestros Miembros el material en CD, incrementando nuestra presencia en Internet, cumplimos con todos los requisitos y nos incluyeron en citefactor.org journals indexing además de los índices bibliográficos a los cuales pertenecemos y que tienen la política del acceso abierto, como debe ser, en relación al conocimiento que es infinito y de todos.

En la Biblioteca Nacional después de un año de gestiones administrativas logramos nos asignaran el ISSN digital con el respectivo depósito legal, así los artículos que envíen al Comité Editorial y sean publicados en nuestra revista seguirán indizados correctamente. En el link publicaciones y a partir del número 1 del volumen 26 de 2014 pueden conseguirlos y utilizarlos al citar los artículos.

Nuestra revista está en la página Web de la Sociedad, libre para todos autores y lectores, los artículos están en un formato en PDF que pueden bajar fácilmente sin restricciones. Elaboramos un link para los pacientes con información sencilla sobre cada tipo de cáncer y sus tratamientos, como una forma de integrarnos a la comunidad y cumplir con la labor social que nos corresponde, también lo colocamos en formato PDF para facilidad de acceso. Periódicamente les estaremos informando a través de los boletines cuando está disponible cada número de la revista en la Web.

Sobrevivimos el año pasado gracias a la colaboración de las personas que trabajan para y por la revista: los anuncios de pocos pero consecuentes laboratorios, nuestro amigo BADAN, la Editorial Ateproca CA, y la Sra. Alejandra Jiménez, esta última por no facturarnos su trabajo en el 2013; nuestro sincero agradecimiento a todos.

Mientras tanto la Red de Redes nos permitirá seguir al día, sus artículos estimados colaboradores, seguirán siendo publicados e indizados y todos permanecerán con la vista puesta en el futuro con la esperanza que vendrán tiempos mejores.

MÉTODO DE AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDO NUCLEICO EN UN PASO EN EL GANGLIO CENTINELA DEL CÁNCER DE MAMA

DAVID PARADA D, PILAR HERNÁNDEZ

SERVEI DE PATOLOGIA HOSPITAL UNIVERSITARI SANT JOAN DE REUS, INSTITUT D'INVESTIGACIÓ SANITARIA PERE VIRGILI (IISPV), UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILL, EPIDEMIOLOGIA, ESTADÍSTICA Y BIOINFORMÁTICA, INSTITUT D'INVESTIGACIONS SANITÀRIES PERE VIRGILI, (IISPV). REUS-TARRAGONA, ESPAÑA

RESUMEN

OBJETIVO: En este trabajo estudiamos las características clínico-patológicas en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama a las que se les practicó el estudio del ganglio centinela por medio del método de amplificación de ácido nucleico en un paso. **MÉTODO:** Pacientes con carcinoma de mama estadio Tis-T2N0M0 fueron escogidas para el estudio. El estudio completo del ganglio centinela fue llevado a cabo intra-operatoriamente con el método de OSNA. Para las pacientes quienes fueron a disección ganglionar, los ganglios no centinelas fueron examinados con estudio patológico de rutina. **RESULTADOS:** 139 biopsias de ganglio centinela de 72 pacientes se analizaron. Las metástasis fueron detectadas con mayor sensibilidad por el método de OSNA que por el estudio citológico. Las pacientes quienes tuvieron metástasis en el centinela por el método de OSNA, presentaron un riesgo de metástasis a los ganglios linfáticos de la disección axilar de un 35 %. El riesgo de metástasis a ganglios linfáticos no centinelas fue significativamente bajo en los centinelas con micrometástasis en comparación en los que el ganglio centinela tenía macrometástasis. **CONCLUSIÓN:** El método de OSNA puede ser utilizado en la rutina clínica para el ganglio centinela, y su capacidad para determinar el volumen tumoral de la metástasis pudiera ser un poderoso factor predictivo para la metástasis a ganglios no centinelas. Estudios posteriores con mayor número de pacientes son necesarios para confirmar la utilidad de esta prueba para la selección clínica de pacientes que no necesitarían de disección axilar.

PALABRAS CLAVE: Ganglio centinela, OSNA, cáncer, mama, metástasis

SUMMARY

OBJECTIVE: The objective of this study was to confirm the reliability and the usefulness of the one step nucleic acid amplification assay in routine clinical use for sentinel lymph node biopsy of breast cancer patients. **METHODS:** The patients with diagnostic of Tis-T2N0M0 breast cancer who underwent comprised the study cohort. A whole sentinel lymph node was examined intra-operatively with the assay. For the patients who underwent axillary dissection, non-sentinel nodes were examined with the routine pathologic examination. **RESULTS:** In total, 139 biopsy of sentinel node from 72 patients were analyzed. Sentinel lymphatic nodes metastases were detected with greater sensitivity by the OSNA assay than by pathologic examination, as expected from the difference in the size of the specimens examined. Patients who had sentinel node metastases assessed with the OSNA assay proved to harbour non-sentinel node metastases with an overall risk ratio of 35 %. The risk of non-sentinel node metastases was significantly lower for the patients who had positive sentinel nodes assessed as micrometastases than for those who had sentinel nodes assessed as macrometastases. **CONCLUSIONS:** In this work we conclude that the OSNA assay can be used for the routine clinical sentinel node, and its assessment for the volume of metastasis may be a powerful predictive factor for non-sentinel node biopsy metastasis. Further studies with more patients are needed to confirm the usefulness of this assay for selection in the clinical setting of patients who do not need axillary dissection.

KEY WORDS: Sentinel lymph node, OSNA, cancer, breast, metastasis.

Recibido: 25 de julio 2013 Revisado: 28/11/2013

Aceptado para publicación: 03/02/2014

Correspondencia: Dr. David Parada D .Servei de Patologia, Hospital Universitari Sant Joan de Reus.

Reus. 43206 Tarragona. España Teléfono: +34 977308517. Fax: +349773 77 56.
E-mail: dparada@grupsagessa.com.

INTRODUCCIÓN

La biopsia del ganglio centinela (GC) durante el acto operatorio se ha convertido en un procedimiento estándar en el tratamiento del cáncer de mama⁽¹⁻¹⁰⁾. La utilidad de este método se basa en su capacidad para predecir la presencia de metástasis en el resto de los ganglios linfáticos axilares con elevada precisión. Así este recurso evitaría las disecciones ganglionares innecesarias, así como la morbilidad relacionada con el vaciamiento axilar.

Para el análisis durante el acto operatorio del GC, se realizan procedimientos convencionales de anatomía patológica que incluyen la valoración de secciones histopatológicas congeladas y teñidas con Hematoxilina-Eosina (HE), o el estudio de preparaciones citológicas efectuadas por aposición/raspado del material remitido; ambos procedimientos, complementados con el estudio histopatológico definitivo^(2,7-9,12). Sin embargo, es importante resaltar que la tasa de resultados falsos negativos utilizando métodos de estudio intraoperatorio con HE varía entre un 5 % y un 52 %⁽¹³⁾. Adicionalmente, los resultados de estos estudios aportan datos subjetivos y no objetivos, los cuales pueden diferir entre patólogos⁽¹⁴⁾. Inclusive en determinadas ocasiones, puede ser complicado asignar el estadio ganglionar (pN) adecuado al paciente, como por ejemplo cuando en un ganglio linfático existen varios grupos de células metastásicas o patrones dispersos de metástasis.

Debido a lo anterior, se han intentado desarrollar métodos intra-operatorios que proporcionen diagnósticos precisos, permitiendo llevar a cabo disecciones ganglionares en las pacientes que lo ameriten, evitando las cirugías en un segundo tiempo, el estrés para la paciente y el costo hospitalario^(2,15,16). Un procedimiento implementado con esta finalidad es el método de OSNA (del inglés, *one-step nucleic acid*

amplification) el cual permite la detección de células tumorales en el GC, basándose en una RT-LAMP (*reverse transcription loop-mediated isothermal amplification*), que consiste en transcripción reversa del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la citoqueratina 19 (CK19). De esta forma, el método OSNA mide de forma cuantitativa el ARNm de la CK-19 existente en el ganglio centinela. Dicho ARNm de CK-19 se utiliza como marcador en el cáncer de mama debido a su alta expresión en células tumorales y baja presencia en las células normales del ganglio linfático⁽¹⁷⁾.

El presente estudio tiene como finalidad analizar las características clínico-patológicas de un grupo de pacientes con carcinoma de la glándula mamaria a las que se les realizó estudio del GC mediante el método de amplificación de ácido nucleico en un paso. Asimismo, se analizan las ventajas y desventajas en la implementación de este método.

MÉTODO

Para el presente estudio se incluyeron todas las pacientes intervenidas por carcinoma de glándula mamaria y que en el acto operatorio se realizó el estudio del GC mediante el método de OSNA⁽¹¹⁾, durante el período de febrero de 2011 a febrero de 2012. Previo a la sección del (los) ganglio(s) por el método OSNA, se realizaron dos citologías por aposición las cuales fueron teñidas por la tinción convencional de Papanicolaou o H-E, para su evolución simultánea. Para el procedimiento de OSNA se establecieron los siguientes valores como puntos de referencia de acuerdo a estudios previos de validación^(11,17,18)

1. Macrometástasis, si la cuantificación de ARNm era mayor de 5×10^3 copias ARN/ μ L.
2. Micrometástasis, si la cantidad de ARNm era entre $2,5 \times 10^2$ y 5×10^3 copias ARN/ μ L.
3. Negativo para metástasis cuando la cantidad de ARNm era menor de $2,5 \times 10^2$ copias de

ARN/ μ L. Los criterios de inclusión para la realización del estudio intra-operatorio del ganglio centinela fueron aprobados por el comité de patología mamaria de nuestro centro e incluyeron: pacientes con estadios clínicos Tis extensos, T1/2N0M0 con axila, clínica y ecosonográficamente, negativa.

Durante el período de estudio se obtuvo un total de 72 pacientes. A partir de las historias clínicas y de los informes de anatomía patológica se consideraron variables de interés adicionales para el análisis como: la edad, el tamaño tumoral, el tipo y grado histológico, los receptores hormonales, la expresión de oncoproteína HER2/Neu utilizando el método de Herceptest, el índice de proliferación celular mediante la expresión nuclear de Ki-67 por inmunohistoquímica, el tratamiento previo y la disección ganglionar axilar, entre otras. En los casos en los cuales el estudio para Herceptest fue informado como 2+, se realizó la prueba de CISH para investigar la amplificación genética.

El análisis estadístico de los datos obtenidos se realizó mediante frecuencias relativas y absolutas, así como con la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar si la muestra podía seguir una distribución normal ($P < 0,05$ no muestra distribución normal). Para el análisis de las relaciones univariantes y diferencias entre ellas se utilizaron las pruebas de Chi-cuadrado, Kruskal-Wallis y de Mann-Whitney. Un valor de P menor de 0,05 en cada una de las pruebas fue considerado como con diferencia estadísticamente significativa. Finalmente, para establecer el riesgo asociado a metástasis según la cuantificación de CK19 o diagnóstico de macrometástasis/micrometástasis se realizó una prueba de regresión logística para cada modelo.

RESULTADOS

HALLAZGOS CLÍNICOS

Las 72 pacientes estudiadas presentaron edades comprendidas entre los 38 y 85 años (Media: 58,12). Los estadios patológicos tumorales más frecuentes fueron el pT1c con 26 casos (36,62 %), seguido por el pT2 con 22 (30,99 %). Cinco (7,04 %) pacientes fueron categorizadas como Tis. Cinco pacientes recibieron tratamiento previo a la cirugía, con dos respuestas completas, dos parciales y un caso en el que no se evidenció respuesta al tratamiento. En el caso de la respuesta completa no se pudo definir el estadio patológico.

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante en 62 pacientes (87,32 %), seguido por el carcinoma lobulillar en 5 casos (7,04 %). El grado histológico II se evidenció en 33 casos (46,48 %). El 87,52 % expresaron receptores de estrógeno y 83,33 % fueron receptores de progesterona positivos. Desde el punto de vista inmunohistoquímico 4 pacientes (5,55 %) fueron triple negativas (RE, RP y HER2/neu, negativos). La expresión de oncoproteína HER2/Neu fue negativa (0 o 1+) en 48 casos (76,19 %) y positiva (3+) en 4 pacientes (6,35 %). En once pacientes (11,46 %) el HER2/neu fue interpretado como 2+, no demostrándose amplificación mediante el CISH. De estos once pacientes, cuatro fueron monosomías (Cuadro 1).

HALLAZGOS DEL GANGLIO CENTINELA POR EL MÉTODO DE OSNA

De las 72 pacientes, se estudiaron un total de 139 ganglios linfáticos axilares, referidos como centinela, con una media de 1,93 ganglio/paciente. En 34 pacientes se analizó un ganglio, 19 con dos ganglios, 10 con tres, 6 con cuatro y 2 con cinco ganglios. En 42 (58,33 %) pacientes el resultado del ganglio centinela fue negativo. Se detectaron 16 (22,22 %) pacientes con micrometástasis y 14 (19,44 %) con macrometástasis (Figura 1). A las pacientes con diagnóstico de micro y macrometástasis se

		N	%
ESTADIO PATOL.	NA	1	1,41
	T1a	4	5,63
	T1b	9	12,63
	T1c	26	36,62
	T2	22	30,99
	T3	2	2,82
	Tis	5	7,04
	Tmic	2	2,82
TIPO HISTOL.	Dutual	62	87,32
	Lobulillar	5	7,04
	Medular	1	1,41
	Micropapilar	1	1,41
	Mucinoso/papilar	2	2,82
	Papilar inv	1	1,41
GRADO HISTOL.	1	4	5,63
	2	33	46,48
	3	13	18,31
	alto	3	4,23
	intermedio	1	1,41
	NA	17	23,94
HERCEP TEST	0	14	22,22
	1	34	53,97
	2	11	17,46
	3	4	6,35
CISH	NA	10	14,71
	0	58	85,29
SOMIAS	MONO	4	5,88
	0	64	94,12
OSNA RESULT	0	42	58,33
	MICRO	16	22,22
	MACRO	14	19,44
MACRO vs MICRO	MACRO	14	46,67
	MICRO	16	53,33
VACIAMIENTO	Si	31	43,06
	No	41	56,94

NA= No aplica.

Cuadro 1. Características clínico-patológicas en pacientes con carcinoma de mama y ganglio centinela procesado por el método de OSNA (N=72). Febrero 2010-febrero 2011.

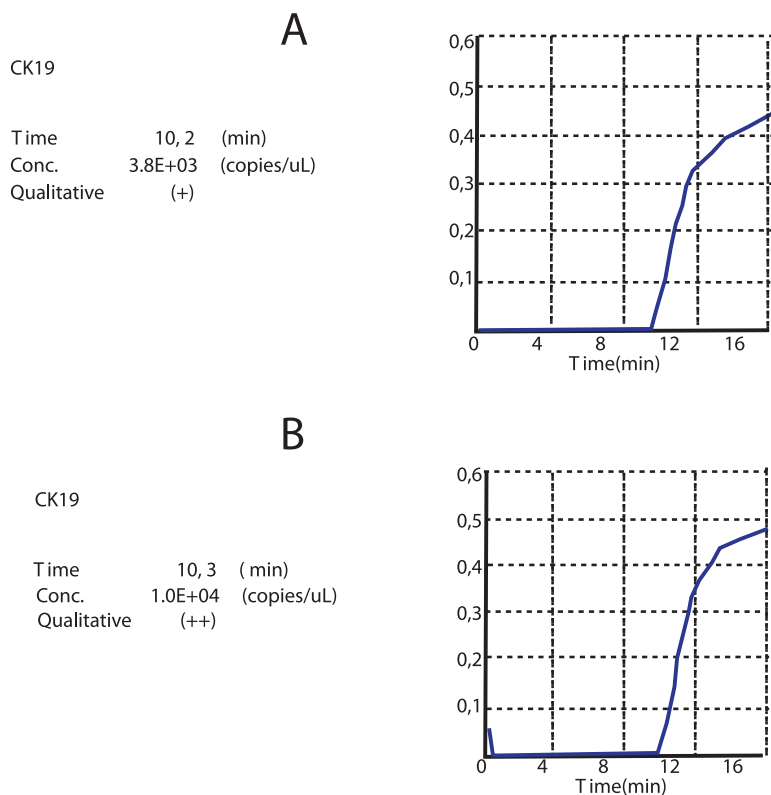


Figura 1. Resultados de dos pacientes mediante el método de OSNA para determinación de citoqueratina 19 (CK19). A. Caso con micrometástasis (+) cuya cuantificación fue 3,8E+03 copias/uL. B. Caso con macrometástasis (++) con valor de 1,0E+04 copias/uL. En cada uno de los casos se muestra la curva de progresión de la reacción en tiempo real.

les practicó disección ganglionar axilar, el cual generalmente incluía los niveles I y II.

En las treinta pacientes a las que se les practicó la disección ganglionar axilar, se obtuvieron entre 4 y 37 ganglios (Media: 18,35). En 20 pacientes no se observaron ganglios linfáticos metastáticos adicionales, mientras que en 10 pacientes la disección ganglionar axilar mostró al menos un ganglio positivo (la presencia de metástasis varió entre 1 y 7 ganglios). De las 16 pacientes con diagnóstico de micrometástasis, una (6,25 %) presentó un ganglio positivo en la disección ganglionar, en las restantes 15 (93,75 %) no se evidenciaron metástasis en

los ganglios estudiados. En las pacientes con diagnóstico de macrometástasis (14 pacientes), diez (71,43 %) de ellas se confirmó la presencia de metástasis en la disección ganglionar axilar. Cuando se estudió la correlación entre el estudio citológico se pudo evidenciar que el mismo falló en la detección de micrometástasis en el 100 % de los casos (0/16); mientras que en 78,57 % de las pacientes con diagnóstico de macrometástasis se detectó por medio del estudio citológico (11/14). No se evidenció correlación estadística con la presencia de micro/macrometástasis y las variables clínico/patológicas evaluadas.

DISCUSIÓN

El estudio del GC en pacientes con carcinoma de glándula mamaria es una herramienta imprescindible. Sin embargo, su valoración intra-operatoria es limitada, con una precisión diagnóstica variable. Esto impone el análisis de los ganglios con protocolos histopatológicos en parafina específicos; lo cual, en el caso de que se logre demostrar patología metastásica, llevaría a procedimientos quirúrgico adicionales ⁽¹⁹⁾.

Con la finalidad de mejorar la detección de enfermedad metastásica en el GC, diferentes procedimientos se han llevado a cabo, dentro de los cuales se pueden mencionar: secciones múltiples del material congelado ⁽²⁰⁾ e inmunohistoquímica rápida tanto en citologías intra-operatorias ^(21,22) como en cortes congelados ⁽²³⁻²⁵⁾. Un método alternativo para el estudio del GC son las pruebas moleculares ^(11,26). En el presente estudio se utilizó el método de *OSNA* para el análisis de 72 pacientes con cáncer de mama, de las cuales el 56,88 % no se demostró metástasis y el 43,12 % tuvo expresión cuantitativa para la citoqueratina 19, considerándose por ello el diagnóstico de metástasis. Estos resultados difieren de los evidenciados por otro grupo, en el cual en 35 pacientes analizadas por el mismo método, el 82,86 % fue negativo para metástasis, mientras que el restante 17,14 % fue positivo para enfermedad metastásica ⁽²⁷⁾. Aunque en la mayoría de los estudios de *OSNA* no se analiza este dato, esta discrepancia pudiera deberse a diferencias en los criterios de inclusión de las pacientes.

En un reciente estudio multicéntrico desarrollado por el grupo japonés de *OSNA* ⁽²⁸⁾, se demostró que la sensibilidad para detectar metástasis en los GC fue mayor para el método del *OSNA* que para el examen patológico. Nuestros resultados demostraron hallazgos similares en cuanto a la capacidad diagnóstica del ganglio centinela, sobre todo si tomamos en consideración el diagnóstico de micro o macrometástasis. Es

indudable, que la detección de volúmenes tumorales menores requiere un muestreo exhaustivo y total para su detección, situación que durante el acto operatorio es prácticamente imposible, por medios convencionales. Otro aspecto interesante del trabajo japonés, fue el riesgo relativo de metástasis al resto de los ganglios de la disección axilar el cual se ubicó en un 33,7 % ⁽²⁸⁾. Por último, tal y como fue evidenciado en el presente estudio, el riesgo de metástasis a la disección ganglionar fue significativamente bajo en las pacientes con diagnóstico de micrometástasis comparado con aquellas pacientes con positividad para macrometástasis por *OSNA*. Hallazgos similares han sido descritos recientemente con diferencia significativa entre el diagnóstico de micro/macrometástasis ⁽²⁸⁾.

El método *OSNA* tiene una serie de ventajas, como son: elevada sensibilidad y especificidad diagnósticas; rapidez (tiempo promedio de evaluación de un ganglio centinela completo entre 20 a 30 min); automatización; eficacia costo/efectividad (todo en un procedimiento); evita re-intervenciones; no necesita condiciones estériles ni altas temperaturas para la desnaturalización e hibridación de las cadenas de ácidos nucleicos. Apesar de todas estas ventajas, la implementación por parte de un servicio de anatomía patológica de este método puede ser complicada porque requiere un espacio reservado para las máquinas de procesamiento, costo elevado de reactivos y materiales (165 €/ganglio), congelador a -80 °C para almacenar las muestras evaluadas, personal cualificado y que no pudiera ser realizado en los tumores sin expresión de citoqueratina 19.

En conclusión, el método *OSNA* es una técnica, con una alta sensibilidad y especificidad diagnósticas, de poco tiempo de duración, y que permite un análisis cuantitativo y no-observador dependiente de las metástasis ganglionares.

REFERENCIAS

1. Donegan WL. Tumor-related prognostic factors for breast cancer. *CA Cancer J Clin.* 1997;47(1):28-51.
2. van Diest PJ, Peterse HL, Borgstein PJ, Hoekstra O, Meijer CJ. Pathological investigation of sentinel lymph nodes. *Eur J Nucl Med.* 1999;26(4 Suppl):43-49.
3. Weaver DL, Krag DN, Ashikaga T, Harlow SP, O'Connell M. Pathologic analysis of sentinel and non-sentinel lymph nodes in breast carcinoma: A multicentre study. *Cancer.* 2000;88(5):1099-1107.
4. Sabel MS, Zhang P, Barnwell JM, Winston JS, Hurd TC, Edge SB. Accuracy of sentinel node biopsy in predicting nodal status in patients with breast carcinoma. *J Surg Oncol.* 2001;77(4):243-246.
5. Stitzenberg KB, Calvo BF, Iacocca MV, Neelon BH, Sansbury LB, Dressler LG, et al. Cytokeratin immunohistochemistry validation of the sentinel node hypothesis in patients with breast cancer. *Am J Clin Pathol.* 2002;117(5):729-737.
6. Luini A, Gatti G, Ballardini B, Zurrida S, Galimberti V, Veronesi P, et al. Development of axillary surgery in breast cancer. *Ann Oncol.* 2005;16(2):259-262.
7. Cote RJ, Peterson HF, Chaiwun B, Gelber RD, Goldhirsch A, Castiglione-Gertsch M, et al. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. International Breast Cancer Study Group. *Lancet.* 1999;354(9182):896-900.
8. Van Diest PJ, Torrens H, Borgstein PJ, Pijpers R, Bleichrodt RP, Rahusen FD, et al. Reliability of intraoperative frozen section and imprint cytological investigation of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Histopathology.* 1999;35(1):14-18.
9. Torrens H, Rahusen FD, Meijer S, Borgstein PJ, van Diest PJ. Sentinel node investigation in breast cancer: Detailed analysis of the yield from step sectioning and immunohistochemistry. *J Clin Pathol.* 2001;54(7):550-552.
10. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson AB 3rd, Bodurka DC, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(5):7703-7720.
11. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, Iwase T, Akiyama F, et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2007;13(16):4807-4816.
12. Hernández G, Contreras A, Betancourt L, Acosta V, Pérez R, Gómez A, et al. Reunión de Consenso ganglio centinela en carcinoma de mama. *Rev Venez Oncol.* 2010;22(2):133-141.
13. Tanis PJ, Boom RP, Koops HS, Faneyte IF, Peterse JL, Nieweg OE, et al. Frozen section investigation of the sentinel node in malignant melanoma and breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2001;8(3):222-226.
14. Hughes SJ, Xi L, Raja S, Gooding W, Cole DJ, Gillanders WE, et al. A rapid, fully automated, molecular-based assay accurately analyzes sentinel lymph nodes for the presence of metastatic breast cancer. *Ann Surg.* 2006;243(3):389-398.
15. Leidenius MH, Krogerus LA, Toivonen TS, Von Smitten KJ. The feasibility of intraoperative diagnosis of sentinel lymph node metastases in breast cancer. *J Surg Oncol.* 2003;84(2):68-73.
16. Fortunato L, Amini M, Farina M, Rapacchietta S, Costarelli L, Piro FR, et al. Intraoperative examination of sentinel nodes in breast cancer: Is the lass half full or half empty? *Ann Surg Oncol.* 2004;11(11):1005-1010.
17. Visser M, Jiwa M, Horstman A, Brink A, Pol RP, van Diest P, et al. Intra-operative rapid diagnosis method based on CK19 mRNA expression for the detection of lymph node metastases in breast cancer. *Int J Cancer.* 2008;122(11):2562-2567.
18. Tamaki Y, Akiyama F, Iwase T, Kaneko T, Tsuda H, Sato K, et al. Molecular detection of lymph node metastases in breast cancer patients: Results of a multicentre trial using the one step nucleic acid amplification assay. *Clin Cancer Res.* 2009;15(8):2879-2884.
19. Cserni G, Bianchi S, Boecker W, Decker T, Lacerda M, Rank F, et al. Improving the reproducibility of diagnosing micrometastases and isolated tumour cells. *Cancer.* 2005;103(2):358-367.
20. Viale G, Bosari S, Mazzarol G, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, et al. Intraoperative examination of axillary sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *Cancer.* 1999;85(11):2433-2438.
21. Ku NN. Pathologic examination of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Surg Oncol Clin North Am.* 1999;8(3):469-479.
22. Salem AA, Douglas-Jones AG, Sweetland HM, Mansel RE. Intraoperative evaluation of axillary sentinel lymph nodes using touch imprint cytology and immunohistochemistry. Part II, results. *Eur J*

- Surg Oncol. 2006;32(5):484-487.
23. Nährig JM, Richter T, Kuhn W, Avril N, Flatau B, Kowolik J, et al. Intraoperative examination of sentinel lymph nodes by ultra-rapid immunohistochemistry. *Breast J.* 2003;9(4):277-281.
 24. Leikola JP, Toivonen TS, Krogerus LA, von Smitten KA, Leidenius MH. Rapid immunohistochemistry enhances the intraoperative diagnosis of sentinel lymph node metastases in invasive lobular breast carcinoma. *Cancer.* 2005;104(1):14-19.
 25. Choi YJ, Yun HR, Yoo KE, Kim JH, Nam SJ, Choi YL, et al. Intraoperative examination of sentinel lymph nodes by ultra-rapid immunohistochemistry in breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2006;36(8):489-493.
 26. Blumencranz P, Whitworth PW, Deck K, Rosenberg A, Reintgen D, Beitsch P, et al. Scientific impact recognition award. Sentinel node staging for breast cancer: Intraoperative molecular pathology overcomes conventional histologic sampling errors. *Am J Surg.* 2007;194(4):426-432.
 27. Guillen MP, Carrasco L, Chaves A, Campillo A, Carrillo A, Aguayo JL. One-Step nucleic acid amplification (OSNA) assay for sentinel lymph node metastases as an alternative to conventional postoperative histology in breast cancer: A cost-benefit analysis. *Cir Esp.* 2011;89(7):456-462.
 28. Tamaki Y, Sato N, Homma K, Takabatake D, Nishimura R, Tsujimoto M, et al. Routine clinical use of the one-step nucleic acid amplification assay for detection of sentinel lymph node metastases in breast cancer patients: Results of a multicentre study in Japan. *Cancer.* 2012;118(14):3477-3483.

ESTRATEGIA EN EL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DE TUMORES LUMINALES B CON INHIBIDORES DE AROMATASA MEDIANTE EVALUACIÓN DEL KI67

JORGE URIBE, CAROLINA MARTÍNEZ, MARÍA LOURDES ANZOLA, ROGER FEBRES, JOEL RODRÍGUEZ, MARÍA E MÁRQUEZ, HENRY PÉREZ, FRANCISCO MENOLASCINO, JULIO RIVAS, DULCE SÁEZ, JORGE LUIS URIBE

CLÍNICAS DE MAMAS DE BARQUISIMETO

TRABAJO GANADOR PREMIO “DR: VÍCTOR BRITO A” 2013

RESUMEN

OBJETIVO: Presentar resultados del tratamiento neoadyuvante en 30 pacientes posmenopáusicas con cáncer Luminales B, con inhibidores de aromatasa por cuatro semanas. La variación volumétrica del tamaño ecográfico del tumor, disminución del valor del Ki67 al mes de tratamiento, y en pieza operatoria, se usan como marcador del efecto del tratamiento. **MÉTODO:** De biopsia core inicial se obtiene información del valor del Ki67, receptores estrógeno, progesterona, Her2neu; se determina tamaño clínico volumétrico por ecografía. Al mes de tratamiento se repite biopsia para evaluación Ki67 y mensualmente se determinan los cambios del tamaño volumétrico ecográfico; al final del cuarto mes es operada la paciente, repitiendo inmunohistoquímica al tumor remanente. **RESULTADOS:** 92 % presentó más de 50 % de disminución volumétrica del tumor, al mes de tratamiento disminución del Ki67 fue estadísticamente significativa ($P < 0,005$). Operadas 12 pacientes 16,66 % con respuesta patológica completa, evaluación de la inmunohistoquímica del tumor final muestra negativización en 50 % del Ki67, 25 % de receptores de progesterona con muy discretos cambios en receptores de estrógeno. **CONCLUSIÓN:** El tratamiento hormonal con inhibidores de aromatasa es efectivo en tumores Luminales B al producir un 16,66 % de respuesta patológica completa, disminución estadísticamente significativa ($P < 0,005$) del valor Ki67 al mes de tratamiento, negativización del mismo en 50 % en biopsia definitiva, y 25 % de negativización en los receptores de progesterona y mínimos cambios de estrógeno. Este tratamiento es efectivo y evitaría las complicaciones de la quimioterapia.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, inhibidores de aromatasa, Ki67, hormonoterapia, neoadyuvancia.

SUMMARY

OBJECTIVE: Present results of neoadjuvant treatment in 30 postmenopausal patients with breast cancer Luminal B, its analyzed using aromatase inhibitors during four weeks, using as marker of treatment effect, variation on volumetric size tumor in ultrasound image and decrease of percentage value of oncogene Ki67 per month of treatment. **METHOD:** From the initial biopsy core we have information on the percentage value Ki67, estrogen, progesterone receptors, Her2Neu; determining clinical and volumetric size by ultrasound. After a month of treatment a biopsy is repeated for evaluation of Ki67 and monthly changes of ultrasound volumetric size is determined, at end of the fourth month the patient received surgical procedure, repeating immunohistochemistry to the remaining tumor. **RESULTS:** 92 % of patients presented more than 50 % volumetric reduction of tumor. After month of treatment the reduction Ki67 was statistically significant ($P < 0,005$). 12 patients received surgical procedures, 16.66 % have had complete pathologic response the assessment of final tumor immunohistochemistry shows 50 % negative values in Ki67 and 25 % of progesterone receptors, discrete changes in estrogen. **CONCLUSION:** Hormone therapy with aromatase inhibitors it's effective in Luminal B tumors having a 16.66 % of complete pathologic response, statistically significant decrease ($P < 0,005$) of Ki67 value after a month of treatment, 50 % negative values in final biopsy. 25 % of progesterone receptors also have a negative values and small changes in estrogen receptors. The treatment it's effective and will avoid chemotherapy complications.

KEYWORDS: Cancer, breast, aromatase inhibitors, Ki67, hormone therapy. neoadjuvant.

Recibido: 30/11/2013 Revisado: 03/01/2014
Aceptado para publicación: 15/03/2014

Correspondencia: Dr. Jorge Uribe. Clínica de Mamas de Barquisimeto. Carrera 21 con calle 13 Edificio Clínica De Mamas de Barquisimeto PB. Tel:+584166567751.
E-mail: jorgeruribe@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La utilización de la inmunohistoquímica (IHQ) permite realizar una clasificación molecular del cáncer de mama, con una aplicación clínica y validez bastante cercana a la que obtenemos mediante el uso de las plataformas genéticas. De esta clasificación molecular, los Luminales B (LB), constituyen una compleja variedad de tumores malignos de la glándula mamaria, que no tienen una clara recomendación terapéutica entre quimioterapia y hormonoterapia, a diferencia de los Luminales A (LA), donde la opción hormonal es la recomendación primaria y los tumores triple negativos y Her2 positivo, donde lo es la quimioterapia y los anticuerpos monoclonales ^(1,2).

Una referencia fundamental para la justificación del presente trabajo, lo constituye las recomendaciones de un panel de expertos reunidos el año 2011 en Kyoto, Japón, que se denominó *Kyoto Breast Cancer Consensus* y que tuvo como tema principal el “tratamiento pre-quirúrgico de los tumores Luminales”. La votación de ese panel de expertos en Kyoto, sobre diferentes aspectos relacionados al tema en discusión, mostró que un 95 % de los asistentes consideran adecuado el tratamiento hormonal para tumores Luminales ⁽²⁾. Un 84 % que el propósito sería determinar la sensibilidad al tratamiento. Una mayoría se abstuvo cuando se preguntó si los índices de proliferación serían un factor determinante para decidir este tratamiento, pero la mayoría opinó que una disminución del valor porcentual del Ki67 sería una clara evidencia de sensibilidad al tratamiento. Un aspecto importante del consenso señala que es fundamental para evaluar la respuesta tumoral, la determinación de una disminución volumétrica del tamaño del tumor. En el presente trabajo, la evaluación de la respuesta tumoral al tratamiento, se realiza mediante la determinación ecográfica

del volumen tumoral, la determinación del Ki67 al mes de tratamiento y en la pieza operatoria. Antes de la votación, los expertos en Kyoto señalaron cuales serían los propósitos de un tratamiento neoadyuvante con hormonas en pacientes con tumores Luminales: aumentar la cirugía preservadora; conocer de la sensibilidad a las hormonas, predecir el pronóstico, definir la utilidad de los tratamientos hormonales, una mejor selección de las pacientes que se beneficiarían de la quimioterapia, conocer los cambios en biomarcadores como receptores de estrógeno (RE) y Ki67, obtener respuestas patológicas completas (RPC), decidir duración del tratamiento hormonal.

La clasificación molecular actualizada del cáncer de mama según las recomendaciones de *Saint Gallen* 2011 ⁽¹⁾, ha tenido varias consecuencias fundamentales en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, al establecer que los tumores con expresión de RE positivo, presencia o no del oncogen Her2 y un Ki67 por encima de 14 %, pertenecen ahora al grupo de los LB, eso eleva de manera importante la frecuencia de estos tumores. A diferencia de los tumores LA, donde el tratamiento recomendado es el hormonal y en el *basal like* o los Her2 positivo, donde lo es la quimioterapia y anticuerpos monoclonales en los Her2neu, los tumores LB permanecen en una especie de limbo terapéutico, al no haber una clara definición entre el tratamiento con hormonas o quimioterapia, tanto en la modalidad adyuvante como neoadyuvante.

Tanto en el escenario de tratamiento adyuvante como neoadyuvante, la mayoría de esas pacientes son tratadas actualmente con quimioterapia, lo cual expone a las pacientes a la morbilidad del tratamiento de quimioterapia exonerándolas de la menor morbilidad y beneficios del tratamiento hormonal. Sin embargo, al pertenecer al grupo de tumores Luminales, donde una de sus principales características es precisamente la expresión de receptores para estrógeno y progesterona, tiene sentido explorar en

Cuadro 1. Clasificación molecular del cáncer de mama según el consenso Saint Gallen 2011.

	RE	RP	CERB-2	Ki67 %
Luminal A +	+/-	-	< 14	
Luminal B cerb-2 negativo	+	+/-	Negativo	> 14
Luminal B cerb-2 positivo	+	+/-	Positivo	Independiente del valor del Ki-67
Her2Neu	Negativo	Negativo	Positivo	Independiente del valor del Ki-67
Triple negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Independiente del valor del Ki-67

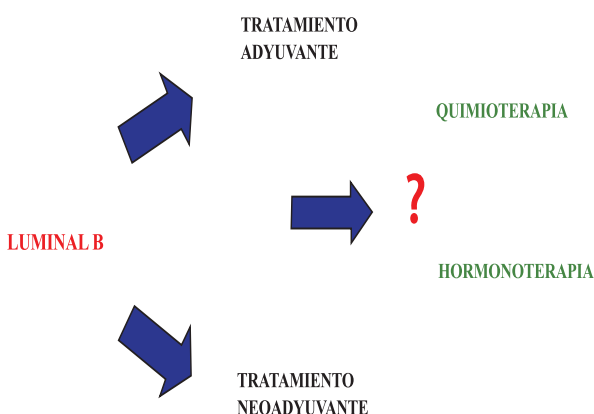


Figura. 1 Disyuntiva tratamiento ideal.

neoadyuvancia cual es la calidad de la respuesta al tratamiento con hormonas.

La evaluación por IHQ del cáncer de mama es mencionada por el consenso de *Saint Gallen* 2011 ⁽¹⁾, como un método suficientemente adecuado y económico en la práctica clínica, si lo comparamos con las plataformas genéticas. Nos permite la identificación de las características

genéticas del tumor y del nivel de expresión de esos genes a nivel de la membrana celular, pero permite además una clasificación molecular del cáncer de mama, que aunque no proporciona una adecuada aproximación diagnóstica en la identificación de los genes, como si lo tienen las plataformas genéticas como *Oncotype DX*, *Mammaprint* o PAM 50, es de gran utilidad clínica en el manejo del cáncer de mama.

Dentro de los genes identificados en la IHQ, el oncogén Ki67 se relaciona a la proliferación celular. Mientras más elevada sea la proliferación de células, mayor será el porcentaje de su expresión. Con valores inferiores a 14 % están clasificados como tumores LA, catalogados tradicionalmente como menos agresivos. Un Ki67 mayor a 14 % está relacionado a tumores LB con un comportamiento de mayor agresividad ^(4,5).

Otros genes expresados e identificados mediante la IHQ y que tienen aplicación clínica importante desde el punto de vista pronóstico y terapéutico son los RE y progesterona (RP). La interpretación tradicional de los resultados de los RE ha considerado que un tumor con RE menor a 10 % se considera un tumor RE negativo, por

el contrario un tumor con RE mayor a 10 % se considera positivo y la mayor concentración del receptor se relaciona con un tumor menos agresivo y mayor posibilidad de respuesta al tratamiento hormonal.

Cuando analizamos en particular la situación de los tumores Luminal B, el análisis clínico de las opciones terapéuticas para estos tumores es confuso, particularmente porque no se sabe con precisión, cuáles es el nivel de Ki67, para considerar si el tumor se beneficia de quimioterapia y no de hormonoterapia, e igualmente cuál es el nivel de RE y RP, que determinaría una mayor respuesta al tratamiento hormonal y no a la quimioterapia ⁽⁵⁾.

La literatura reporta que una disminución del porcentaje de Ki67 en la biopsia tomada 2 o 3 semanas después de iniciado el tratamiento, es un indicador de respuesta al tratamiento y por el contrario una elevación o no disminución se considera que el tumor no es sensible a tratamiento y debería intentarse otro tipo de terapia. El manejo de las pacientes usando estas estrategias terapéuticas permite un uso más razonable de la información que da la IHQ.

Uno de los beneficios más importantes del tratamiento neoadyuvante es la posibilidad de evaluar que la enfermedad sistémica está siendo tratada como tumor primario. La relevancia del tratamiento neoadyuvante con quimioterapia u hormonoterapia en pacientes con cáncer de seno, cada día adquiere mayor importancia, este tema como vimos anteriormente fue ampliamente revisado el año 2011 durante la realización del Consenso de Kyoto. La justificación inicial para su uso, fue la posibilidad de aumentar el número de pacientes en los cuales se hace preservación de la mama al momento de la cirugía, ha sido superada en la actualidad por muchos argumentos ^(4,5).

OBJETIVOS

1. Definir que la opción de tratamiento

neoadyuvante con inhibidores de aromatasas (IA) en pacientes con cáncer de mama LB es adecuada.

2. Determinar la utilidad del comportamiento del Ki67 en la evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante con IA.
3. Comparar resultados de la IHQ de estos tumores antes y después del tratamiento con IA.

MÉTODO

Diseño del estudio

El estudio LB o protocolo Francisca, es un ensayo clínico controlado, diseñado para evaluar la mejor opción terapéutica neoadyuvante, entre hormonoterapia y quimioterapia, en 100 pacientes posmenopáusicas con tumores LB, Her2 negativos, donde se inicia tratamiento neoadyuvante con hormonas y se evalúa a las cuatro semanas y al final del 4º mes en la pieza operatoria la variación en el porcentaje del Ki67. Para los efectos de este estudio se considera que con una disminución mayor al 10 %, en el valor porcentual del Ki67, hay respuesta al tratamiento hormonal y que este puede continuar, siempre y cuando el tamaño del tumor al examen físico y el volumen obtenido mediante el ecosonograma, muestren una franca respuesta. Considerando la relevancia de los resultados y la prácticamente ausencia de reportes en la literatura de esta modalidad de tratamiento para los tumores LB, se presenta los resultados de los primeros 30 pacientes.

En los casos donde la disminución del Ki67 no sea mayor al 10 % en la segunda biopsia luego de un mes de tratamiento y no haya evidencia de respuesta al examen físico y ecografía, se cambiará al tratamiento hormonal por quimioterapia. Las pacientes con tumores LB son divididas en dos grupos dependiendo de la expresión del Her2, no siendo candidatas del estudio las pacientes Her2 positivo.

Pacientes

En todas las pacientes en las cuales se realiza el diagnóstico histológico de un cáncer de mama, se evalúa el carácter molecular del tumor mediante IHQ método LSBA+, para la determinación de RE, RP, Her2 y Ki67. La identificación de estas características del tumor nos permite clasificarlos en LA y LB, triple negativos y Her2 positivos. De un total de 178 pacientes diagnosticados con cáncer de mama entre julio de 2012 hasta julio 2013, el grupo de 30 pacientes posmenopáusicas portadores de tumores LB, son los que se consideraron para el presente estudio. Las pacientes reciben 2,5 mg, VO de IA (Letrozole) diariamente durante 4 meses, con una evaluación mensual. Al final del cuarto mes son operadas.

Criterios de inclusión

1. Toda mujer posmenopáusica con diagnóstico de cáncer de mama.
2. Tumores tipos LB Her2 negativo.
3. Estadios de enfermedad del T1 al T4 (solo se aceptará estadios de T4 con metástasis a hueso y nódulos subcutáneos).
4. Pacientes con cáncer de mama diagnóstico LB en todas sus variedades histológicas.
5. Paciente con buen pronóstico de vida.
6. Axila positiva o negativa.

Criterios de exclusión

1. Pacientes que no acudan al centro a su revaloración mensual con terapia hormonal.
2. Pacientes que fueron diagnosticados con biopsia por estereotaxia.
3. La presencia o antecedentes patológicos de otro cáncer, excepto tumores de piel de buen pronóstico.
4. Presentación de enfermedad visceral en exámenes de extensión.
5. Presentación clínica de pacientes con cáncer

de mama tipo inflamatorio.

6. Tumores tipo Her2 positivos.

Recolección de datos

La inmunohistoquímica es realizada mediante el método LSAB+. El procedimiento diagnóstico y evaluación de la respuesta del tumor al tratamiento hormonal se realiza de acuerdo a los lineamientos establecidos en el protocolo para el manejo de las pacientes con cáncer de mama de la institución, sometidas a tratamiento neoadyuvante con hormonas o quimioterapia. La biopsia inicial diagnóstica del tumor, se utiliza para la identificación de las características IHQ del tumor y así determinar si se trata de un cáncer de mama Luminal B. Durante la visita inicial se cumple la fase número 1 del protocolo y en la fase número 2 se realiza el análisis del comportamiento del tumor mediante la evaluación de los parámetros establecidos, un día antes de cada mes cumplido de tratamiento.

Fase 1

La fase número uno está orientada a la historia clínica de la paciente, determinación precisa del tamaño volumétrico del tumor, su exacta localización al examen físico y las imágenes, el diagnóstico de las características histológicas e inmunohistoquímicas, así como la estadificación del paciente.

Pasos

1. Historia clínica.
2. Valoración con mamografía digital directa con proyecciones estándar y complementarias.
3. Ultrasonido mamario, que en particular determina el tamaño del tumor, volumen, localización, extensión de la enfermedad y situación de los ganglios axilares.
4. Biopsia *trucut* (aguja 12 Fr.) guiadas por ultrasonido o biopsias por estereotaxia, dependiendo de la forma más prevalente de presentación del tumor.

5. Exploración ecográfica de la región axilar y PAAF de ganglios sospechosos.
6. Estudios de extensión (RX de tórax, ultrasonido abdominal, gammagrama óseo)
7. Resonancia magnética mamaria: evalúa extensión, multicentricidad o multifocalidad.
8. Inmunohistoquímica: receptores hormonales, Her2, Ki67.
9. Conclusión diagnóstica integral de la lesión: clínico, imaginológico y patológico.
10. Casos dudosos sobre su manejo inicial, son revisados en clínica de tumores (Modalidad docente con participación de cirujanos, radiólogos, patólogos, oncólogos, radioterapeutas y cirujanos plásticos).

Fase 2

La fase número dos, está orientada fundamentalmente a la evaluación del comportamiento y respuesta del tumor durante la fase del tratamiento, al final del mismo y a la planificación del tratamiento quirúrgico.

Pasos

1. Evaluación clínico-ecográfica mensualmente posterior a concluir cada mes de hormonoterapia, donde se analiza comportamiento tumoral de acuerdo a los cambios en su volumen ecográfico, características clínicas y situación de la axila.
2. En las pacientes sometidas a neoadyuvancia con hormonas de acuerdo al protocolo Francisca (LBIA), al cumplirse un mes de tratamiento, se realiza una segunda biopsia del tumor para la determinación porcentual del Ki67 y se evalúa la respuesta al examen físico y la disminución volumétrica del tumor medida por ecografía. Si hay menos del 10 % de disminución del Ki67 y ausencia de respuesta al examen físico o ecografía, se decide cambiar el tratamiento a quimioterapia, caso contrario la paciente continúa el IA.
3. Cuando hay buena respuesta y eventual desaparición de la lesión antes de concluir el tratamiento, se colocará un clip metálico guiado por ultrasonido o por mamografía, dependiendo de cuál método, tiene una más clara imagen del tumor.
4. Al finalizar el cuarto mes de tratamiento, se realiza una reevaluación mamográfica del tumor. El radiólogo en conjunto con el cirujano, determinan el tipo de cirugía, mediante la evaluación de las características de extensión radiológica del tumor y tamaño de la mama. Se decide entonces una intervención radical o preservadora y el radiólogo indica en un diagrama hacia donde se proyectan las extensiones del tumor en cada caso, de manera de garantizar márgenes libres.
5. Colocación de arpones guiados por ultrasonido o mediante procedimientos radio-quirúrgicos para las lesiones subclínicas.
6. Reevaluación preoperatoria de las imágenes por el equipo quirúrgico, para reafirmar el abordaje más adecuado que garantice la extirpación de la lesión con márgenes libres.
7. Durante la intervención quirúrgica se debe extirpar el tumor y las extensiones señaladas por el radiólogo.
8. Colocar referencias en el radial 12 de la pieza operatoria y enviar a radiología en un implemento para radiografías de las piezas quirúrgicas de lesiones subclínicas (Transpec®), para confirmación por rayos X si la lesión ha sido extirpada con márgenes radiológicos adecuados.
9. Ante la situación de un margen radiológico estrecho o comprometido, el radiólogo informa al cirujano el sitio donde debe ampliarse el margen.
10. Se envía al patólogo la pieza quirúrgica con un resumen del caso, la información de la lesión, la ubicación exacta y los estudios radiológicos del tumor dentro del Transpec®.
11. Se realiza valoración por IHQ del tumor de la pieza operatoria.

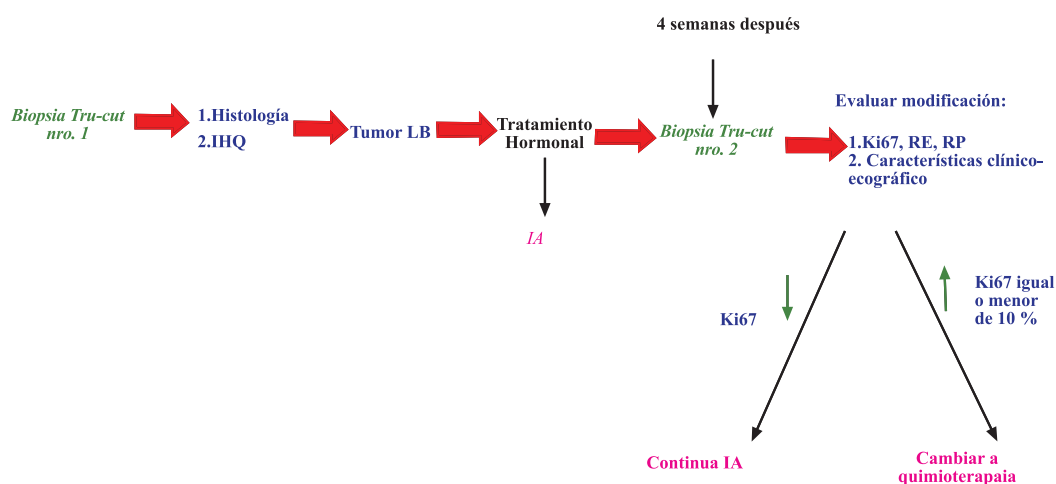


Figura 2. Diseño del protocolo Francisca.

Técnica de procesamiento de datos

Los datos fueron obtenidos del manejador de base de datos MySQL 5.5, procesados y tabulados en Microsoft Excel 2007®, presentados en figuras y cuadros estadísticos. Para determinar significancia estadística se aplicó la Prueba t para datos relacionados y se estableció que existe significancia estadística si $P < 0,05$.

RESULTADOS

La distribución por edades muestra que, el 90 % de las pacientes se ubican en el grupo etario entre 51 y 75 años; con solo una paciente por debajo de los 50 años. Todas las pacientes son posmenopáusicas.

En un 93 % de las pacientes la lesión inicial fue palpable al examen físico y en un 3 % diagnosticada de manera subclínica dentro de las exploraciones de pesquisa.

De un total de 28 pacientes con tumor palpable al examen físico un 54 % presenta un tamaño menor de 2 cm (T1). Un 35 % entre 2 a 5 cm (T2) y el 11 % restante mayor de 5 cm (T3).

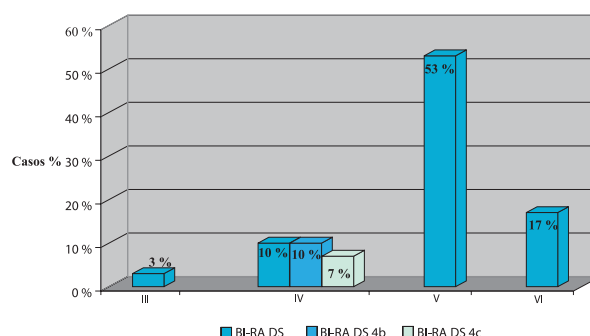


Figura 3. BIRADS mamográfico en pacientes LB en protocolo Francisca.

La Figura 3 nos presenta la forma como de acuerdo a la clasificación BI-RADS se presentaron los tumores. Solo una paciente el 3 % no tuvo lesiones de sospecha a la mamografía y la mayoría de las pacientes dentro de las clasificaciones patológicas con 53 % BI-RADS V y 17 % BI-RADS IV.

Se demuestra la importancia de la resonancia magnética (RM) mamaria en la evaluación diagnóstica de estas lesiones, en nuestro trabajo solo un 57 % de las lesiones fueron únicas a la RM, 23 % multifocal y 20 % multicéntricas.

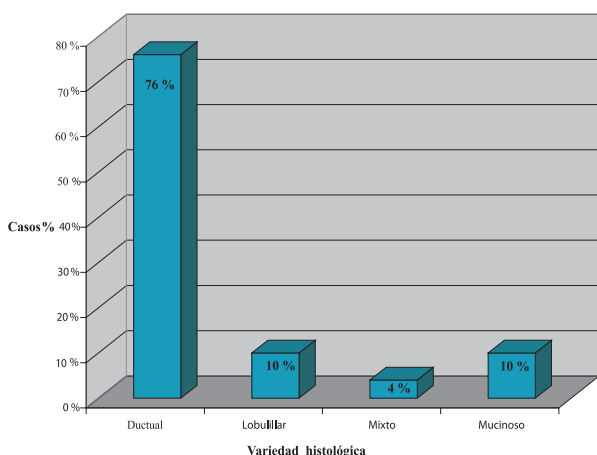


Figura 4. Variedad histológica tumoral de pacientes LB en protocolo Francisca.

El carácter histológico de las lesiones en un 76 % fueron variedad ductal, 10 % lobulillar y 10 % mucinoso (Figura 4).

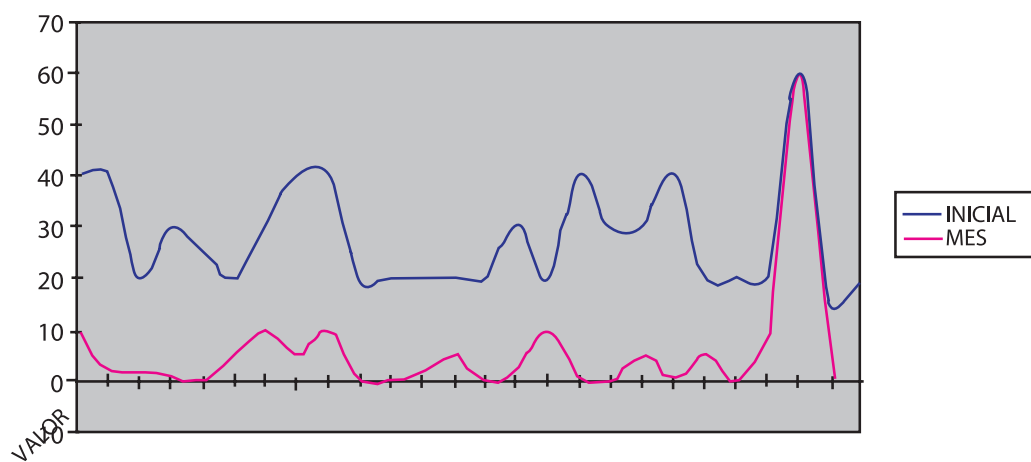
Un 97 % de los tumores presentan un valor mayor al 50 % en la concentración de este receptor.

Un 80 % de los tumores presentan un valor mayor del 20 % en la concentración de receptor de progesterona y solo un 20 % de la muestra reportaron un valor menor del 20 %.

En relación al Ki67 inicial de las pacientes LB en nuestro protocolo, un 73 % de las pacientes presenta un rango de KI 67 inicial entre 15 % y 30 %. Solo una paciente, el 3 % presenta un valor mayor (60 %) y el restante de la muestra 24 % un rango entre 31 % - 60 %.

La Figura 5 nos permite observar que el 96 % de las pacientes estudiadas presentaron disminución del Ki67 en su primer mes. Solo se observó una paciente (4 %) que no disminuyó el Ki67 control.

La respuesta clínica a la terapia hormonal en las pacientes LB al cuarto mes de tratamiento, nos demuestra la calidad de esa respuesta con el IA. Un 92 % de las pacientes presentaron una respuesta mayor del 50 % y una respuesta parcial menor del 50 % en solo 8 %. Es importante señalar que no se observó ningún caso de estabilidad o progresión de la enfermedad según criterios RECIST-B.



Prueba t, $P < 0,05$

* Muestra total para este análisis es de 30 pacientes

Figura 5. Disminución del Ki67 posterior a un mes de tratamiento en pacientes LB. Prueba t, $P < 0,05$.

En relación al procedimiento quirúrgico en las 12 pacientes intervenidas hasta esta fecha, la mayoría de las pacientes un 92 %, ha sido tratada quirúrgicamente mediante una mastectomía oncológica preservadora y un 8 % cirugía radical.

Un 40 % de las pacientes presentó metástasis a los ganglios centinelas del nivel I, 5 de 11 pacientes mediante PAAF guiada por ultrasonido al momento del diagnóstico inicial.

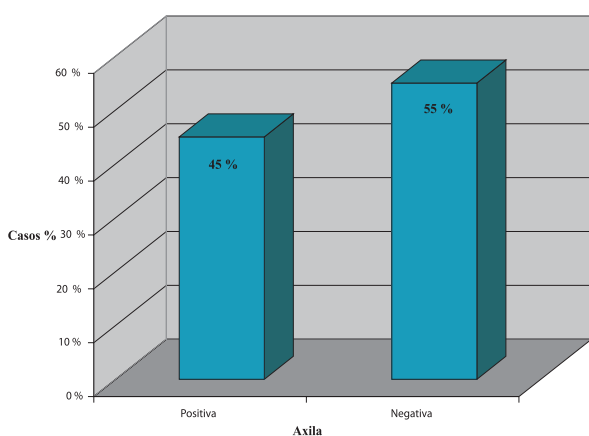


Figura 6. Evaluación inicial de la axila mediante PAAF guiada por ultrasonido en pacientes con tumores LB protocolo Francisca.

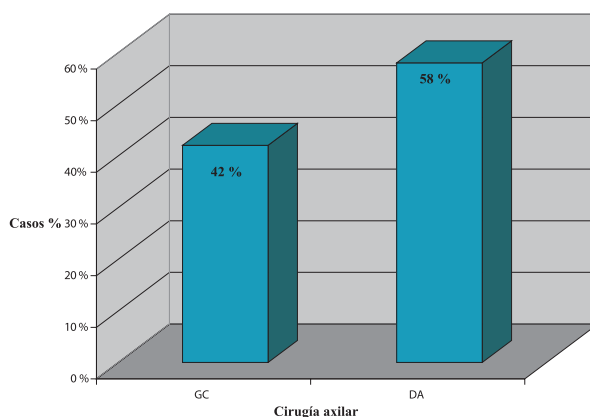


Figura 7. Cirugía axilar realizada luego de tratamiento en tumores LB del protocolo Francisca.

De la Figura 7 se señalan dos conclusiones:

1. A 7 de 12 pacientes de la muestra se les realizó disección axilar de II niveles, en 2 pacientes se observó la negativización de los ganglios, esto representa un 40 % de respuesta a la enfermedad axilar.
2. Los 5 pacientes restantes se les realizó ganglio centinela. (1 paciente ganglio centinela reportó 4/9 ganglios positivos por lo cual se finalizó con disección axilar).

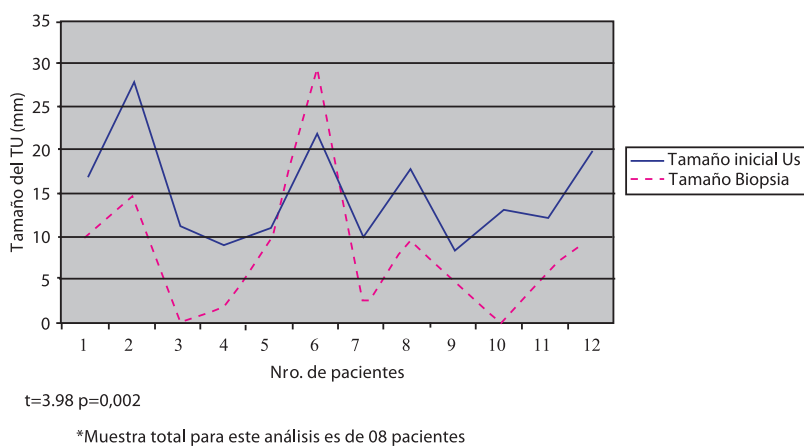


Figura 8. Comparación tamaño tumoral inicial y tamaño patológico final t=3,98 P=0,002

La Figura 8 muestra claramente cómo se produce una importante disminución general del tamaño del tumor al comprar sus valores al comienzo y al final del tratamiento de acuerdo al tamaño patológico, excepto en 1 paciente donde el tumor aumentó de tamaño.

Es importante señalar que de los 12 pacientes operados en 2 (16,66 %) hay respuesta patológica

completa. En estos 8 pacientes señalados en este cuadro la IHQ final mostró negativización en un 50 % del Ki67 en la pieza operatoria y 25 % de los RP. Los RE mostraron muy discretos cambios. Cabe destacar que dentro de estas 8 pacientes están incluidas las 2 pacientes con respuesta patológica completa.

Cuadro 2. Comparación de los resultados de la IHQ al momento del diagnóstico inicial y en la pieza operatoria

	RE		RP		KI67	
	Inicial	Cirugía	Inicial	Cirugía	Inicial	Cirugía
1	60	60	60	60	40	Negativo
2	80	60	0	10	40	2
3	80	80	20	Negativo	20	Negativo
4	60	60	60	60	40	Negativo
5	40	80	40	Negativo	40	1
6	60	60	60	20	20	5
7	80	80	0	10	30	Negativo
8	90	60	0	Negativo	60	30

DISCUSIÓN

Las pacientes en un 93 % pertenecen al grupo etario por encima de los 51 años, expresado y en un 75 % de las pacientes el diagnóstico de la lesión se realiza mediante la palpación del tumor, el 25 % restante, tenían una enfermedad subclínica con un examen físico normal.

El análisis de las características de presentación al examen clínico de acuerdo a la clasificación TNM, nos muestra como la mayoría de las lesiones, un 54 % se colocan dentro del grupo T1 (menores de 2 cm), 35 % lesiones T2 (entre 2 cm y 5 cm) y solo una paciente tiene un tumor T3, mayor de 5 cm.

La forma de expresión mamográfica de las pacientes, presentada de acuerdo a la clasificación BI-RADS, es revisada y vemos como un 53 %

se presenta con una franca lesión maligna a la mamografía tipo BI-RADS V, un 27 % BI-RADS IV, 17 % de las pacientes son BI-RADS VI y solo una paciente tiene una mamografía BI-RADS III donde no se apreciaba malignidad en el estudio mamográfico ^(6,7).

Un hallazgo interesante es, las características de estos tumores LB, a la RM. Llama poderosamente la atención la elevada frecuencia de multifocalidad en un 23 % de las pacientes, multicentricidad en un 20 % y solo una 57 % de las pacientes, tienen una lesión única por este estudio. El ultrasonido direccionado está indicado para complementar la evaluación diagnóstica de las pacientes que con cáncer de mama que presentan lesiones multicéntricas o multifocales a la RM. En esta experiencia dos de las pacientes con este tipo de lesiones el ultrasonido direccionado mostró otro cáncer ^(6,7).

Con respecto a la variedad histológica de estos tumores, no se presentan de manera diferente a lo que generalmente vemos en cáncer de mama, un 76 % de las lesiones son ductales, 10 % de lobulillares y un 10 % mucinoso ⁽⁸⁾.

Cuando analizamos los porcentajes de receptores hormonales, podemos observar como la media de RE está en 76 % con un mínimo de 40 % y un valor máximo de 90 %. Un aspecto importante es que ninguno de los tumores presentó un valor de RE por debajo de 10 %, cifras entre las cuales se considera una expresión débil del receptor y que está relacionado con una menor respuesta al tratamiento hormonal.

Para los RP la media está en 44 % con un mínimo de 0 % y un valor máximo de 90 %. En un 20 % estos receptores fueron negativos. Estos tumores Luminales con RP menor de 20 %, son ahora sacados fuera del grupo de Luminales A, aunque su expresión de Ki67 esté por debajo de 14 % de acuerdo al reporte, factor que introduciría un nuevo grupo de tumores a la clasificación molecular del cáncer de mama. En esta serie de cinco pacientes estudiados, cinco presentaron RP negativos, en tres de ellos se ha completado la evaluación de la respuesta al tratamiento con IA observando respuestas del 76,80 % y 89 %. Quiere decir que por lo menos en este pequeño grupo de pacientes, la ausencia de RP no limita la capacidad de respuesta al tratamiento hormonal.

En relación con la concentración de estrógenos en los tumores Luminales en general, la Sociedad Americana de Oncológica Clínica (ASCO) y el Colegio Americano de Patólogos, estableció unas recomendaciones sobre las pautas para la determinación de RE y RP por IHQ ⁽⁹⁾. Estas recomendaciones señalan que cualquier tumor con un resultado de RE por encima de 1 % debe ser considerado positivo para este marcador y tributario de tratamiento hormonal, porcentajes inferiores de este valor son considerados como negativo y sin indicación de este tratamiento. Ciertamente el porcentaje de células positivas para RE proporciona una aproximación

pronóstica de valor y ayuda en la definición de estrategias terapéuticas. Muchos estudios informan de la relación entre el nivel de los RE y el pronóstico o la supervivencia general o supervivencia libre de enfermedad, respuesta al tratamiento endocrino, supervivencia a los cinco años ⁽¹⁰⁻¹⁵⁾. Un punto importante del informe es que se considera un valor de RE entre 1 y 10 como una concentración débil del receptor y que la decisión final sobre tratamiento en este grupo de pacientes, dependerá de un balance con otras consideraciones clínico-patológicas de cada caso en particular. La popular concepción de que solo los tumores con concentraciones de estrógeno superiores al 10 % se consideraban positivos, no se relaciona con los valores porcentuales obtenidos por IHQ, sino con los antiguos resultados para la determinación de RE cuando se utilizaba Cytosol y donde solo un valor de RE por encima de 10 fmoL/mg era positivo ⁽¹⁵⁾.

En relación a la característica del Ki67, para el año 2011, fue revisada en esta institución la distribución porcentual del Ki67 de acuerdo a la clasificación molecular del cáncer de mama de 656 pacientes y se reportó que los tumores Luminales B Her2 negativo tenían una media porcentual de 43,8 %, solo los *basal like* con un 46,3 % tenían un valor mayor. El valor menor lo tuvieron los Luminales A con 6,44 % y un 31,67 % para los Luminales B Her2 positivo y 32,8 % para los que únicamente expresaron el Her2 positivo.

Tanto las cifras generales de la revisión que se hizo en esta institución, de 656 pacientes del año 2011 como las actuales de estos 30 pacientes incluidos en el protocolo Francisca, muestran que los tumores LB, tienen un índice de proliferación celular elevado como lo muestra los valores de Ki67 de este trabajo. La literatura confirma una directa relación entre mayores valores porcentuales del Ki67 y la agresividad del tumor. En él se aprecia el impacto que el tratamiento con IA en el tumor, tiene sobre el Ki67 mediante la determinación de este oncogén al primer mes

muestra una dramática disminución del marcador. Esta disminución es estadísticamente significativa ($P < 0,05$). Si consideramos el valor porcentual elevado del Ki67 en los tumores LB, se entiende porque hay una mayor tendencia a tratar estos tumores con quimioterapia como primera línea de tratamiento. En Venezuela Hamana Ly col.⁽¹⁶⁾, en su trabajo, reportan la relación entre los tumores grado III y mayor presencia de la proteína Ki67. Sin embargo, precisamente las características moleculares del tumor determinadas en este caso por IHQ, muestran que independientemente del grado celular, hay muchos otros factores que considerar, cuando se debe decidir un tratamiento en este grupo de pacientes^(17,18).

Es posible considerar que pudiera representar el valor del Ki67 en el tumor final, un poderoso factor pronóstico de la enfermedad, si sus valores están en cero o mínima expresión, esto ha sido reportado más frecuentemente, después de tratamientos con quimioterapia que hormonales. Es muy significativo que en el 50 % de las pacientes el Ki67 se hicieron negativas. El Ki67 es un gen expresado en todas las fases de la división celular, relacionados con la agresividad del tumor y su disminución después de tratamientos oncológicos, está expresando de manera clara un importante efecto de esos tratamientos. En nuestros casos observamos cómo sus valores iniciales eran elevados, en dos casos hasta 40 %. No hubo mayor modificación en los RE y negativización en un 25 % de los RP. Uno de los pocos trabajos reportados en la literatura, que se relacionan con tratamiento hormonal neoadyuvante y su efecto sobre la disminución del Ki67, es el reportado por Jones y col.⁽¹⁹⁾, durante la reunión de ASCO 2007, donde muestra los resultados del protocolo P024. En ese estudio Jones y col.⁽¹⁹⁾, evalúan el nivel del ciclo celular en especímenes quirúrgicos después de haber recibido tratamiento neoadyuvante con IA y tamoxifeno, no se hace ninguna distinción entre tumores Luminales. Las pacientes que reciben IA tienen mejor sobrevida libre de enfermedad y una mayor disminución del Ki67.

Otros autores han reportado poca respuesta al tratamiento hormonal con IA, pero en forma de tratamiento adyuvante. En este tipo de tumores, sin embargo, en la selección del tratamiento toma en consideración para los LB, aquellos con el menor valor de RE⁽¹⁸⁾.

Tal vez una de las diferencias más marcadas desde el punto de vista genético entre los tumores LA y LB, lo reporta Creighton CJ⁽¹⁷⁾, el autor plantea una profunda diferencia molecular entre ellos, habla de dos enfermedades distintas, con diferente biología, mostrando los LB un fenotipo más agresivo, y sustancial peor pronóstico de la enfermedad. Los define como un subgrupo de los tumores receptores hormonales positivos, con bajos valores de los RP, mayor índice de proliferación celular, expresado por el elevado Ki67, alto grado y probable poca respuesta al tratamiento hormonal. Afirma que aunque hay expresión de RE, tienen menos genes regulados por estrógenos además de vías alternas de crecimiento en muestra experimental. Los resultados del presente trabajo, muestran que al menos desde el punto de vista clínico y en pacientes posmenopáusicas, los tumores LB, tienen una muy adecuada respuesta al tratamiento hormonal con IA, en aquellas pacientes tratadas dentro de la modalidad de neoadyuvancia. En un 92 % de las pacientes se obtuvo una respuesta mayor del 50 % al finalizar el cuarto mes de tratamiento. Todas las pacientes presentaron respuesta al tratamiento. A diferencia de lo planteado por Creighton CJ⁽¹⁷⁾ en relación a los RP, en las pacientes de este estudio solo un 20 % tiene una expresión de RP menor al 20 %, cifra que como vimos en lo reportado por otros autores, parece condicionar un grupo de tumores más agresivos, sin embargo, este grupo de pacientes presentó respuestas importantes en este estudio^(9,10,18).

La respuesta al tratamiento desde el punto de vista del resultado final histológico, tipo de cirugía y estatus de los ganglios axilares, dada la importancia de sus características para evaluar

de manera acertada el impacto de los IA en los tumores LB, impone comentarios aparte.

Con respecto a las características histológicas del tumor la respuesta patológica completa, es la mayor evidencia de la eficacia del tratamiento, hay un ganado interés en la evaluación de la enfermedad residual, de manera que se obtenga mayor conocimiento sobre los mecanismos de resistencia del tumor y su tratamiento. De los trabajos de quimioterapia neoadyuvante, como el Protocolo NSABP 27, se desprende el beneficio en supervivencia general de las pacientes que obtienen una respuesta patológica completa. Perou y col. ⁽²⁰⁾, reportan una substancial diferencia en la respuesta patológica completa, entre los diferentes tumores de acuerdo a su clasificación molecular, tratados con antraciclina y taxanos. Así los LA, tienen un 3 %, LB, 16 %, Her2 positivos 33 % y para los *basal like* un 37 %. En este trabajo se presenta una cifra igual a la reportada por otros estudios de RPC para los LB cuando se obtuvo en 2 de 12 pacientes operadas, un 16,66 %. Pero adicional a este importante resultado un 92 % de las pacientes presentó más de un 50 % de respuesta clínica al cuarto mes de tratamiento y ninguna de las pacientes presentó estabilización o progresión de la enfermedad ⁽¹⁴⁻²⁰⁾.

Cuál será el impacto de estos resultados en la supervivencia general y libre de enfermedad en estas pacientes no lo sabemos, pero la literatura reporta un definitivo efecto beneficioso en ese sentido, cuando al final del tratamiento de quimioterapia u hormonoterapia neoadyuvante, se obtiene una disminución o desaparición del Ki67 y una RPC.

Puede explicarse este grado tan importante de respuesta únicamente al fenotipo genético de este tumor y la sensibilidad a los IA, en este grupo de pacientes posmenopáusicas. Pudiera estar la explicación para la diferencia entre el buen carácter de la respuesta clínica de estos tumores a los IA y su perfil molecular agresivo, en lo que ahora se reporta en el *Cancer Genome*

Atlas (TCGA) que muestra de manera general que los subtipos de receptores y las clasificaciones moleculares, son realmente consistentes entre ellas, pero con algunas discrepancia como por ejemplo, casos de tumores HER 2 negativo que muestran características moleculares de Her2 positivo, como señalización del gen, lo que haría posible tratar estos tumores con antiHer2 ⁽²¹⁻²³⁾.

El comportamiento de la enfermedad axilar fue igualmente adecuado, a 5 pacientes con PAAF positiva inicial se les realizó una disección axilar, de ellas, un 40 % presentaron ausencia de enfermedad ganglionar luego del tratamiento. Los resultados del tratamiento de una serie de pacientes de la institución utilizando quimioterapia neoadyuvante mostraron negativización de la axila en un 36 %, cifras similares han sido presentadas en la literatura.

El tipo de cirugía que finalmente les fue realizada a las pacientes, cumple de igual manera los objetivos de la estrategia del tratamiento neoadyuvante en este caso con hormonas, cuando en un 92 % se pudo realizar una cirugía preservadora de la mama.

Hasta el momento la literatura médica parece estar exenta de protocolos de investigación clínica, que den alguna respuesta sobre el tratamiento más adecuado para los tumores LB ⁽²⁰⁾. Estos tumores tanto en escenario adyuvante o neoadyuvante, son tratados mayoritariamente con quimioterapia.

Las recomendaciones del consenso de *Saint Gallen* del año 2011 ⁽¹⁾, tampoco fue claro en las opciones terapéuticas para este grupo de tumores y han permanecido en una especie de limbo terapéutico.

En el presente trabajo se manejó la hipótesis que perteneciendo los tumores LB, al grupo de tumores luminales, donde una de sus características genéticas más importantes es la expresión de RE y RP, podría intentarse alguna modalidad de tratamiento hormonal. Los resultados del estudio muestran que más de un 92 % de las pacientes tuvieron una

respuesta mayor al 50 %, que en un 16,617 %, 2 de 12 pacientes operados mostraron una RPC del tumor, fue además estadísticamente significativa la diferencia de los valores del Ki67 después de un mes de tratamiento ($P<0,05$), lo que demuestra que la evaluación de la respuesta mediante la utilización del Ki67 fue de utilidad. En todas las pacientes donde se obtuvo una respuesta clínica y ecográfica, se evidenció de manera igualmente clara una disminución estadísticamente significativa del valor porcentual del Ki67. Pero más importante que eso, es que en un 50 % de las pacientes hubo ausencia del Ki67 en las piezas operatorias, señal de un importante efecto de los IA en los cáncer de mama LB.

Adicionalmente, el tratamiento de los tumores LB con IA, modifica las características moleculares de los receptores hormonales del tumor de una manera donde hubo un muy discreto cambio en los receptores de estrógeno y un 25 % de negativización de los RP. Si consideramos la adecuada validación de los resultados de la IHQ, mediante la comparación de sus resultados con el *Oncotype DX* podemos asumir que el carácter molecular del tumor LB después de tratamiento con IA, si es diferente a las características del tumor antes del tratamiento, se relacionarían con heterogeneidad del tumor, efecto del tratamiento,

selección clonal, entre otras.

El tratamiento con IA, en mujeres posmenopáusicas portadoras de tumores LB, es de utilidad, evitando la morbilidad de la quimioterapia, igualmente la disminución porcentual del valor Ki67 a las 4 semanas de iniciado el tratamiento es un buen indicador de la respuesta.

La evaluación constante de supervivencia general y libre de enfermedad, será la única manera de evaluar adecuadamente el beneficio final del tratamiento hormonal con IA a manera neoadyuvante en este grupo de mujeres posmenopáusicas portadoras de tumores LB.

La hormonoterapia neoadyuvante ofrece una extraordinaria oportunidad de relacionar la biología del tumor, la respuesta al tratamiento y la sobrevida. Cuál será el comportamiento con respecto a supervivencia general libre de enfermedad, en este grupo de pacientes, será una conclusión del seguimiento minucioso en el cual se coloca a las pacientes. Sin embargo, las cifras de respuesta clínica y patológicas adecuadas, y la importante disminución del Ki67 hacen presagiar a la luz de lo reportado en la literatura y aquí revisado que este tratamiento será en la mayoría de las pacientes el adecuado.

REFERENCIAS

1. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. Saint Gallen 2011. Breast Care (Basel). 2011;6(2):136-141. Disponible en: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/doi/10.1159/000328054>.
2. [No authors list]. Pre-surgical treatment of luminal type breast cancer. Breast Cancer Consensus Kyoto, Japan, 2011. Disponible en: URL: <http://www.ostr-institute.org/download/doc/68.pdf>
3. Auriemma A, Mercanti E, Fiorio M, Mandara M, Giovannini M, Pavarana A, et al. Invasive breast cancer: Ki67 evaluation in 3 909 early breast cancer patients. J Clin Oncol. 2005;23:16S.
4. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologist Guideline Recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast

- cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(21):3543.
5. Bharagva R, Striebel J, Onisko A, McManus K, Dabbs DJ. Ki67 labeling index in breast carcinoma: An immunohistochemical study with correlation to molecular subtypes. *J Clin Oncol*. 2008;26:(Suppl 20 abstr 22107)
 6. Law Y, Cheung Ps, Lau S, Lo GG. Impact of magnetic resonance imaging on preoperative planning for breast cancer surgery. *Hong Kong Med J*. 2013;19(4):294-309.
 7. O'Flynn EA, DeSouza NM. Functional magnetic resonance: Biomarkers of response in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2011;13(1):204.
 8. Barnes DM, Harris WH, Smith P, Millis RR, Rubens RD. Immunohistochemical determination of estrogen receptor: Comparison of different methods of assessment of staining and correlation with clinical outcome of breast cancer patients. *Br J Cancer*. 1996;74:1445-1451.
 9. Elledge RM, Green S, Pugh R, Allred DC, Clark GM, Hill J, et al. Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PgR), by ligand-binding assay compared with ER, PgR and pS2, by immunohistochemistry in predicting response to tamoxifen in metastatic breast cancer: A Southwest Oncology Group Study. *Int J Cancer*. 2000;89 (2):111-117.
 10. Dowsett M, Alfred C, Knox J, Quinn E, Salter J, Wale C, et al. Relationship between quantitative estrogen and progesterone receptor expression and human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2) status with recurrence in the arimidex, tamoxifen alone or in combination trial. *J Clin Oncol*. 2008;26 87):1059-1065.
 11. Cowen PN, Teasdale J Jackson P, Reid BJ. Estrogen receptor in breast cancer: Prognostic studies using a new immunohistochemical assay. *Histopathology*. 1999;17(4):319-325.
 12. Lockwood CA, Ricciardelli C, Raymond WA, Seshadri R, McCaul K, Horsfall DJ. A simple index using video image analysis to predict disease outcome in primary breast cancer. *Int J Cancer*. 1999;84(3):203-208.
 13. Esteban JM, Ahn C, Battifora H, Felder B. Quantitative immunohistochemical assay for hormonal receptors: Technical aspects and biological significance. *J Cell Biochem Suppl* 1994;19:138-145.
 14. Yamashita H, Yando Y, Nishio M, Zhang Z, Hamaguchi M, Mita K, et al. Immunohistochemical evaluation of hormone receptor status for predicting response to endocrine therapy in metastatic breast cancer. *Breast Cancer*. 2006;13(1):74-83.
 15. Heam B, Im Sa, Lee Kh, Han SW, Oh DY, Kim JH, et al. Ki67 can be used for further classification of triple negative breast cancer into two subtypes with different response and prognosis. *Breast Cancer Res*. 2011;13(2):R22.
 16. Hamana Z, Bianchi Gi. Expresión de pcNA y Ki 67 en el ADC infiltrante de cáncer de mama. *Rev Venez Oncol*. 2003;15(3):148-156.
 17. Creighton CJ. The molecular profile of luminal B breast cancer. *Biologics*. 2012;6:289-297.
 18. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(5):1508-1516.
 19. Jones RL, Salter J, A'Hern R, Nerurkar A, Parton M, Reis-Filho JS, et al. The prognostic significance of Ki67 before and after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;116(1):53-68.
 20. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2000;406(6797):747-752.
 21. Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Griffith C, Boeddinghaus I, et al. Biomarker changes during neoadjuvant anastrozole, tamoxifen, or the combination: Influence of hormonal status and HER-2 in breast cancer: A study from the IMPACT trialists. *J Clin Oncol*. 2005;23:2477-2492.
 22. Bose R, Kavuri SM, Searleman AC, Shen W, Shen D, Koboldt DC, et al. Activating Her2 mutations in Her2 gene amplification negative breast cancer. *Cancer Discov*. 2013;3(2):224-237.

CÁNCER DE MAMA MODELO EXPERIMENTAL EN RATAS INDUCIDO MEDIANTE ADMINISTRACIÓN DE 1-METHYL-1 NITROSOUREA

YASMÍN VELÁSQUEZ, JUAN F LIUZZI, AUGUSTO TEJADA, ALI GODOY, CARLOS QUINTERO

SERVICIOS HOSPITALARIOS ONCOLÓGICOS DEL IVSS. CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: La importancia del cáncer de mama aumentó en los últimos años, debido a que es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres. **MÉTODO:** Surge el interés, de reproducir modelos de inducción de cáncer, mediante carcinógenos químicos en nuestros animales experimentales para una vez evaluados estos modelos en nuestro país, aplicarlos en prevención y lucha contra el cáncer de mama. **RESULTADOS:** A los 120 días de edad de las ratas, posterior a la administración de 50 mg/kg de peso de 1-METHYL-1 NITROSOUREA, se examinó la piel a través de luz translúcida, observando en 51,2 % de las mamas del grupo experimental aumentó del tamaño. En 12,2 % de las mamas, del grupo experimental se observó microscópicamente, un foco de adenosis glandular con cambios oncocíticos y en 7,3 % dos focos. En los pulmones del grupo experimental (46,3 %), se evidenció un extenso infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario difuso. La media del tamaño, de las lesiones en la mama es de 0,10 cm con desviación estándar de 0,20 y una P de 0,492, el porcentaje de afectación por lesiones inflamatorias de los pulmones tuvo una media de 13,17 % con una desviación estándar de 27,70 y una P de 0,492. **CONCLUSIONES:** Estos modelos permiten estudiar el proceso de carcinogénesis de la glándula mamaria. Es posible que el de 1-METHYL-1 NITROSOUREA sea capaz de dar origen, adenosis microglandular, que posteriormente progresa a carcinoma de mama.

PALABRAS CLAVE: 1-Methyl-1 nitrosourea, carcinogénesis, adenosis, micro-glandular, modelos, experimentales.

SUMMARY

OBJECTIVE: The importance of the breast cancer increased in our country in the recent years, because it is considered the second leading cause of cancer death in the women. **METHOD:** Because of this interest arises to reproduce the models of cancer induction by the chemical carcinogens in our experimental animals after evaluating these models in our country, we tried to apply them in preventing and fighting the breast cancer. **RESULTS:** At the last 120 days of the age, the rats after the administration of 50 mg / kg body weight of 1-METHYL-1 NITROSOUREA, the skin was examined by using light translucent, in 51.2 % observed in the experimental animal group breast enlargement. In 12.2 % of the breast, the experimental animal group was observed microscopically, a focus of adenosis glandular with oncocytic changes and in 7.3 % two foci. In the lungs of the experimental animal group (46.3 %) was evidenced extensive diffuse lymphoplasmacytic inflammatory and infiltrated. The mean size of the lesions in the breast is 0.10 cm with a standard deviation of 0.20, and a P of 0.492. **CONCLUSIONS:** We conclude in our work that the percentage of involvement by inflammatory lung lesions had a mean of 13.17 % with a standard deviation of 27.70 and a P of 0.492. It is possible that 1-METHYL-1 NITROSOUREA is able to give rise micro glandular adenosis, which subsequently progresses to breast carcinoma.

KEY WORDS: 1-Methyl-1 nitrosourea, carcinogenesis, adenosis, micro glandular stenosis, experimental models.

Recibido: 12/12/2013 Revisado: 23/01/2014
Aceptado para publicación: 04/02/2014

Correspondencia: Dra. Yasmín Velásquez. Servicios
Hospitalarios Oncológicos del IVSS. Calle
Alejandro Calvo Laiter, El Cementerio, Caracas.
Tel:+58426518855514. E-mail: yvj_ve@hotmail.com.

INTRODUCCIÓN

El cáncer actualmente es definido como una enfermedad genética, que condiciona la pérdida de la homeostasis celular; originando debido a causas externas entre ellas (tabaco, deficiencia de alimentos, sustancias químicas, radiaciones) o causas internas (mutaciones o problemas hormonales o inmunológicos) ⁽¹⁾. El cáncer ocupa el segundo lugar entre las diversas causas de muerte en Venezuela, posición, que ha mantenido en los últimos 25 años, siendo solo superado por enfermedades del corazón y representando el 15 % de la mortalidad diagnosticada en el país ⁽²⁾.

En muchos países, el cáncer de mama es un grave problema sanitario, cuya importancia se ha acrecentado en los últimos años, debido a que es el cáncer más frecuente en las mujeres en todo el mundo, y es la segunda causa de muerte por cáncer en ellas. Debido al aumento de la morbi-mortalidad por el cáncer, surge el interés de reproducir modelos de inducción de cáncer, mediante carcinógenos químicos en nuestros animales experimentales, para una vez evaluados estos modelos en nuestro país, puedan ser utilizados para aplicarlos en la prevención y lucha contra el cáncer de mama. El propósito general en esta investigación, es reproducir el modelo de inducción de cáncer de mama mediante el 1-METHYL-1 NITROSOUREA (MNU), para contribuir a la comprensión de la biología del cáncer. Desde las experiencias de William Harvey, que comparó el latido cardíaco en distintas especies, los datos obtenidos mediante experimentos en animales han sido objeto de permanente de interés ⁽³⁻⁶⁾. Los modelos animales en cáncer han sido utilizados desde hace muchos años en distintas áreas de la investigación, constituyendo uno de los pasos fundamentales en la biomedicina. Se requieren tanto para proyectos de investigación como en pruebas diagnósticas y terapéuticas y en los controles de productos en la industria farmacológica ⁽⁶⁾.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) expresaba en su XI Reunión Interamericana de 1980:

“los países que han logrado un gran avance en el control de las enfermedades humanas y animales, son aquellos que han establecido entidades que se dedican al mejor desarrollo de la ciencia de los animales de laboratorio” ⁽⁶⁾.

Este avance, sin embargo, debe ir asociado al cumplimiento de normas éticas. En esa línea, la ciencia de los animales de laboratorio, fue creada para ayudar a la comunidad científica a mejorar todos los aspectos concernientes a la experimentación animal ⁽⁶⁾.

Los experimentos con animales tienen su fundamento en el hecho de considerar a otras especies animales, como modelos en miniatura de los problemas humanos. Se realizan experimentos con animales básicamente en tres campos: la docencia, la industria y la investigación ⁽⁶⁾.

La mayoría de los conocimientos biológicos y el desarrollo de nuevos métodos de prevención y bienestar de los humanos y animales obligan a recurrir a la experimentación en animales vivos de una gran variedad de especies, lo cual solo deberá realizarse después de considerar debidamente la necesidad de su utilización. Gracias a los métodos de investigación en animales los científicos han creado diversos tratamientos para curar enfermedades y prolongar la vida humana. Ejemplo de esto es el origen de vacunas (poliomielitis), los trasplantes de órganos, las transfusiones de sangre, la diálisis en pacientes con insuficiencia renal, técnicas quirúrgicas y el valor terapéutico de los medicamentos nuevos, se prueban primero en animales ⁽⁶⁾. Los resultados de la investigación con modelos animales proporcionan información necesaria para diseñar pruebas humanas que también deben completarse para la aprobación legal de nuevos dispositivos, fármacos y procedimientos con carácter terapéutico y de diagnóstico. Es necesario conocer cómo un nuevo fármaco o procedimiento afectará a un sistema biológico completo antes de usarlo en humanos. Esto es crítico, tanto por razones científicas como éticas, para no sobrecargar en exceso al ser humano. Un ejemplo es que muchos de los experimentos que se realizan pueden responderse más rápidamente en animales, porque se usan modelos con un ciclo

reproductivo corto.

En efecto, en los códigos de ética para la investigación biomédica los ensayos con animales es una obligación. Según el Código de Nuremberg, cualquier experimento hecho en seres humanos “debe ser diseñado y basado en los resultados de investigación animal”. La Declaración de Helsinki, adoptada en 1964 por la XIII Asamblea Médica Mundial y revisada en cinco ocasiones, cita también que la investigación médica en sujetos humanos “debe estar basada en pruebas de laboratorio adecuadamente realizadas y en experimentación con animales”⁽⁷⁾.

Actualmente existen diversos modelos animales experimentales de inducción de cáncer de mama, los cuales reúnen diversas características que son de utilidad en el estudio de diferentes aspectos del cáncer como son:

1. Los tumores se desarrollan en corto tiempo.
2. Son órganos específicos, es decir, se desarrollan principalmente en la glándula mamaria.
3. El carcinógeno causa un efecto pobre o nulo a nivel sistémico.
4. Los tumores mamarios tienen un origen histológico y características patológicas similares al cáncer de mama en humanos⁽⁵⁻⁸⁾.

Debido a que el cáncer de mama es la principal neoplasia que afecta a mujeres en todo el mundo, con exclusión del cáncer de piel no melanoma, y la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres, después de cáncer de pulmón⁽⁹⁾, surge nuestro interés en reproducir uno de estos modelos experimentales en nuestro país, y que este sea usado para evaluar la biología del cáncer de mama, e identificar agentes efectivos en el control y tratamiento de cáncer en humanos.

De igual manera, estos modelos permiten la comprensión de los factores que influyen en la mayor susceptibilidad al carcinoma de mama en Venezuela, actualmente no existe bibliografía nacional en relación con estos modelos experimentales.

Se requiere del uso de modelos experimentales adecuados, tales como la inducción de carcinomas en la glándula mamaria en ratas, mediante la

administración de los hidrocarburos aromáticos policíclicos, para evaluar la acción de diferentes métodos en la prevención y tratamiento en cáncer de mama.

Estos modelos experimentales, han permitido a los investigadores determinar factores que influyen en el desarrollo del cáncer de mama, inducido por carcinógenos, como son la edad y los factores hormonales, porque de estos depende el grado de diferenciación de la glándula mamaria^(3,4).

Las especies que han sido utilizadas en los modelos de cáncer de mama son el ratón y la rata y entre los agentes químicos más utilizados, está el 7,12 dimetil-Benzo(a) antraceno (DMBA) el cual se administra vía intra-gástrica y el MNU, el cual puede ser administrado por vía intravenosa, subcutánea e intraperitoneal, originando en las ratas tumores principalmente ductales, compartiendo algunas características con los carcinomas de mama en los humanos⁽³⁻⁵⁾.

El MNU, es un agente alquilante, y exhibe su toxicidad mediante la transferencia de sus grupo metilo a las núcleo-bases. Su efecto oncogénico parece deberse a la acción metilante de estos compuestos sobre la guanina, lo que daría lugar a la aparición de cambios irreversibles en el DNA^(2,5).

Este modelo nos permite examinar el proceso de carcinogénesis en el momento de iniciación del mismo y durante el proceso de promoción del carcinoma^(2,4,5).

Las características biológicas de cada modelo han sido bien estudiadas, y se ha observado que ambos sistemas inducen de una manera fácil tumores en mama, afectan órganos específicos y originan principalmente carcinomas ductales⁽⁴⁾.

Las características en las cuales difieren ambos modelos, es que los carcinomas de mama inducidos por el MNU son histológicamente más agresivos y la respuesta hormonal es diferente en ambos modelos⁽⁵⁻¹²⁾.

La dependencia hormonal en el modelo inducido por MNU, fue demostrada en los resultados obtenidos por Lou J y col.⁽⁵⁾, que evidenciaron que la progresión de una lesión pre-maligna a maligna en la glándula mamaria, es inhibida al realizar ooforectomía, y que

el fenotipo de independencia hormonal puede ser conferido en el momento de inicio a la exposición al carcinógeno. En este sentido Russo y col. ⁽¹³⁾, publicaron que el estatus hormonal en dichos carcinomas parece ser semejante al del cáncer de mama en las mujeres.

El modelo con DMBA, proporciona un modelo para el estudio de tumores mamarios, que requiere de una activación metabólica para inducir los tumores, además los tumores son más dependientes de prolactina y son menos agresivos ⁽¹⁴⁻²¹⁾.

El cáncer es definido como una enfermedad genética que condiciona la pérdida de la homeostasis celular, debido a una mutación o falla en la regulación de los genes celulares normales ⁽¹⁾.

Las características patogénicas en el modelo experimental del MNU, han sido descritas mediante técnicas moleculares. Uno de los cambios genéticos somáticos identificados, es la transición del GGA a GAA en el codón 12 del proto-oncogen Ha-ras (ras 12) en un elevado porcentaje de los carcinomas ⁽⁵⁾.

Estudios realizados ponen de manifiesto que el carcinógeno MNU, es el agente directo responsable de la activación del oncogén H-ras-1 ^(5,14,15). Actúa como un metilante directo de la posición O⁶ de la segunda desoxiguanosina en el codón 12 ⁽⁵⁾.

El MNU es un agente altamente lábil en condiciones fisiológicas, esto permite concluir que el proceso carcinogénico se inicia a pocas horas de una única exposición al carcinógeno en los animales sexualmente maduros ⁽⁵⁾. De esta manera, la activación del oncogén Ha-ras-1 en el carcinoma mamario inducido por el MNU, es el resultado de mutaciones localizadas específicamente en una región no mayor de cuatro nucleótidos ^(5,15,16).

La activación de la carcinogénesis por el MNU requiere la activación de dos o más oncogenes cooperantes ⁽¹⁶⁾.

Numerosos estudios indican que esta mutación es un fenómeno iniciador temprano ⁽¹⁷⁾ como resultado de la metilación del nucleósido guanina ^(5,15), aunque, recientemente se ha descrito que dicha mutación es diferente entre las glándulas mamarias abdomino-

inguinales y cervico- torácicas, siendo tres veces superiores en las glándulas anteriores que en las posteriores ⁽¹⁾.

La ruta, dosis e intervalo de administración de MNU fue inicialmente descrito por Gullino y col. ⁽¹¹⁾ estos autores utilizaron tres inyecciones intravenosas separadas por intervalos de un mes, con una primera dosis a los 50-55 días de edad.

Posteriormente, modificaron este proceso y la administración del carcinógeno, se realizó en dos dosis intravenosas a los 50 días de edad, con una semana de diferencia. En el mismo laboratorio se demostró que una sola dosis intravenosa de MNU, a los 50 días de edad era capaz de inducir carcinomas de mamas.

En 1983 describieron que el MNU, puede ser inyectado subcutáneo a los 50 días de edad sin perder especificidad ni eficacia en la inducción del tumor. Igualmente proponen que el número de tumores incrementa en proporción a la dosis del carcinógeno, debido a que el período de latencia disminuye al aumentar la dosis de MNU ⁽¹⁶⁻²¹⁾.

Rivera y col., presentaron un modelo, basados en tres inyecciones intraperitoneales de MNU a los 50, 80 y 100 días de edad, y todos los tumores expresaron receptores hormonales positivos ⁽²¹⁾.

Martin y col., en referencia a este modelo indican que el proceso de inducciones tumorales es fuertemente dependiente de estrógenos, por lo que la pérdida de estrógeno inhibe la carcinogénesis inducida por MNU ⁽²²⁾. En este modelo experimental los estrógenos y la prolactina juegan un papel importante en la promoción de la carcinogénesis ^(8,9). En relación a la vía de administración, se ha demostrado que la vía intraperitoneal, es la ruta más rápida y la que proporciona un método más simple, reproducible, fiable y de menor variabilidad. La única desventaja son las lesiones de órganos intraperitoneales, aunque esto puede ser evitado usando agujas adecuadas y estandarizando el lugar de las inyecciones ⁽⁴⁾.

Los carcinomas mamarios en ratas inducidos por MNU, son tumores invasivos agresivos y más dependientes de estrógenos de allí la importancia de la gran cantidad de estudios realizados con este modelo para evaluar tratamientos hormonales en cáncer de

mama ^(4,5). En la mayoría de las ratas los tumores malignos muestran características muy comunes con el carcinoma intraductal y el carcinoma ductal en los humanos ⁽¹³⁾.

La lucha contra el cáncer de mama, debe considerar el uso de estos modelos experimentales en animales, ya que estos nos van a permitir descubrir nuevos medicamentos para ser usados en la quimioprevención y en el tratamiento de esta patología.

HIPÓTESIS

El N-metil-nitrosourea administrado intraperitoneal, a ratas de la cepa Sprague Dawley de 50 días, permitirá crear el modelo experimental de cáncer de mama en ratas.

OBJETIVOS

Objetivo General

Reproducir un modelo experimental, mediante la inducción química de cáncer de mama en ratas con MNM, en ratas cepa Sprague Dawley, criada bajo condiciones de bioterios convencionales en el país, con el fin de iniciar una línea de investigación en carcinogénesis mamaria.

Objetivos Específicos

1. Determinar el tiempo de latencia necesario para que el MNM origine cáncer de mama en nuestras ratas Sprague-Dawley.
2. Calcular la incidencia de tumores de mama palpables, posterior la administración del carcinógeno.
3. Identificar las localizaciones más frecuentes de los tumores de mama inducidos por el MNU en ratas Sprague-Dawley.
4. Evaluar la respuesta al carcinógeno mediante la cuantificación del número de tumores en la rata.
5. Caracterizar el grado de infiltración tumoral al evaluar el tamaño de los tumores originados por el carcinógeno.

6. Determinar la mortalidad en las ratas posterior a la inducción de cáncer de mama con MNU.

MÉTODO

Tipo de estudio: experimental. Las variables dependientes están conformadas por la incidencia de tumores inducidos por el carcinógeno, el grado de infiltración y la localización de los tumores y el tiempo de necesario para la aparición del cáncer.

La variable interviniente es el MNU, que se aplicará vía intraperitoneal a ratas a los 50, 80 y 110 días de edad. El cuidado de los animales a utilizar será llevado a cabo en el Bioterio de la Escuela de Medicina “Dr. José María Vargas”, de la Universidad Central de Venezuela, según las normas y principios básicos internacionales y Normas Fonacit para el mantenimiento de animales de laboratorio y para investigación en animales. Los materiales tóxicos utilizados posteriores a su uso serán congelados en cavas en el Bioterio y luego trasladados a crematorios por parte de personal del Ministerio del Ambiente. Se utilizarán 40 ratas albinas, hembras vírgenes, cepas Sprague-Dawley con 50 días de edad, provenientes del Bioterio de la Escuela de Medicina “Dr. José María Vargas”, distribuidas aleatoriamente. El MNU SIGMA DANGEROUS será adquirido a BioCrom. CA[®]. Empresa encargada de la distribución de productos cancerígenos en Venezuela.

GRUPOS EXPERIMENTALES

Grupo A: representa al grupo control (5 ratas), al cual se inyectará intraperitoneal solución de NaCl al 0,9 % ajustada a un pH 4 con ácido acético a los 50, 80 y 110 días de edad, seguidamente serán devueltas a sus jaulas con alimentación estándar para ratas y agua ad libitum, alojadas en cajas regulares y bajo ciclos de 12 h de luz y 12 h de oscuridad.

Grupo Experimental B: constituido por 35 ratas las cuales se le administrará 50 mg /kg de peso de MNU a través de la pared abdominal, a los 50, 80 y 110 días de edad, seguidamente serán devueltas a sus

jaulas con alimentación estándar para ratas y agua ad libitum, alojadas en cajas regulares y bajo ciclos de 12 h de luz y 12 h de oscuridad.

Procedimientos

Todas las ratas serán evaluadas, semanalmente mediante el peso y la palpación para detectar la presencia de tumores, a nivel de la pared tóraco-abdominal y la región inguinal, lo cual será registrado por fecha.

El crecimiento del tumor será analizado, en base al tiempo de latencia o número de días transcurrido después de la primera inyección de MNU, tamaño del tumoral o porcentaje de ratas que desarrollan al menos un tumor, número medio de tumores por ratas y el tamaño y localización de los tumores.

A los 120 días serán sacrificadas todas las ratas. Para tal fin, las ratas serán anestesiadas por medio de la administración intramuscular de 40 mg/kg de ketamina y 5 mg/kg de xilaxina. Luego, a través de una incisión de 4 cm sobre la línea media de la pared abdominal, debidamente rasurada y lavada con solución yodopovidina, se realizará la laparotomía y toracotomía, durante el cual la piel será examinada a través de luz translúcida y de esta manera evaluar la localización, número y tamaño de los tumores mamarios, los mismos serán fotografiados para proporcionar información de la localización y morfología y se realizará la resección de los mismos, colocados en formalina al 3 % para ser enviados al servicio de anatomía patológica, donde se realizará el estudio anatomopatológico de estos tumores.

Drogas a utilizar

Se anestesiarán con ketamina (Ketalar®) a la dosis de 40 mg/kg de peso. Además de xilacina (Setón®) al 2 % a la dosis de 5 mg/kg de peso como relajante y analgésico vía intramuscular.

El MNU, será mantenido en hielo durante el proceso, luego será disuelto inmediatamente antes de su empleo en el NACL al 9 %, ajustado a pH 4 con ácido acético. La solubilidad en agua del MNU será de 1,4 % a temperatura ambiente. Una vez

preparado en solución el MNU será utilizado en 20 min, las inyectoras serán envueltas en papel de aluminio hasta que sean utilizadas, porque el MNU es sensible a la luz y a la humedad. Las inyectoras serán llevadas a las sala de inyección de animales sobre hielo.

Tratamiento estadístico adecuado

Se realizó el análisis estadístico mediante el cálculo de la media y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales se calculó sus frecuencias y porcentajes. Los contrastes para tablas 2 x 2, se basaron en la prueba exacta de Fisher; para tablas de 2 columnas y más de 2 filas, se empleó la prueba Chi-cuadrado de Pearson; para las variables continuas, se aplicó la prueba no paramétrica W de Wilcoxon. Se consideró un contraste significativo si $P < 0,05$. Los datos se analizaron con SPSS 17®.

RESULTADOS

A los 120 días de edad de las ratas, posterior a la administración de 50 mg/kg de peso de MNU, se examinó la piel través de luz translúcida, con la evidencia macroscópica de mamas aumentadas de tamaño en 21 (51,2 %) ratas de un total de 41 en el grupo experimental, sin evidenciar aumento de tamaño en el grupo no experimental (Cuadro 1).

Las mamas aumentadas de tamaño macroscópicamente, se localizaron en el grupo experimental en el tórax en 37,5 % y en 24,4 % se localizaron en el abdomen (Cuadro 2 y 3).

El mayor porcentaje de ratas del grupo experimental 80,5 %, no presentó lesiones al evaluar microscópicamente las glándulas mamarias, solo un 12,2 %, de este grupo presentaron un área de la mama, con adenosis micro-glandular con cambios oncocíticos. En un 7,3 % de este grupo se evidenciaron dos áreas del tejido mamario con adenosis micro-glandular

Cuadro 1. Comparación de mama según grupo.

Mamas	No experimental		Experimental	
	n	%	n	%
Aumentadas	0	0,0	21	51,2
Normales	5	100,0	20	48,8
Total	5	100,0	41	100,0

P exacta de Fisher = 0,054

Cuadro 2. Comparación de presencia de mama en tórax según grupos.

Respuesta	No experimental		Experimental	
	n	%	n	%
Si	0	0,0	15	37,5
No	5	100,0	25	62,5
Total	5	100,0	40	100,0

P exacta de Fisher = 0,147

Cuadro 3. Comparación de presencia de mama en abdomen según grupos.

Respuesta	No experimental		Experimental	
	n	%	n	%
Si	0	0,0	10	24,4
No	5	100,0	31	75,6
Total	5	100,0	41	100,0

P exacta de Fisher = 0,570

con cambios oncocíticos. No se presentaron lesiones microscópicas en el tejido mamario del grupo no experimental (Cuadro 4).

Cuadro 4. Comparación de número de tumores según grupos

Respuesta	No experimental		Experimental	
	N	%	N	%
Ninguna	5	100,0	33	80,5
Una	0	0,0	5	12,2
Dos	0	0,0	3	7,3
Total	5	100,0	41	100,0

P = 0,554

Al realizar la incisión sobre la pared abdominal y el tórax y evaluar macroscópicamente, los pulmones, se pudo visualizar la presencia de nódulos blanquecinos, en diecisiete ratas de las cuarenta y uno, del grupo experimental constituyendo un 41,5 %, el grupo no experimental no presentaron nódulos en los pulmones (Cuadro 5).

Los pulmones fueron evaluados microscópicamente, y en diecinueve ratas (46,3 %), se evidenció un extenso infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario difuso, y en ciertas áreas que, formaban agregados linfoides que se disponían alrededor de los bronquios principales y los bronquiolos (Cuadro 6).

Cuadro 5. Comparación de lesiones macroscópicas en pulmón según grupos.

Respuesta	No experimental		Experimental	
	N	%	n	%
Nódulos	0	0,0	17	41,5
Normal	5	100,0	24	58,5
Total	5	100,0	41	100,0

P = 0,142

Cuadro 6. Comparación de lesiones microscópicas en pulmón según grupos.

Respuesta	No experimental		Experimental	
	n	%	n	%
Infiltrado	0	0,0	19	46,3
Normal	5	100,0	22	53,7
Total	5	100,0	41	100,0

P = 0,067

Al comparar el número de lesiones, con infiltrado inflamatorio en los pulmones, se puede ver que diecinueve ratas (46,3 %) del grupo experimental, no presentaron lesiones inflamatorias en los pulmones, una rata (2,4 %) presentó solo una lesión, ocho ratas presentaron dos lesiones en los pulmones (19,5 %) y en trece (31,7 %) ratas, se evidenció la presencia de más de dos lesiones inflamatorias en los pulmones del grupo experimental (Cuadro 7).

Las lesiones inflamatorias, se presentaron con igual frecuencia, al comparar ambos pulmones; en diecinueve ratas se presentaron en el pulmón derecho y de igual manera diecinueve ratas

Cuadro 7. Comparación de número de tumores en pulmón según grupos.

Respuesta	No experimental		Experimental	
	n	%	n	%
Ninguno	5	100,0	19	46,3
Uno	0	0,0	1	2,4
Dos	0	0,0	8	19,5
Más de dos	0	0,0	13	31,7
Total	5	100,0	41	100,0

P = 0,162

presentaron lesiones en el pulmón izquierdo constituyendo esto un 46,3 % respectivamente. (Cuadro 8).

Cuadro 8. Comparación de presencia de lesiones macroscópicas en pulmón.

Respuesta	No experimental		Experimental	
	n	%	n	%
Derecho				
Si	0	0,0	19	46,3
No	5	100,0	22	53,7
Izquierdo				
Si	0	0,0	19	46,3
No	5	100,0	22	53,7

Derecho: P = 0,067

Izquierdo: P = 0,067

Al comparar el tamaño de las lesiones en la mama y los pulmones en el grupo experimental, se puede observar que la media del tamaño, de las lesiones en la mama es de 0,10 cm con una desviación estándar de 0,20 y una P de 0,492, el porcentaje de afectación por lesiones inflamatorias de los pulmones tuvo una media de 13,17 % con una desviación estándar de 27,70 y una P de 0,492 y el tamaño de estas lesiones tuvo una media de 0,23 cm (Cuadro 9).

DISCUSIÓN

Los modelos experimentales en animales son herramientas esenciales, en el estudio de la inducción, prevención y el desarrollo de la carcinogénesis. Los protocolos experimentales, brindan una serie de posibilidades para el biólogo experimental. Permiten avanzar en el estudio,

Cuadro 9. Comparación del tamaño del tumor, porcentaje de afectación y tamaño del tumor en pulmón.

Variables	No experimental (n = 5)		Experimental (n = 41)		P
	Media	Desv. típ.	Media	Desv. típ.	
Tamaño del tumor en mama	0,00	0,00	0,10	0,20	0,492
% de afectación en mama	0,00	0,00	13,17	27,70	0,492
Tamaño en pulmones	0,00	0,00	0,23	0,30	0,098

de los mecanismos de formación de lesiones pre-neoplásicas, que se cree corresponden a las primeras manifestaciones de procesos carcinogénicos posteriores. Estos protocolos permiten la posibilidad de examinar el efecto de agentes preventivos, que eviten la formación de estas lesiones y avanzar así, dentro de posibilidades terapéuticas futuras. De igual manera, nos permite estudiar los mecanismos mediante el cual se desarrollan las lesiones inducidas por el MNU y explorar las posibilidades de modulación de estos procesos, así como de prevención en la formación de estas lesiones. Entre los modelos experimentales, que se han desarrollado en cáncer de mama en ratas.

Existen los inducidos por carcinógenos. Entre ellos se pueden mencionar los inducidos por MNU y dimetilbenzeno (a) antraceno (DMBA), que son hormono-respondedores y expresan receptores de estrógenos. Estos modelos desde un punto de vista global, tienen la ventaja que permiten estudiar el proceso de carcinogénesis de la glándula mamaria. De allí surge la importancia de reproducir estos modelos en nuestro país, porque el cáncer de mama, es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres en Venezuela. Estos experimentos, se deben realizar durante mucho tiempo y con gran número de animales, y la inducción del tumor va a depender de muchos factores, entre estos factores se deben mencionar: las cepas de los ratones, dependiendo de estas no se logra inducir tumores en ciertas ratas, o los tumores serán histológicamente y biológicamente

diferentes. Los cuidados que rodean al animal también, influyen en forma directa sobre los resultados de los experimentos; el estado de bienestar de los animales está íntimamente ligado a su capacidad de respuesta; las condiciones de alojamiento son importantes, es decir, la cantidad de animales por caja. Existe actualmente, una tendencia a aumentar el espacio por animal e inclusive, a estimular sus actividades por medio de ruedas u otros accesorios. Las condiciones ambientales controladas también influyen. Las temperaturas extremas, la falta de renovación del aire, las altas concentraciones de amoníaco etc., someten a los animales a sufrimientos innecesarios e invalidan los resultados desde el punto de vista experimental. Ellos tienen, necesidades fisiológicas y de comportamiento que deben ser identificadas y proporcionadas para cada especie, de esta manera poder obtener resultados adecuados en los experimentos. La experiencia por el investigador en la práctica de sujeción, inyección, analgesia, anestesia y eutanasia también influye en los resultados obtenidos. En nuestro modelo experimental el MNU, no se logró, inducir el cáncer de mama, en los animales experimentales, solo se logró inducir en 12,2 % del grupo experimental, adenosis micro-glandular en un área de la mama y un 7,3 % de las mamas del grupo experimental, presentaban dos áreas con adenosis micro-glandular con cambios oncocíticos, no se observaron lesiones microscópicas en el tejido mamario del grupo no experimental. Considerando que el carcinoma

ductal de mama, es el centro de un espectro continuo de lesiones, que se puede originar en proliferaciones glandulares benignas, entre ellas las adenosis micro-glandulares, y progresar a carcinomas infiltrantes, se puede plantear que es posible que el MNU sea capaz de dar origen a adenosis micro-glandular que posteriormente progresa a carcinoma, lo cual puede ser influido por diversas variables. La adenosis micro-glandular, es una lesión benigna, que se diferencia de los otros tipos de adenosis, por tener un patrón de crecimiento infiltrante y las glándulas están revestidas solo por una capa de células planas a cúbicas mioepiteliales. Las células epiteliales son positivas para S100⁽²³⁾.

Datos recientes sugieren que esta lesión, puede ser precursor de un carcinoma, y existen un grado intermedio de la lesión, la cual es la adenosis micro-glandular atípica. Los carcinomas que surgen en un contexto de adenosis micro-glandulares pueden ser carcinomas de bajo grado, son comúnmente receptores de estrógeno y progesterona negativos, en contraste con el bajo grado⁽²³⁾.

El patrón de crecimiento infiltrativo y la ausencia de una capa mioepitelial, en adenosis microglandulares, simula el carcinoma de mama bien diferenciado, incluyendo el carcinoma tubular. Pero este se diferencia de la adenosis micro-glandular por su patrón de crecimiento estrellado con una respuesta desmoplásica del estroma asociada⁽²³⁾.

La adenosis micro-glandular atípica se caracteriza por una mezcla más pleomórfica de glándulas grandes, con ocasionales figuras mitóticas y atipias citológicas, incluyendo núcleos vesiculares y nucléolos prominentes⁽²³⁾. Los carcinomas de mama se han descrito en asociación con adenosis micro-glandular, hasta en un 27 %, a pesar que algunos casos de carcinoma lobulillar de mama asociados con adenosis pueden ser causados por la yuxtaposición de los dos procesos patológicos⁽²³⁾. Otro aspecto importante observado microscópicamente fue

al evaluar los pulmones, en diecinueve ratas (46,3 %), se evidenció un extenso infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario difuso, y en ciertas áreas formaban agregados linfoides que se disponían alrededor de los bronquios principales y los bronquiolos. Esto puede ser explicado debido a que la inflamación es un proceso fisiológico que los organismos elaboran frente a los fenómenos de daño tisular^(24,25). Esta respuesta tiene un rol clave en la activación de la respuesta inmune para mediar el rechazo de los tumores^(25,26). Existen evidencias de que en los sitios de inflamación crónica existe mayor probabilidad de que se genere un tumor; esto se observa desde 1863, cuando Virchow observó por primera vez infiltrados de leucocitos en tejidos tumorales^(27,28). En algunos modelos experimentales, poco después de la inoculación de células tumorales, se ha observado un fenómeno de inflamación sistémica, que desaparece rápidamente después de que el tumor se ha implantado. Pero estos estudios no han analizado lo que ocurre después, cuando el tumor ha iniciado su crecimiento progresivo^(28,29). El objetivo del presente trabajo no se logró porque no se creó, un modelo de inducción de cáncer de mama. Creemos que este tipo de modelos en animales experimentales resultan indispensables, para la investigación de los factores causantes de esta enfermedad, de allí la importancia de motivar en la realización de estos trabajos y de esta manera lograr reproducir este modelo en nuestros animales experimentales, tomando en cuenta los diversos factores que puede modificar el desarrollo del cáncer.

Esperamos que esta revisión motive estudios posteriores, que utilice este tipo de protocolos experimentales, que auguran constituirse en uno de los ensayos que brindará información importante en torno a los mecanismos que subyacen al desarrollo de cáncer de mama. De igual manera se deben estudiar los de la evolución de la adenosis micro-glandular y de esta manera poder establecer si se trata en una enfermedad pre-neoplásica.

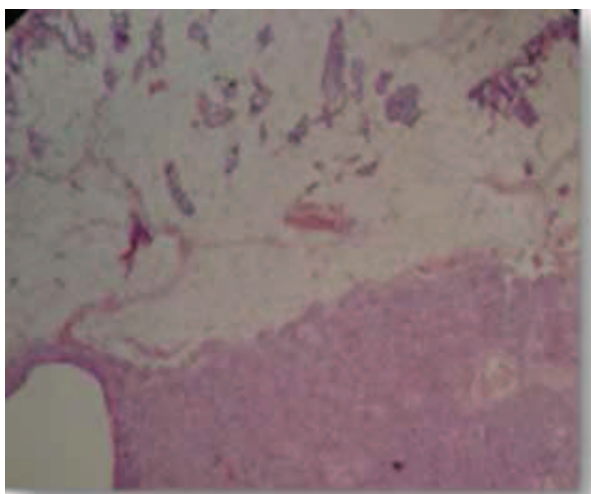


Figura 1. Se observa la adenosis micro-glandular en la mitad inferior. La adenosis micro-glandular es una lesión benigna glandular proliferante. En la mitad superior se observa, la mama normal de la rata (muchas grasa y escasos ductos y acinos mamarios).

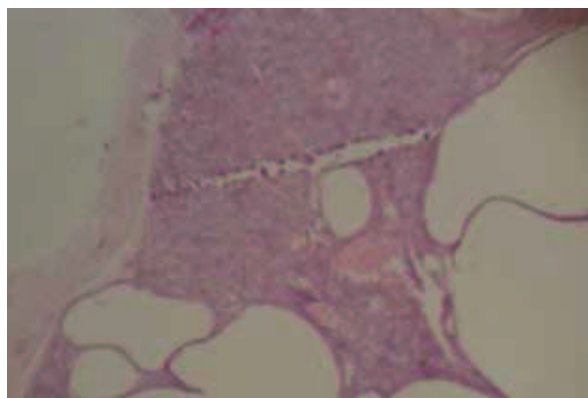


Figura 3. La lesión presentaba degeneración quística en algunas mamas evaluadas.

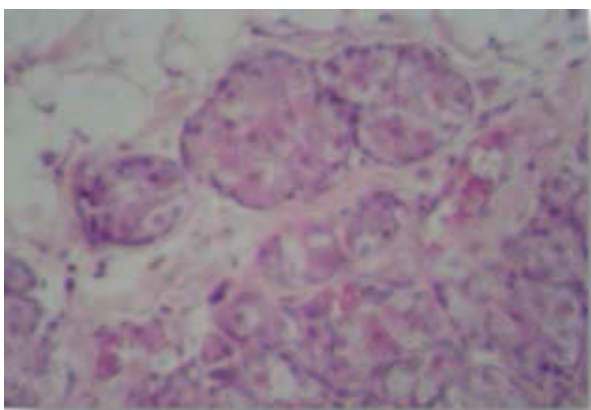


Figura 2. Se observa la adenosis micro-glandular a mayor aumento, está compuesta por pequeñas estructuras glandulares, redondas delimitadas por una sola capa de células epiteliales cuboidales. El citoplasma es eosinófilo, muy pronunciado, granular, por eso se denominó adenosis micro glandular con cambios oncocíticos.

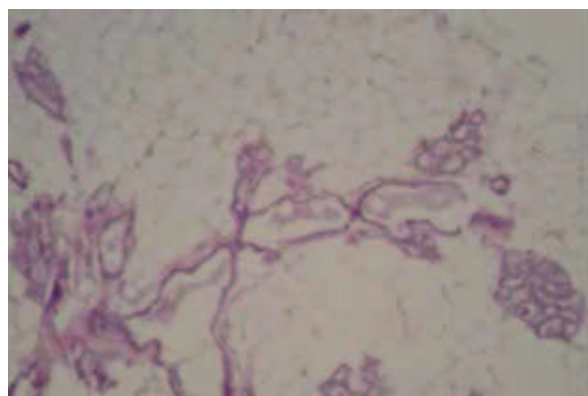


Figura 4. Imagen histológica de tejido mamario normal, con abundante tejido adiposo, escasos ductos y acinos mamarios sin atipias.



Figura 5. Se evidencia en el pulmón, extenso infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario peri bronquial y bronquioalveolar.

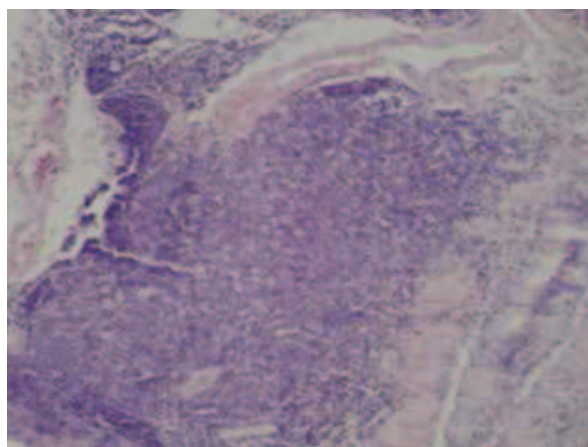


Figura 6. Se evidencia en el pulmón, áreas donde se ven agregados linfoides como con centros germinales activos la parte central.

REFERENCIAS

1. Croce CM. Oncogenes and cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(5):502-511.
2. Capote NL. Aspectos epidemiológicos del cáncer en Venezuela. *Rev Venez Oncol*. 2006 ;18(4):269-281.
3. Cooper GS. Hormone replacement following early menopause. *JAMA*. 2002;288(22):2824-2825.
4. Thompson H, Adlakha H. Dose-responsive induction of mammary gland carcinomas by the intraperitoneal injection of 1-Methyl-1-Nitrosourea¹. *Cancer Res*. 1991;51(13):3411-3415.
5. Lu J, Jiang C, Mitrenga T, Cutter G, Thompson HJ. Pathogenic characterization of 1-Methyl-1-Nitrosourea-induced mammary carcinomas in the era. *Carcinogenesis*. 1998;19(1):223-227.
6. Rodríguez E. Ética de la investigación en modelos animales de enfermedades humanas. *Acta Bioeth*. 2007;13(1):25-40.
7. Schuster E. Fifty years later: The significance of the Nuremberg code. *N Engl J Med*. 1987;337(2):1436-1440.
8. Rajkumar L, Guzman RC, Yang J, Thordarson G, Talamantes F, Nandi S. Prevention of mammary carcinogenesis by short-term estrogen and progestin treatments. *Breast Cancer Res*. 2003;6(1):R31-37.
9. Chamilova P, Kubatka K, Kalicka E, Adamekova B, Bojkova A. Chemoprevention of N-methyl-N-Nitrosourea induced mammary carcinogenesis with raloxifene and melatonin: Metabolic changes in female rats. *Acta Vet Brno*. 2002;71:235-242.
10. Shan L, Yu M, Schut HA, Snyderwine EG. Susceptibility of rats to mammary gland carcinogenesis by the food derived carcinogen 2-Amino-1-Methyl-6-Phenylimidazo[4,5-b]Pyridine (PhIP) varies with age and is associated with the induction of differential gene expression. *Am J Pathol*. 2004;165(1):191-201.
11. Gullino P, Pettigrew H, Grantham F. Nitrosomethylurea as mammary gland carcinogen in rats. *J Natl Cancer Inst*. 1975;54(2):401-414.
12. Lu S, Archer M. N-methyl-N-nitrosourea-treated rats genetically resistant to mammary adenocarcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci*. 1992;89(3):1001-1005.

13. Russo J, Gusterson B, Rogers A, Russo I, Wellings S, Van Zwieten M. Biology of disease: Comparative study of human and rat mammary tumor genesis. *Lab Invest.* 1990;62(3):244-278.
14. Chow L, Cheung M, Loo W, Guan X. A rat cell line derived from DMBA-induced mammary carcinoma. *Life Sciences.* 2003;73(1):27-40.
15. Sohemy A, Archer M. Inhibition of N-Methyl- N-nitrosourea and 7,12 dimetil benza anthracene induced rat mammary tumor genesis by dietary cholesterol is independent of Ha-ras mutation. *Carcinogenesis.* 2002;21(4):827-831.
16. Zarbl H, Sukumar S, Arthur A, Martin-Zanca D, Barcacid M. Direct mutagenesis of Ha-ras-1 oncogenes by N-nitroso-N-methylurea during initiation of mammary carcinogenesis in rats. *Nature.* 1985;315(6018):382-385.
17. Kumar R, Sukumar S, Barbacid M. Activation of ras oncogenes preceding the onset of neoplasia. *Science.* 1990;248(4959):1101-1104.
18. Lu J, Jiang C, Fontaine S, Thompson HJ. Ras may mediate mammary cancer promotion by high fat. *Nutr Cancer.* 1995;23(3):283-290.
19. Moon R, Grubbs C, Sporn M, Goodman D. Retiny acetate inhibits mammary carcinogenesis induced by N-methyl-N- Nitrosourea. *Nature.* 1977;267(562):620-621.
20. Thompson H, Meeker L. Induction of mammary gland carcinomas by the subcutaneous injection of 1-methyl-1-nitrosourea. *Cancer Res.* 1983;43(4):1628-1629.
21. Rivera E, Andrade N, Martin G, Melito G, Cricco G, Mohamad N, et al. Induction of mammary tumors in rat by intraperitoneal injection of NMU: Histopathology and estral cycle influence. *Cancer Lett.* 1994;86(2):223-228.
22. Martin G, Davio C, Rivera E, Melito G, Cricco G, Andrade N, et al. Hormone dependence of mammary tumors induced in rats by intraperitoneal NMU injection. *Cancer Invest.* 1997;15(1):8-17.
23. Salarieh A, Sneige N. Breast carcinoma arising in micro glandular adenositis: A review of the literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(9):1397-1399.
24. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: Back to Virchow? *Lancet.* 2001;357(9255):539-545.
25. Kamate C, Baloul S, Grootenboer S, Pessis E, Chevrot A, Tulliez M, et al. Inflammation and cancer, the mastocytoma P815 tumor model revisited: Triggering of macrophage activation in vivo with pro-tumorigenic consequences. *Int J Cancer.* 2002;100(5):571-579.
26. Le N, Xue M, Castelnoble L, Jackson C. The dual personalities of matrix metalloproteinases in inflammation. *Front Biosci.* 2007;12:1475-1487.
27. Lu H, Ouyang W, Huang C. Inflammation, a key event in cancer development. *Mol Cancer Res.* 2006;4(4):221-233.
28. Nelson D, Ganss R. Tumor growth or regression: Powered by inflammation. *J Leukoc Biol.* 2006;80(4):685-689.
29. Ganss R, Hanahan D. Tumor micro environment can restrict the effectiveness of activated antitumor lymphocytes. *Cancer Res.* 1998;58 (20):4673-4681.

MANEJO IMAGINOLÓGICO DE PACIENTES DE ALTO RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA

CAREN GONZÁLEZ ROJAS, LUÍS PINA INSAUSTI, FRANKLIN MORENO, VÍCTOR ACOSTA MARÍN, CESAR SAÚL VILLAMIZAR

HOSPITAL INTERNACIONAL DE BARQUISIMETO, BARQUISIMETO, ESTADO LARA. SERVICIO RADIOLOGÍA CLÍNICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA, ESPAÑA. CENTRO INTEGRAL DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA MÉDICA (CIMHO) CENTRO CLÍNICO DR. MARCIAL RÍOS MORILLO, MÉRIDA, ESTADO MÉRIDA, CECLINES, CLÍNICA LEOPOLDO AGUERREVERE, CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

Alto riesgo en cáncer de mama viene definido por coexistencia de factores responsables de probabilidad mayor de recaída, la historia familiar representa 25 % y 5 %-10 % corresponden a mutaciones en una línea germinal específica, seguimiento en población de riesgo de inicio temprano, representa un desafío por baja sensibilidad mamográfica en pacientes jóvenes mamas densas; se plantea necesidad de complementarla con otros métodos imaginológicos para diagnosticar lesiones en estadios precoces que permitan tratamientos más conservadores, aplicación de terapia quimiopreventiva; mamografía sigue siendo el principal método de pesquisa en alto riesgo, sin embargo, este es insuficiente por sí solo, múltiples estudios han probado combinación de resonancia magnética y mamografía, mejora detección de lesiones ocultas en ella. Ultrasonido en *second look* y evaluación axilar está bien establecido, en pesquisa es controversial. Pesquisa en mujeres de alto riesgo debe iniciarse más temprano que en otras, anual, multimodal para diagnosticar lesiones más precoces.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, alto riesgo, pesquisa, multimodal, protocolo.

SUMMARY

High risk breast cancer is defined for any responsible factors probability of recurrence, among factors family history represents 25 % 5 %-10 % correspond mutations in specific germline. Appropriate follow-up in risk population of early onset represents a challenge owing low sensitivity in young patients with mammographic dense breasts, which has raised the need enhance with other imaging methods in order to diagnose early-stage lesions allowing treatments more conservative and chemo-preventive therapy application. Mammography remains the primary method of screening in high-risk population; however, this method is not enough by itself, for this reason, multiple studies have been conducted demonstrating that combination of magnetic resonance and mammography improves detection of occult lesions in mammography. Ultrasound in second look and axillary evaluation is well established, its use remains controversial. Screening in women at high risk should be started earlier than in others, yearly and multimodal to diagnose injuries in earlier stages.

KEY WORDS: Breast, cancer, high-risk, screening, multimodal, protocol.

INTRODUCCIÓN

E

l cáncer de mama (CM), es el tumor maligno más frecuente entre las mujeres de todo el mundo ⁽¹⁾. En Venezuela representa la primera causa de muerte oncológica (15,6 %) en la población femenina

Recibido: 12/11/2013 Revisado: 23/12/2013

Aceptado para publicación: 31/01/2014

Correspondencia: Dra. Caren González. Hospital Internacional de Barquisimeto. Barquisimeto, Estado Lara. Tel: 042473457171

E-mail: gonzalez.caren@gmail.com

para el año 2010 ⁽²⁾. Por cada 100 000 habitantes se presentan 40 casos de cáncer de mama, con un índice de mortalidad de 12 casos ⁽¹⁻³⁾.

Para una mujer residente en Europa Occidental, el riesgo de padecer cáncer de mama es de aproximadamente el 9 % a lo largo de la vida ⁽⁴⁾.

Es la segunda causa de muerte más común por cáncer en las mujeres estadounidenses. Para el 2013 se han estimado 234 580 nuevos casos de para ambos sexos (232 340 en sexo femenino y 2 240 en el sexo masculino). Aproximadamente 64 640 carcinomas *in situ* (CDIS) serán diagnosticados en mamas femeninas ⁽⁵⁾.

El riesgo es un concepto derivado de las teorías de las probabilidades por el cual un fenómeno tiene tres alternativas de manifestación: la imposibilidad, la probabilidad y la inevitabilidad. ⁽⁶⁾. El concepto de “alto riesgo” viene definido por la coexistencia de cualquier factor o factores reconocidos como responsables de una probabilidad mayor ⁽⁴⁾.

La estrategia de pesquisa en mujeres de alto riesgo es diferente a la utilizada en pacientes de la población general (mamografía anual desde los 35 años en Venezuela, mamografía anual a partir de los 40 años en EE.UU y mamografía bianual a partir de los 50 años en Europa) ^(7,8).

Actualmente se considera que la pesquisa anual con enfoque multimodal es la mejor opción de evaluación en este grupo de riesgo, porque pudiese permitir un diagnóstico precoz de cáncer en términos de tamaño tumoral e invasión ganglionar ⁽⁷⁾.

FACTORES DE RIESGO

La historia familiar representa el 25 % de todos los casos de CM; indica un incremento de incidencia del CM en una misma línea (materna o paterna) ⁽⁹⁾, cuanto más cercano sea el familiar y menor sea su edad al momento del diagnóstico, el riesgo de desarrollar dicho cáncer se incrementa ⁽¹⁰⁾.

Sin embargo, es un factor heterogéneo, debido a las implicaciones dependientes del número de familiares con CM, parentesco, edad del diagnóstico, y número de familiares no afectados ⁽¹¹⁾. Tienden a desarrollar la enfermedad significativamente más joven (edad premenopáusicas); cerca del 50 % ya han tenido CM al alcanzar los 50 años ⁽¹²⁾.

En el CM familiar, las mutaciones de una específica línea germinal (BRCA1, BRCA2, CHEK2, TP53 y PTEN), representan del 5 % al 10 % del total de casos de CM y ovario ^(4,9,11,12). La edad promedio para el primer diagnóstico es más baja que la observada en pacientes con CM esporádico, suelen ser tumores de alto grado de malignidad, receptores hormonales negativos y pronóstico de supervivencia menor, incluso presentan un alto riesgo de desarrollar un segundo CM primario en aproximadamente un 60 % ^(4,12).

La incidencia del CM entre portadoras BRCA1 incluso en sus 20 años, excede aquel de las mujeres sin historia familiar en sus 40 años (Cuadro 1) ⁽¹⁰⁾.

Se han detectado mutaciones en los genes BRCA que establecen un riesgo para desarrollar cáncer de ovario entre un 15 % a 40 %, por tanto el antecedente familiar de cáncer de ovario en una paciente con CM tiene importancia ⁽¹¹⁾.

MUTACIÓN BRCA1 ^(4,11,13-15)

- 45 % en familias con múltiples casos de CM.
- 90 % en familias con múltiples casos de CM y/u ovario.
- Riesgo de desarrollar CM
- 85 % a los 75 años.
- 19 % a los 40 años.
- 4 % a los 30 años.

MUTACIÓN BRCA2 ^(4,11,13-15)

- Riesgo similar a la mutación BRCA 1.
- 35 % en familias con CM familiar.
- Puede estar mutado en varones con CM, próstata o páncreas.

Apesteguía L., distingue tres niveles de riesgo

basados exclusivamente en la carga genética personal ⁽⁴⁾.

Nivel 1: portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 o BRCA 2, con un riesgo estimado de entre el 50 % y el 85 % a lo largo de su vida.

Nivel 2: riesgo estimado de 30 %-50 %, integrado por dos subgrupos de mujeres:

A. Familiares de primer grado de portadoras de mutación BRCA 1 o BRCA 2, con situación genética personal desconocida. Se realiza el test genético a estas mujeres, en función de un resultado positivo o negativo, pasarían al nivel 1 (test positivo), o al nivel de la población general (test negativo).

B. Mujeres con tres o más familiares de primer o segundo grado afectados por CM antes de los 60 años, cáncer de ovario (sin límite de edad) o CM en varón (sin límite de edad).

Nivel 3: mujeres con dos familiares de primero o segundo grado afectados por CM antes de los 60 años, cáncer de ovario (sin límite de edad) o CM en varón (sin límite de edad). En este grupo el riesgo a lo largo de la vida se estima entre el 15 %-30 %.

Otras mutaciones genéticas pueden aumentar el riesgo de CM: el Síndrome Li-Fraumeni (mutación TP53) con 50 % a 89 % a los 50 años, síndrome de Cowden (mutación PTEN) 30 % a 40 %, síndrome Muir Terre con 12 % y síndrome de Peutz-Jeghers (mutación STK11) lo incrementa en una medida no calculada ^(6,10,16).

En pacientes irradiadas durante el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin, el aumento del riesgo para el CM parece comenzar unos cinco años después de la radiación. Dershaw y col., han estudiado 27 mujeres que desarrollaron 29 neoplasias mamarias después de haber sido tratadas por enfermedad de Hodgkin. Los CM fueron diagnosticados en estas mujeres entre 8 y 34 años después de la radiación. En un estudio similar, Aisenberg y col., siguieron a 111 mujeres irradiadas por la enfermedad de Hodgkin. Concluyeron que la pesquisa debería

comenzar unos 8 años después del tratamiento, incluso si la paciente se encuentra al principio de la treintena ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

El *Children's Oncology Group*, evaluó los riesgos de patologías malignas secundarias a tratamiento; sus recomendaciones incluyeron mamografía y resonancia magnética (RM) anual iniciando 8 años después de tratamiento con radioterapia igual o mayor a 20 Gy en tórax o mediastino, o a partir de los 25 años de edad ⁽¹⁹⁾.

Las pacientes con riesgo intermedio incluyen: las que presentan cambios histológicos como el CLIS y la HLA, con un aumento del riesgo anual de desarrollar CM en un 0,5 % a 1 % por año (20 % al 30 % de los pacientes con CLIS desarrollará una lesión maligna invasiva en el transcurso de 15 a 20 años). La HDA aumenta el riesgo de 4 o 5 veces en relación con la población general, y asociada a historia familiar puede llegar a aumentarlo hasta 8-10 veces ⁽²⁰⁾.

Pacientes con historia personal de CM, tienen un riesgo de 0,5 % a 1 % anual de desarrollar carcinoma contralateral ⁽¹⁴⁾ y si adicionalmente presentan predisposición genética, el riesgo de desarrollar este cáncer contralateral o cáncer de ovario dentro de los 5 años después de un tumor previo se estima entre 30 % y 60 % ⁽²⁰⁾.

La densidad mamaria no está incluida en modelos usados para predecir el riesgo de CM, sin embargo, para Boyd y col., mujeres con extensa densidad mamaria tienen doble desventaja: aumento de la susceptibilidad para desarrollar CM (por factores biológicos) y mayor riesgo de que la lesión maligna no sea detectada en la mamografía por el efecto de enmascaramiento de los signos radiológicos ⁽²¹⁾.

Cerca del 2 % de las mujeres judías Askenazi se estiman sean portados de mutación BRCA ⁽²²⁾.

MODELOS DE ESTIMACIÓN DE RIESGO

Existen modelos que pueden estimar el riesgo basados en una compleja historia familiar para CM o la probabilidad de que una mutación

genética esté presente; incluyen: el modelo de Claus ⁽²³⁾, el modelo de Tyrer-Cuzick ⁽²⁴⁾, BRCAPRO ⁽²⁵⁾ y BOADICEA ⁽²⁶⁾.

El modelo de Gail ⁽²⁷⁾ no es aceptable para estimar el riesgo basado en la historia familiar, porque este incluye solo familiares maternos afectados en primer grado, sin embargo, no considera la edad de diagnóstico de dichos familiares; por lo cual este modelo no es recomendado para predecir el riesgo de mutación ni para guiar el uso de pesquisa con RM ^(10,28).

Las mujeres que pueden beneficiarse de un concilio genético y posible prueba para mutación BRCA1 o BRCA2, son: ^(9,10)

Tres o más casos en la familia de cáncer de ovario y/o CM, al menos uno <50 años.

1. Familiares de primer grado no estudiados en la actualidad de un conocido portador de mutación BRCA.
2. Mujeres con historia familiar de CM y ovario en la misma línea (materna o paterna), especialmente si suceden en la misma mujer.
3. CM en un miembro masculino de la familia.
4. Diagnóstico muy temprano de CM (antes de los 35 o 40 años), en la paciente o en un miembro de la familia.
5. Cáncer de ovario epitelial a cualquiera edad.
6. Judío Askenazi con CM de <60 años.
7. Inicio joven de CM bilateral.

PESQUISA MULTIMODALIDAD EN ALTO RIESGO

MAMOGRAFÍA

La Sociedad Americana del Cáncer en el 2003, afirmó que las mujeres con alto riesgo de CM podían beneficiarse de estrategias de detección adicionales a las ofrecidas a las mujeres de riesgo promedio: inicio de pesquisa temprana, incremento en la frecuencia de la detección, adición de otras modalidades diagnósticas como el ultrasonido (US), RM y examen clínico ⁽²⁹⁾. La mamografía continúa siendo el único método

que ha probado reducir la mortalidad por CM. Sin embargo, hay un incremento conocido de cierta subpoblación femenina en las cuales este método ha disminuido su sensibilidad (30 %-48 %), particularmente aquellas con patrón parenquimatoso denso ^(4,21,30-32).

La mayoría de las guías recomiendan iniciar pesquisa mamográfica en población de riesgo a los 30 años o, como argumentan algunos autores, 10 años antes de la edad del diagnóstico de CM del pariente más joven en el histórico familiar. El gran problema que enfrenta este grupo de pacientes muy jóvenes es que cerca de 30 % de las veces, las mamas pertenecen al patrón 3 o 4 de densidad del ACR; con mayores tasas de cánceres de intervalo y peor pronóstico por ser clínicamente palpables ⁽³⁰⁻³²⁾. Además, hay un riesgo teórico de carcinogénesis inducida por radiación en estas mujeres genéticamente susceptibles ^(10,33).

En dos estudios realizados donde se evaluaron 361 pacientes portadoras de mutación BRCA, la pesquisa mamográfica solo reveló 11 de 21 cánceres y cerca del 48 % se presentaron como cánceres de intervalo entre pesquisas anuales ⁽¹⁰⁾, sugiriendo que la mamografía sola es inadecuada para pesquisa de portadoras BRCA ^(10,34).

ULTRASONIDO

El uso del US en mujeres con mamas densas, mamografías y examen clínico negativos demuestra un incremento en la tasa de detección del CM del 2,8 a 4,6 por cada 1 000 mujeres ^(32,35,36).

En un estudio multiinstitucional de pesquisa con US mamario patrocinado por *American College of Radiology Imaging Network* (ACRIN), incluyeron a mujeres con mamas densas y factores de alto riesgo reportando un incremento de tasa de detección de CM de 4,2 por 1 000 mujeres ⁽³²⁾.

En todos los estudios, los cánceres de mama detectados por US han sido reportados como pequeños carcinomas invasivos, con alta

proporción de ganglios negativos, con un tamaño promedio de 9-11mm^(10,32-35).

Apesteguía L, sugiere que el US será muy frecuentemente utilizado como complemento a la mamografía y RM, para revisar mamas y axilas, especialmente en mamas de densidad elevada⁽⁴⁾.

Sin embargo, EUSOMA y NCCN no consideran necesario el uso del US en mujeres de alto riesgo si la pesquisa anual es realizada con RM, por no haber evidencia de beneficio adicional pero cuando exista un hallazgo de lesión sospechosa por RM el “*second look*” ultrasonográfico permitirá localizar la anormalidad y realizar biopsia con aguja de corte^(33,37).

RESONANCIA MAGNÉTICA

Se ha demostrado que la RM proporciona mayor sensibilidad que la mamografía en la detección de cáncer invasivo de mama en mujeres con riesgo genético o familiar elevado^(4,7, 38-42).

Es importante enfatizar que la RM no reemplaza a la mamografía. Existen casos, particularmente de CDIS, que son detectables por mamografía pero no por RM⁽³⁵⁾.

El consorcio internacional de RM de las mamas (IBMRC), realizó un estudio multicéntrico en 13 centros localizados en EE.UU y Canadá, concluyendo que la RM debería prescribirse en el seguimiento de mujeres con alto riesgo, no como sustituto de la mamografía sino como examen complementario para aumentar la eficacia de la vigilancia por imagen para este grupo de mujeres⁽⁴³⁾.

La RM no está recomendada para pesquisa en pacientes con estimación de riesgo <15 %, definida por modelos ampliamente dependientes de la historia familiar^(27,31, 33, 37, 38,44,45).

La Sociedad Europea de la Imagen de la Mama (EUSOBI), Sociedad Americana del Cáncer (ACS) y NCCN, afirman que no hay suficiente evidencia para recomendar o no la RM en: CLIS, HLA, HDA, historia personal de

CM incluyendo CDIS, mamas extremadamente densas o heterogéneas en la mamografía^(10,31,33,37).

MULTIMODALIDAD

A través de cuatro series en las cuales se realizó pesquisa mamográfica, US y RM a mujeres de alto riesgo, se evidenció que la sensibilidad de la combinación mamografía y US fue de 52 %, comparada con 92,7 % de la combinación mamografía más RM^(7,10, 28, 39,42).

En el año 2000 Kuhl y col., compararon la imagen por RM con métodos de imágenes convencionales (mamografía y US), en la pesquisa de CM en 192 pacientes de alto riesgo, cuyos resultados preliminares demostraron que entre las tres modalidades de imágenes, solo la RM permitió el correcto diagnóstico, clasificación y estadiaje local de todos los casos de CM⁽²⁸⁾.

En 2004 Hille, Vetter y Hackeloer re-evaluaron el papel del US en el diagnóstico de lesiones mamarias malignas y concluyeron que tenía alta sensibilidad en mujeres asintomáticas con mamas densas y de alto riesgo; en consecuencia, era aconsejable emplearla en el seguimiento de CM para este grupo adjunto a la mamografía y a la RM⁽⁴⁴⁾.

En dos estudios multicéntricos (2004-2005), 14 de 86 CM (16 %), de los cuales 6 fueron invasivos, fueron detectados en mamografía pero no en RM. Se desconoce cuántos de los casos diagnosticados por mamografía pudieron ser detectados por US. Sin embargo, concluyeron que la RM era más sensible que la mamografía en el diagnóstico de tumores en pacientes de alto riesgo^(38,45).

En el 2004 Warner y col., compararon la sensibilidad y especificidad de la mamografía, US, RM y examen físico, como métodos de pesquisa para el CM en pacientes con mutación del gen BRCA evidenciando que la RM fue más sensible para la detección de dicha patología que el resto de los métodos solos⁽³⁹⁾.

En el año 2005 Kuhl y col., compararon la eficacia de la mamografía, US y RM en la vigilancia en 529 pacientes con alto riesgo familiar de CM (riesgo de por vida del 20 % o más). Encontraron baja sensibilidad para mamografía (33 %), US (40 %), ambos (49 %) y la RM 91 % lo cual los llevó a concluir que la mamografía y el US parecen insuficientes para el diagnóstico temprano en estas pacientes y que al incluir la RM el diagnóstico del cáncer de mama se lograría con mayor sensibilidad y en etapa más temprana ⁽³⁰⁾.

Sardanelli y col., en el 2007 realizaron un meta-análisis comparando el examen físico, mamografía, US y RM como métodos de pesquisa en 278 pacientes de alto riesgo genético para CM. Concluyeron que la RM tiene una alta sensibilidad (94 %) para detección de este cáncer en seguimiento anual multimodal (lo cual también incluye examen clínico de las mamas, US y mamografía), en pacientes de alto riesgo. Además, el enfoque multimodal permite un diagnóstico precoz de cáncer en términos de tamaño tumoral e invasión ganglionar ⁽⁷⁾.

Por otra parte, la adición de la RM en el régimen de pesquisa puede permitir detectar cánceres de otro modo insospechados no solo en pacientes con mutaciones en el gen BRCA, sino también en mujeres con fuerte historia familiar conocida de CM u ovario; en ambos grupos la mujer con historia personal de CM debe ser incluida ⁽⁷⁾.

En el 2007 la ACS en su guía para la pesquisa del CM, especifica que la RM tiene mayor sensibilidad y capacidad de diagnosticar tumores más pequeños, en comparación con la mamografía, y que los tipos de cáncer que se detectan con la RM contribuyen a la reducción de la mortalidad ^(31,46).

Berg W y col., publican en el año 2009 una revisión acerca de la pesquisa en mujeres de alto riesgo concluyendo que en dicha población, particularmente si también presentan mamas densas, es recomendable realizar RM anual

como complemento a la mamografía. En mujeres de riesgo intermedio con mamas densas, especialmente aquellas con otros factores de riesgo, y en mujeres de alto riesgo con mamas densas y contraindicación para RM, la pesquisa con US complementario es una opción cuando se dispone de personal capacitado ⁽⁴⁾.

En 2010 la Sociedad de la Imagen Mamaria (SBI) y el Colegio Americano de Radiología (ACR), publican una guía de recomendaciones en el uso de mamografía, RM, US y otras tecnologías para la detección del CM clínicamente oculto; exponiendo las indicaciones del uso de RM y US como complementos a la mamografía en el grupo de mujeres de alto riesgo ⁽³⁵⁾.

PROTOCOLOS DE PESQUISA

Protocolo mamográfico para mujeres de alto riesgo (SBI-ACR) ⁽³⁵⁾

- Mujeres con mutación BRCA probado o aquellas no probadas pero que poseen familiares de primer grado (madre, hermanas o hijas) con mutación BRCA demostrada. Mamografía anual a partir de los 30 años (pero no antes de los 25).
- Mujeres con riesgo de vida mayor o igual al 20 % para CM basado en la historia familiar. Mamografía anual a partir de los 30 años (pero no antes de los 25), o 10 años antes de la edad del diagnóstico de la familiar afectada más joven, lo que ocurra primero.
- Mujeres con madres o hermanas con CM premenopáusico. Mamografía anual a partir de los 30 años (pero no antes de los 25), o 10 años antes de la edad del diagnóstico de la familiar afectada más joven, lo que ocurra primero.
- Mujeres con historia de radiación torácica (usualmente por enfermedad de Hodgkin) recibida entre la edad de los 10 y 30 años. Inicio de mamografía anual 8 años después

de finalizada la radioterapia, pero no antes de los 25 años de edad.

- Mujeres con biopsias con reportes de neoplasia lobular (CLIS e HLA), HDA, CDIS, carcinoma de mama invasivo o cáncer de ovario. Mamografía anual desde el momento del diagnóstico, sin tener en cuenta la edad.

Dentro del protocolo, recomiendan detener el *screening* mamográfico ⁽³⁵⁾

- Cuando la expectativa de vida es menor a 5-7 años basado en la edad o condiciones de co-morbilidad.
- Cuando no se pueda actuar antes resultados anormales en la pesquisa en razón a la edad o condiciones de co-morbilidad.

Protocolo pesquisa anual con RM adicional a mamografía bilateral ^(31-33,37)

- Mutación BRCA.
- Riesgo de vida igual o mayor al 20 %, definido por modelos que sean ampliamente dependientes de la historia familiar. Comenzando a los 30 años de edad ⁽⁴⁷⁾.
- Historia familiar que sugiera predisposición genética.
- Radiación torácica.
- Pedigrís con predisposición genética sugestiva o conocida ⁽⁴⁷⁾

Mujeres: a partir de los 25 años o individualizar basado en la edad de la familiar más joven.

Hombres: mamografía base a los 40 años; mamografía anual si el estudio base demuestra ginecomastia.

- Síndrome Li-Fraumeni y familiares de primer grado.
- Síndromes Cowden y Bannayan - Riley-Ruvalcaba y familiares de primer grado.

Por otro lado EUSOMA considera que pacientes de cualquier edad sometidas a

mastectomía reductora de riesgo, deben tener RM de mama dentro de los 3 meses previos a la cirugía para descartar CM oculto ⁽³³⁾.

Protocolo US en pesquisa de alto riesgo ^(10,33-35)

- Mujeres de muy alto riesgo quienes presentan intolerancia o contraindicación a la RM o material de contraste administrado (Gadolinio).
- Todas las mujeres con mamas densas.
- *Second look* para lesiones de sospecha en RM.

DISCUSIÓN

El riesgo de padecer CM no es igual en toda la población, las mujeres con riesgo promedio son aquellas que presentan un riesgo de por vida <15 %, las de riesgo intermedio entre 15 %-20 % y las mujeres de alto riesgo presentan una probabilidad igual o > de 20 % ^(6,37).

El adecuado manejo de mujeres portadoras de un mayor riesgo de por vida para el CM, sigue siendo un tema de debate ⁽³⁰⁾. La elevada prevalencia e inicio temprano de dicha patología en esta población de riesgo amerita un intenso protocolo de imagen para seguimiento ⁽⁴⁷⁾.

El objetivo de los programas de pesquisa a largo plazo es el de diagnosticar CM en estadios precoces; además la detección de lesiones pre-invasivas y pre-malignas podrían tener mayores implicaciones en la valoración del riesgo individual, en el manejo de la (el) paciente y en la posibilidad de administrar quimioprevención ⁽⁴⁷⁾.

La mamografía sigue siendo el principal método de imágenes para pesquisa del cáncer de mama para la población en general y para mujeres de riesgo intermedio y alto. No obstante, este seguimiento deberá comenzar en edades más precoces lo cual conlleva a disminución de la sensibilidad del método por la presencia de mamas densas ^(10,47).

Hemos revisado diversos estudios y recomendaciones las cuales sugieren que la RM es superior a la mamografía sola, a la mamografía combinada con el US o mamografía más US y examen físico de las mamas, para la vigilancia de mujeres de alto riesgo para CM. Sin embargo, debe realizarse siempre como complemento a la mamografía.

La RM de mama mejora la detección de lesiones invasivas ocultas en mamografía (mayor sensibilidad), con tumores de dimensiones máximas de 1 cm o menos y ganglios negativos en varios de los estudios, no está aún claro si esto se traducirá en una disminución de la mortalidad. Aún preocupa su baja especificidad ⁽⁴⁷⁾.

El US ha demostrado incrementar la tasa de detección de CM en pesquisa de pacientes de alto riesgo con mamas densas; presenta ventajas sobre la RM: es bien tolerado por las pacientes, ampliamente accesible, no amerita preparación previa ni uso de contraste endovenoso, y es más económico ⁽¹⁰⁾. Los CM detectados son generalmente pequeños carcinomas invasivos con alta proporción de ganglios negativos, es un buen método para evaluación axilar y útil en el caso de *second look* tras lesión de sospecha en RM. Sin embargo, la sensibilidad de la combinación mamografía-US, sigue siendo

inferior a la combinación mamografía-RM ^(10, 32, 33, 35, 36, 47).

Los diversos protocolos recomendados para pesquisa de CM en mujeres que presentan factores de alto riesgo, recomiendan que:

- La pesquisa comience en edades más precoces que los de la población de riesgo promedio, independientemente de la densidad mamaria.
- La periodicidad será anual.
- La mamografía debe ser el método inicial.
- RM debe ser usada como complemento a la mamografía.
- El US será usado en *second look*, evaluación axilar y en mamas densas a las cuales no se les realizó RM.

En conclusión, la pesquisa de CM en mujeres de alto riesgo debe ser multimodal siendo la combinación de mamografía más RM la que arroja mayor sensibilidad con detección de lesiones maligna, pre-malignas y pre-invasivas en estadios más precoces permitiendo tratamientos más conservadores y terapéutica de quimioprevención. Sin embargo, el US debe ser considerado como método complementario importante en la evaluación de la región axilar siendo la metástasis ganglionar un indicador pronóstico del CM.

Cuadro 1. Probabilidad de ser diagnosticada con cáncer de mama dentro de los próximos 10 años en función de la edad (10)

Edad de la mujer en situación de riesgo (años)	Probabilidad (%) diagnóstica de CM dentro de los próximos 10 años.				
	Ninguno	Familiares primer grado con CM Un familiar	Dos familiares	Portador BRCA1	Portador BRCA2
20	0,04	0,1	0,2	1,8	1,0
30	0,4	1,0	2,0	10	6,6
40	1,4	2,5	5,2	20	15
50	1,9	3,2	5,3	22	18
60	2,3	2,5	5,6	19	17
70	2,5	4,2	5,7	NE	NE

NS: no estadiado

REFERENCIAS

1. González C, Romero L, Moreno F, Rodríguez A, Petrilli A, Cellamare O. Incidencia y hallazgos imaginológicos del cáncer de mama en mujeres menores de 50 años en la unidad de Mastología clínica de mama, San Cristóbal, Estado Táchira: En el período comprendido entre enero de 2008 y abril de 2009. *Rev Argent Mastol.* 2010;29:102:43-52.
2. Anuario de mortalidad 2010 Ministerio del Poder Popular para la Salud, Caracas septiembre 2012. Disponible en: URL: <http://www.mpps.gob.ve>.
3. Organización Panamericana de la Salud. Regional core health data initiative. Disponible en: URL: <http://www.paho.org/hq/index.php>.
4. Apesteguía L. Manejo de pacientes de alto riesgo de cáncer de mama. *Radiología* 2010;52:18-21.
5. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 2013;63:11-30.
6. Gil E, Gercovich F, Novelli J. Estrategias de reducción de riesgo en cáncer de mama. Quimioprevención. En: Hernández G, Bernardello E, Aristodemo J, Barros A, editores. *Cáncer de mama.* Venezuela: McGraw Hill; 2007.p.63-75.
7. Sardanelli F, Podo F. Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT Study): Interim Results. *Radiology.* 2007;242:698-715.
8. Sociedad Venezolana de Mastología. Reunión de Consenso de Radiólogos Mastólogos: Imágenes Patología Mamaria. Caracas: SVM; 2007.
9. Balmaña J, Diez O, Rubio I, Castiglione M. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2010;(5)21:20-22.
10. Berg W. Tailored supplemental screening for breast cancer: What now and what next? *AJR.* 2009;192:390-399.
11. Hernández D, Borges R, Márquez G, Betancourt L. Factores de riesgo conocidos para cáncer de mama. *Rev Venez Oncol.* 2010;22(1):16-31.
12. Kuhla C, Kuhn W, Schilda H. Management of women at high risk for breast cancer: New imaging beyond mammography. *Breast.* 2005;14:480-486.
13. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Versión 1, 2011 Breast Risk Reduction. Disponible en: URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf.
14. Pichert G, Bolliger B, Buser K, Pagani O, Swiss Institute for Applied Cancer Research Network for Cancer Predisposition Testing and Counseling. Evidence-based management options for women at increased breast/ovarian cancer risk. *Ann Oncol.* 2003;14(1):9-19.
15. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1, 2003. Breast Risk Reduction. Disponible en: URL: http://www.nccn.org/physician_gls/f_guidelines.html.
16. Aisenberg A, Finklestein D, Doppke K, Koerner FC, Boivin JF, Willett CG. High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin's disease. *Cancer.* 1997;79(6):1203-1210.
17. Janjan NA, Wilson JF, Gillin M, Anderson T, Greenberg M, Schewe K, et al. Mammary carcinoma developing after radiotherapy and chemotherapy for Hodgkin's disease. *Cancer.* 1988;61(2):252-254.
18. Dershaw D, Yahalom J, Petrek J. Breast carcinoma in women previously treated for Hodgkin's disease: Mammographic evaluation. *Radiology.* 1992;184(2):421-423.
19. Landier W, Bhatia S, Eshelman D, Forte KJ, Sweeney T, Hester AL, et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: The Children's Oncology Group Long Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. *J Clin Oncol.* 2004;15(22):4979-4990.
20. Stavros T. Lesiones atípicas, de alto riesgo, premalignas y localmente agresivas. En: Stavros T, editor. *Ecografía de Mama.* Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006.p.689-709.
21. Boyd N, Guo H, Martin L, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med.* 2007;356(3):227-236.
22. Kerlikowske K. The mammogram that cried Wolfe. *N Engl J Med.* 2007;356(3):297-300.
23. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med.* 1997;336(20):1401-1408.
24. Claus E, Risch N, Thompson W. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer.* 1994;73(3):643-651.

25. Tyrer J, Duffy S, Cuzick J. A breast cancer prediction model incorporation familial and personal risk factor. *Stat Med.* 2004;23(7):1111-1130.
26. Berry D, Iversen E, Gudbjartsson D, Hiller EH, Garber JE, Peshkin BN, et al. BRCAPRO validation, sensitivity of genetic testing of BRCA1/BRCA2, and prevalence of other breast cancer susceptibility genes. *J Clin Oncol.* 2002;20(11):2701-2712.
27. Antoniou A, Pharoah P, Smith P, Easton D. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2004;91(8):1580-1590.
28. Gail M, Brinton L, Byar D, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst.* 1989;81(24):1879-1886.
29. Kuhl C, Schmutzler R, Leutner C, Kempe A, Wardelmann E, Hocke A, et al. Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: Preliminary results. *Radiology.* 2000;215(1):267-279.
30. Smith R, Saslow D, Sawyer K, Burkner W. "American Cancer Society guidelines for breast cancer screening (2003). Women's Faculty Committee Publications and Presentations. Paper 162. Disponible en: URL: http://escholarship.umassmed.edu/wfc_pp/162.
31. Kuhl C, Schrading S, Leutner C, Morakkabati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(33):8469-8476.
32. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin.* 2007;57:75-89. [Erratum in *CA Cancer J Clin.* 2007;57(3):185].
33. Berg W, Blume J, Cormack J, Mendelson EB, Lehrner D, Böhm-Vélez M, et al. Elevated risk of breast cancer mammography vs., mammography alone in women at combined screening with ultrasound and supplementary material. *JAMA.* 2008;299(18):2151-2163.
34. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer.* 2010;46(8):1296-1316.
35. Bigenwald R, Warner E, Gunasekara A, Hill KA, Causer PA, Messner SJ, et al. Is mammography adequate for screening women with inherited BRCA mutations and low breast density? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(3):706-711.
36. Lee C, Dershaw D, Kopans D, Evans P, Monsees B, Monticciolo D, et al. Breast cancer screening with imaging: Recommendations from the Society of Breast Imaging and the ACR on the use of mammography, breast MRI, breast ultrasound, and other technologies for the detection of clinically occult breast cancer. *J Am Coll Radiol.* 2010;7(1):18-27.
37. Corsetti V, Houssami N, Ferrari A, Ghirardi M, Bellarosa S, Angelini O, et al. Breast screening with ultrasound in women with mammography-negative dense breast: Evidence on incremental cancer detection and false positives, and associated cost. *Eur J Cancer.* 2008;44(4):539-544.
38. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Versión 1, 2013 Breast Cancer Screening and Diagnosis. Disponible en: URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast-screening.pdf
39. Kriege M, Brekelmans C, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med.* 2004;351(5):427-437.
40. Warner E, Plewes D, Hill K, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA.* 2004;292(11):1317-1325.
41. Stoutjesdijk M, Boetes C, Jager G, Beex L, Bult P, Hendriks JH, et al. Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(14):1095-1002.
42. Tilanus-Linthorst MM, Bartels C, Obdeijn, Oudkerk M. Earlier detection of breast cancer by surveillance of women at familial risk. *Eur J Cancer.* 2000;36(4):514-519.
43. Warner E, Plewes D, Shumak R, Catzavelos GC, Di Prospero LS, Yaffe MJ, et al. Comparison of breast magnetic resonance imaging, mammography, and ultrasound for surveillance of women at high risk for hereditary breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19(15):3524-3531.
44. Dunfield L, Severn M. Effectiveness of magnetic resonance imaging (MRI) screening for women at high risk of breast cancer. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2007:20. Disponible en: URL: <http://www.cadth.ca/media/pdf/>

I3010_MRI-Breast-Cancer_tr_e.pdf

45. Hille H, Vetter M, Hackeloer B. Re-evaluating the role of breast US in current diagnostic of malignant breast lesions. *Ultraschall Med.* 2004;25(6):411-417.
46. Leach M, Boggis C, Dixon A, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: A prospective multicenter cohort study (MARIBS). *Lancet.* 2005;365:1769-1778.
47. Smith R, Brooks D, Cokkinides V, Saslow D, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2013: A review of current American Cancer Society guidelines, current issues in cancer screening, and new guidance on cervical cancer screening and lung cancer screening. *Ca Cancer J Clin.* 2013;63(2):87-105.
48. Riedl C, Ponhold L, Flöry D, Weber M, Kroiss R, Wagner T, et al. Magnetic resonance imaging of the breast improves detection of invasive cancer, pre-invasive cancer, and premalignant lesions during surveillance of women at high risk for breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13(20):6144-6152.

ANGIOMIXOMA PÉLVICO AGRESIVO A PROPÓSITO DE UN CASO

RENATA SÁNCHEZ, ALEXIS SÁNCHEZ, OMAIRA RODRÍGUEZ, SERGIO MELEAN, MILENA UZCÁTEGUI, GUSTAVO BENÍTEZ, MARISA DI NATALE

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL II. CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

El angiomixoma agresivo es un tumor miofibroblástico poco frecuente de carácter benigno no encapsulado, de naturaleza invasiva y recurrente. Prevalence en mujeres en edad fértil. Usualmente se localiza en la pelvis y el periné. Hasta el momento se han reportado en la literatura 310 casos. Se presenta el caso clínico de una paciente de 51 años de edad, quien consulta por aumento de volumen en región glútea izquierda, acompañados de síntomas compresivos urinarios y dificultad para evacuar. Por estudios paraclínicos se evidencia tumor pélvico que se extiende hacia fosa isquiorrectal izquierda y alcanza el glúteo ipsilateral. Se decide resolución quirúrgica por abordaje abdominal y glúteo con evolución satisfactoria.

PALABRAS CLAVE: Tumor, miofibroblástico, angiomixoma, agresivo, cirugía

SUMMARY

The aggressive angiomixoma is a benign, less frequent myofibroblastic tumor, not encapsulated his nature was very invasive and his recurrences are often present. It is more common in the women at the fertile age. It is usually located in the pelvis and the perineal. At this moment there have been reported only 310 cases of this type of tumor. We presented and study a clinical case of 51 year old female patient who consults with palpable mass in left gluteus, and urinary compressive symptoms with difficult to evacuate. We decided the surgical resection for abdominal and gluteus way was performed and the evolution of the patient was satisfactory.

KEY WORDS: Tumor, myofibroblastic, angiomixoma, aggressive, surgical

INTRODUCCIÓN

El angiomixoma agresivo (AA) fue descrito por primera vez en 1983 por Steeper y col., como una neoplasia mesenquimal con bajo potencial de malignidad, utilizando el término agresivo por su carácter infiltrativo y recurrente ^(1,2). El AA se ha encontrado en tejidos blandos de la pelvis, periné, vagina, escroto, vejiga y útero ⁽¹⁻³⁾. Predomina en el sexo femenino con una proporción 6:1, con un rango de aparición entre los 11 años y 82 años, y un pico de incidencia en la tercera y cuarta década de la vida ^(4,5). Los pacientes en su

Recibido: 25/01/2014 Revisado: 03/02/2014

Aceptado para publicación: 15/02/2014

Correspondencia: Dra. María Natale C. Urb.
Cumbres de Curumo. Edificio La Parroquia Apto
4-E. Estado Miranda. Tel: +584166301656.
E-mail: dmarisa@hotmail.com

gran mayoría son asintomáticos o se presentan con tumoraciones a nivel vulvar o perineal. La resolución de este tipo de tumores es quirúrgica. Dada la rareza de este tumor nos motivamos a presentar un caso clínico visto y diagnosticado en nuestro servicio.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 51 años de edad quien consulta por presentar aumento de volumen progresivo no doloroso en región glútea izquierda, concomitantemente refiere síntomas obstructivos urinarios y dificultad para evacuar de 5 meses de evolución. Al examen físico abdominal se evidencia lesión de bordes regulares, de superficie lisa, móvil, no dolorosa localizada en hipogastrio de 8 cm x 8 cm. En región glútea izquierda se aprecia aumento de volumen que desplaza la línea inter-glútea hacia la derecha (Figura 1). Al tacto vaginal se palpa una lesión que comprime de forma extrínseca la cara posterolateral izquierda de la vagina impide la visualización del cuello uterino. En el tacto rectal se evidencia esfínter tónico y compresión extrínseca de la pared anterior y lateral izquierda.



Figura 1. Paciente.

Se solicita resonancia magnética nuclear, que evidencia una lesión ovalada (Figura 2 y 3) de contornos bien definidos, sin invasión a las estructuras adyacentes, de comportamiento quístico e híper-intenso en secuencia de supresión de grasa, de 17 cm x 5 cm de diámetro que ocupa región pre-sacra y se extiende hacia la región isquiorrectal izquierda.



Figura 2. Resonancia magnética.



Figura 3. Aspecto de la lesión.

En vista de estos hallazgos se realiza cistoscopia y rectosigmoidoscopia rígida que evidencia compresión extrínseca de la vejiga y la ampolla rectal sin infiltración.

Se decide resolución quirúrgica mediante abordaje abdominal y glúteo, con hallazgos de tumor de recto medio en cara posterior de 2 cm de diámetro sin infiltración de serosa y lesión multilobular 20 cm x 15 cm de superficie nacarada, lisa, localizada en la pelvis que se extiende hacia la fosa isquiorrectal izquierda en íntima relación con recto útero y vejiga. Se procede a practicar resección anterior baja más histerectomía abdominal total con conservación de anexos y una vez expuesta la lesión exéresis de la misma con abordaje combinado por vía glútea (Figura 4-8). El diagnóstico histopatológico de la lesión reporta angiomixoma agresivo sin evidencia de atipias celulares. Al estudio inmunohistoquímico presenta positividad para desmina, actina de músculo liso, CD 34, receptores de estrógeno y progesterona y proteína s-100 negativa (Figura 9-13). La paciente evoluciona satisfactoriamente sin evidencia de recidiva local en los primeros 10 meses de seguimiento.



Figura 4. Abordaje abdominal.



Figura 5. Abordaje glúteo.

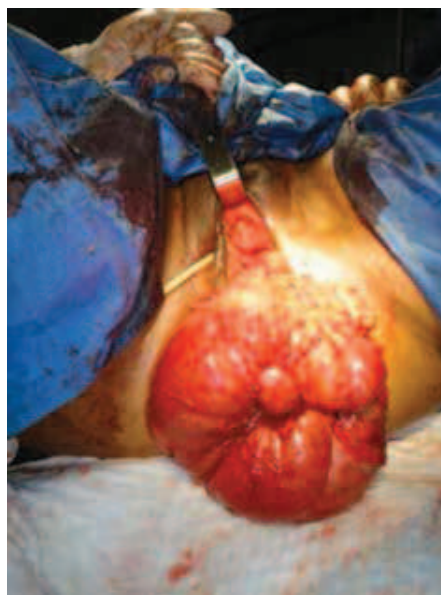


Figura 6. Abordaje glúteo tumor.



Figura 7. Lesión.

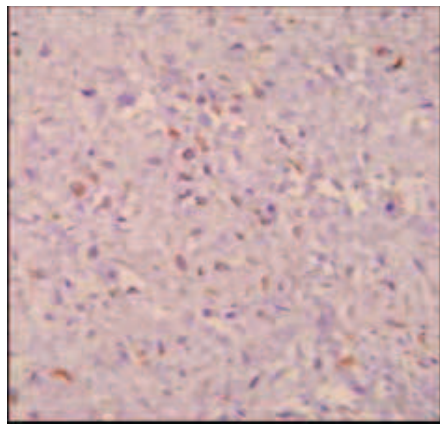


Figura 10. Actina de músculo liso positivo.



Figura 8. Aspecto de la lesión.

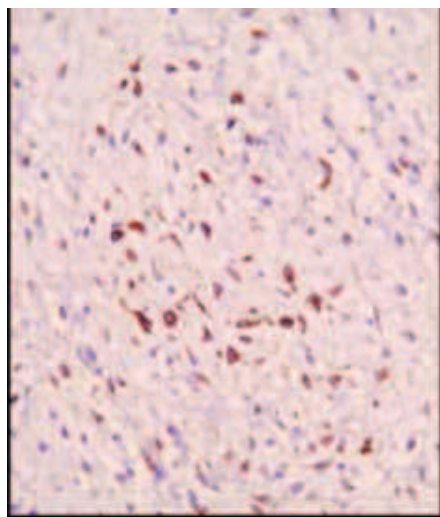


Figura 11. Vimentina positivo.

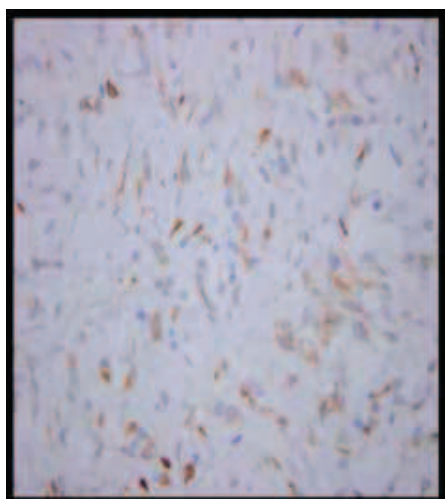


Figura 9. Desmina positivo.

DISCUSIÓN

El (AA) fue descrito por primera vez en 1983 por Steeper y col., como una neoplasia mesenquimal con bajo potencial de malignidad, utilizando el término agresivo por su carácter infiltrativo y recurrente ^(1,2). El AA se ha

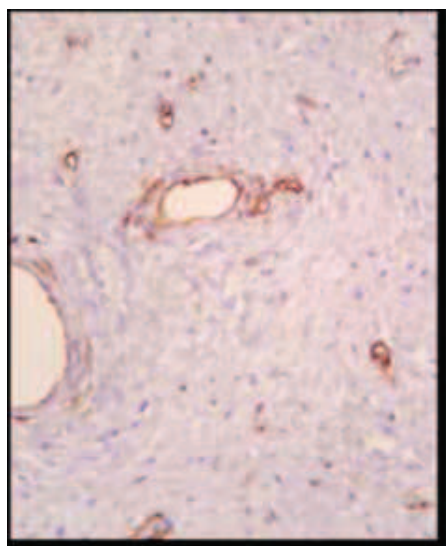


Figura 12. CD 34 positivo.

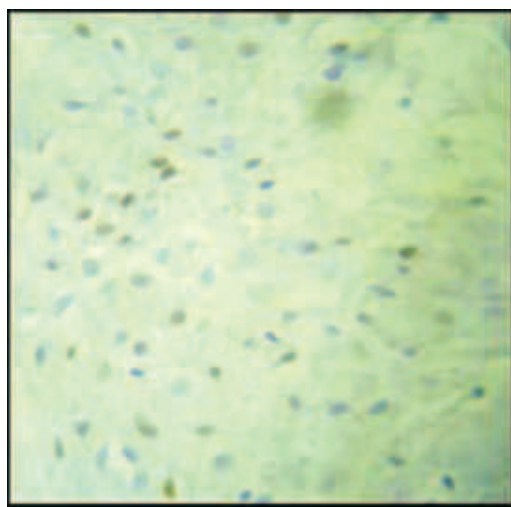


Figura 14. Receptor de progesterona positivo.

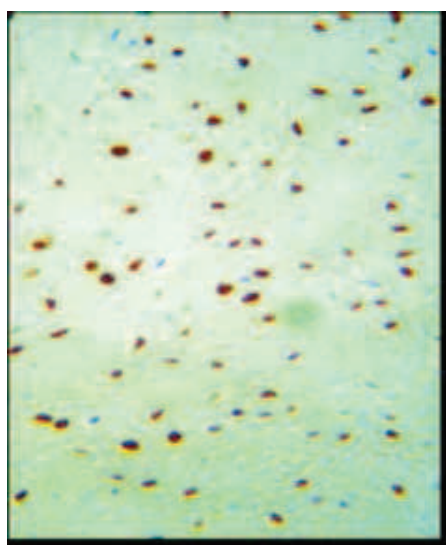


Figura 13. Receptor de estrógeno positivo.

encontrado en tejidos blandos de la pelvis, periné, vagina, escroto, vejiga y útero ⁽¹⁻³⁾. Predomina en el sexo femenino con una proporción 6:1, con un rango de aparición entre los 11 años y

82 años, y un pico de incidencia en la tercera y cuarta década de la vida ^(4,5). Los pacientes en su gran mayoría son asintomáticos o se presentan con tumoraciones a nivel vulvar o perineal.

El diagnóstico preoperatorio correcto es inferior al 20 % ⁽⁶⁾ siendo los estudios de imagen una herramienta indispensable para el estudio de esta lesión.

Esta neoplasia tiene una alta recurrencia, siendo para los primeros casos de Steeper y col., de 46 % ⁽¹⁾ y en otras series van entre un 38,5 % ⁽⁶⁾ y un 100 % ⁽⁷⁾.

Han sido reportados dos casos de metástasis por AA, causando la muerte de los pacientes ^(8,9).

La etiología es controversial, Steeper y col., plantean un origen miofibroblástico ⁽¹⁾. Otros autores difirieren de este origen y plantean que se desarrolla en los fibroblastos ⁽⁷⁾. Se ha publicado que presenta diferenciación hacia células de músculo liso, lo que sugiere que las células neoplásicas son diferenciación de células perivasculares multipotenciales ⁽¹⁰⁾. Recientemente se ha demostrado que pacientes con AA presentan translocación del cromosoma

12, lo cual conlleva a una expresión aberrante del ADN de las proteínas HMGIC ⁽¹¹⁾. Por presentar expresión de receptor de estrógenos y progesterona, y ser una neoplasia que se presenta con mayor incidencia en mujeres fértiles y en el embarazo, se deduce que probablemente sea un tumor hormono dependiente ^(12,13) siendo esta expresión la base del tratamiento hormonal.

El tratamiento de elección del AA es quirúrgico, con resección de la lesión con márgenes negativos, si no es así este es uno de los factores predisponentes para la recurrencia de la enfermedad ⁽¹⁴⁾. Sin embargo, si existen condiciones mórbidas en el paciente, o el riesgo quirúrgico es elevado se puede realizar la resección de la lesión con bordes positivos ⁽¹⁵⁾.

El tratamiento hormonal con análogos de la GnRH en el AA, ha sido descrito para enfermedad primaria ⁽¹⁶⁾ y recurrente ^(17,18), disminuyendo la necesidad de cirugías amplias tal y como lo

recomienda Suleiman M y col., ⁽¹⁹⁾, sin embargo, no hay consenso en cuanto a la duración del tratamiento y la dosis.

Debido a que el AA posee baja actividad mitótica, ha sido controversial el uso de la radioterapia como tratamiento adyuvante de la cirugía. Suleiman y col., ⁽¹⁹⁾ aplicaron radioterapia en una mujer de 59 años con la segunda recurrencia de la enfermedad posterior a tratamiento quirúrgico, con una dosis total de 60 Gy con un seguimiento en 3 años sin recurrencia.

En conclusión, se reporta un caso de AA en una mujer de 51 años, con una lesión de gran tamaño, que ameritó abordaje abdominal y glúteo con resección completa de la misma con márgenes negativos, debe ser tomado en cuenta como diagnóstico diferencial en un paciente con tumor de partes blandas en el área pélvica o perineal.

REFERENCIAS

1. Steeper TA, Rosai J. Aggressive angiomyxoma of the female pelvis and perineum. Report of 9 cases of a distinctive type of gynecologic soft tissue neoplasm. *Am J Surg Pathol*. 1983;7:463-475.
2. Idrees MT, Hoch BL, Wang BY, Unger PD. Aggressive angiomyxoma of male genital region. Report of 4 cases with immunohistochemical evaluation including hormone receptor status. *Ann Diagn Pathol*. 2006;10(4):197-204.
3. Van Roggen JF, van Unnik JA, Briaire-de Bruijn IH, Hogendoorn PC. Aggressive angiomyxoma: A clinic pathological and immunohistochemical study of 11 cases with long-term follow-up. *Virchows Arch*. 2005;446(2):157-163.
4. Haldar K, Martinek I, Kehoe S. Aggressive angiomyxoma: A case series and literature review. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(4):335-339.
5. Jingping Z, Chunfu Z. Clinical experiences on aggressive angiomyxoma in China (report of 93 cases). *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(2):303-307.
6. Gungor, T, Zengeroglu S, Kaleli A, Kuzey GM. Aggressive angiomyxoma of the vulva and vagina. A common problem: Misdiagnosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;112(1):114-116.
7. Begin LR, Clement PB, Kirk ME, Jothy S, McCaughey WT, Ferenczy A. Aggressive angiomyxoma of pelvic soft parts: A clinic pathologic study of nine cases. *Hum Pathol*. 1985;16(6):621-628.
8. Siassi RM, Papadopoulos T, Matzel KE. Metastasizing aggressive angiomyxoma. *N Engl J Med*. 1999;341(23):1772.
9. Ilandamura S, Cruz J, Faure Vergara L, Machado Puerto I, Ninfo V. Aggressive Angiomyxoma: A second case of metastasis with patient's death. *Hum Pathol*. 2003;34(10):1072-1074.
10. Martinez MA, Ballestín C, Carabias E, González Lois C. Aggressive angiomyxoma: An ultrastructural study of four cases. *Ultrastruct Pathol*. 2003;27(4):227-233.
11. Nucci MR, Weremowicz S, Neskey DM, Sornberger K,

-
- Tallini G, Morton C, et al. Chromosomal translocation t(8;12) induced aberrant HMGIC expression in aggressive angiomyxoma of the vulva. *Genes Chromosomes Cancer*. 2001;32(2):172-176.
12. McCluggage WG, Patterson A, Maxwell P. Aggressive angiomyxoma of pelvic parts exhibits estrogen and progesterone receptor positivity. *J Clin Pathol*. 2000;53(8):603-605.
13. Wolf CA, Kurzeja R, Fietze E, Buscher U. Aggressive angiomyxoma of the female perineum in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82(5):484-485.
14. Jingping Z, Chunfu Z. Clinical experiences on aggressive angiomyxoma in China (report of 93 cases). *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20(2):303-307.
15. Chan YM, Hon E, Ngai SW, Ng TY, Wong LC. Aggressive angiomyxoma in females: Is radical resection the only option? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79(3):216-220.
16. McCluggage T, Jamieson T, Dobbs SP, Grey A. Aggressive angiomyxoma of the vulva: Dramatic response to gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Gynecol Oncol*. 2006;100(3):623-625.
17. Shinohara N, Nonomura K, Ishikawa S, Seki H, Koyanagi T. Medical management of recurrent aggressive angiomyxoma with gonadotropin-releasing hormone agonist. *Int J Urol*. 2004;11(6):432-435.
18. Lee CW, Yoon JH, Park DC, Lee SJ. Aggressive angiomyxoma of the vulva treated by using a gonadotropin-releasing hormone agonist: A case report. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2011;32(6):686-688.
19. Suleiman M, Duc C, Ritz S, Bieri S. Pelvic excision of large aggressive angiomyxoma in a woman: Irradiation for recurrent disease. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;Suppl1:356-360.

ADENOCARCINOMA LOBULILLAR DE MAMA ESTADIO IV FORMA AGRESIVA DE INSUFICIENCIA HEMATOLÓGICA Y NEUMOTÓRAX ESPONTÁNEO

PEDRO J SARMIENTO, FRANKLIN PACHECO, ADALID VILLASMIL, OSMARA GELDER, SILVIA RAMOS, NÉSTOR GUTIÉRREZ, FELIPE SALDIVIA, JOSÉ LÓPEZ, EDUARDO CALEIRA, CARLOS GADEA, JOSÉ PRINCE

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

RESUMEN

El carcinoma lobulillar infiltrante de mama tiene un pronóstico intermedio entre el carcinoma ductal infiltrante y el carcinoma tubular que es de muy buen pronóstico. El carcinoma ductal infiltrante tiene mayor tendencia a metástasis a pulmón, mientras que el adenocarcinoma lobulillar tiene mayor tendencia a metástasis óseas, en médula ósea, vías digestivas, en ovario y en cerebro. El objetivo de este trabajo es presentar un caso clínico de una paciente de 56 años de edad cuyo diagnóstico de adenocarcinoma lobulillar de mama derecha estadio IV se realizó luego de la presentación de síntomas de anemia severa y pérdida de peso con marcado deterioro hematológico, en vista al cuadro severo de anemia, se realiza biopsia de médula ósea. En este caso es un adenocarcinoma lobulillar estadio IV muy agresivo con deterioro nutricional y neumotórax espontáneo derecho.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, adenocarcinoma, lobulillar, metástasis, médula ósea

SUMMARY

The carcinoma infiltrating lobulillar of the breast has an intermediate presage among the carcinoma infiltrating ductal and the tubular carcinoma that it is of very good predict. The carcinoma infiltrating ductal has bigger tendency to metastasis in lung and the carcinoma lobulillar has bigger tendency to bony metastasis, ovary and brain. The objective of this work is presenting a clinical case of a 56 year-old female patient whose diagnosis of adenocarcinoma lobulillar of the breast stage IV she was carried out after the presentation of signs of severe anemia and loss of weight and in view of the severe square of anemia she is carried out bone marrow biopsy. In this case she shows up an adenocarcinoma lobulillar stage IV in form very aggressive hematologic failure, nutritional, of the general state and right spontaneous pneumothorax.

KEY WORDS: Cancer, breast, adenocarcinoma, lobulillar, metastases, osseous medulla.

INTRODUCCIÓN

En estos casos solo un 10 % de las pacientes se presentan con enfermedad metastásica con una sobrevida a los 5 años de 20 % con una mediana de 2 a 4 años ⁽¹⁻⁴⁾. El pronóstico más

importante en cáncer de mama está provisto por la estadificación patológica, basado en factores dependientes del tumor, invasión de ganglios linfáticos axilares y la presencia o ausencia de metástasis a distancia. Alrededor del 20 % al

Recibido: 15/12/2013 Revisado: 12/01/2014

Aceptado para publicación: 13/02/2014

Correspondencia: Dr. Pedro Sarmiento. Residencia Tulipanes. Parcela 4 Torre E. Apartamento 4-2. San Diego. Valencia. Estado Carabobo. Venezuela. Tel: 0416-4546846. E-mail: pedrojsarmiento@hotmail.com.

30 % de las pacientes con pronóstico favorable recurren antes de los 5 años, y muchas pacientes con pronóstico desfavorable se mantienen con supervivencia libre de enfermedad hasta los 10 años de seguimiento. Actualmente, se estudian otros factores para explicar este fenómeno, como la determinación de células tumorales en médula ósea, la cual se asocia como factor pronóstico desfavorable en etapas clínicas IA- III. La determinación de micrometástasis mediante biopsia de médula ósea en pacientes con cáncer de mama no metastásico permanece en estudio de acuerdo a las investigaciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica ⁽²⁾.

La causa de muerte de la mayoría de pacientes con cáncer es el desarrollo de metástasis ^(5,6). La metástasis se describe como el proceso por el cual se difunden las células malignas y se desarrolla el cáncer secundario en sitios diferentes al original. Mendoza y Khanna ⁽⁷⁾ describen como las células cancerígenas atraviesan la membrana basal del tumor y alcanzan la circulación sanguínea que sirve de transporte a otras partes del organismo en donde se lleva a cabo el desarrollo del cáncer secundario. En aquel sitio distante, estas células deben salir del torrente sanguíneo para sobrevivir al nuevo microambiente, proliferar, inducir angiogénesis y crecer satisfactoriamente en una lesión metastásica. Es precisamente a nivel óseo donde ocurre el proceso de metástasis.

El hueso es el segundo sitio anatómico donde se desarrolla la metástasis, gracias a la metástasis en la médula ósea. Principalmente el cáncer de próstata y de mama produce el 70 % de metástasis esqueléticas. Cecchini ⁽⁸⁾, argumenta, como el crecimiento de células de cáncer se da de manera activa durante la reabsorción ósea. Este proceso desencadena efectos moleculares y genéticos que pueden producir complicaciones óseas severas como son: las fracturas, compresión de la médula espinal y aplasia medular, reemplazo de médula ósea roja por amarilla. En modelos experimentales, en animales, se reporta que existe un elevado número de células malignas

que pueden alcanzar el torrente sanguíneo, pero una pequeña fracción de estas son capaces de desarrollar metástasis. Una que vez las células se encuentran en su tejido objetivo, estas sobreviven al microambiente óseo gracias a que se establece una afinidad única que le permite crecer. Dos mecanismos de metástasis se presentan en el hueso, el primero es la osteolítica, en donde las células malignas tienen la capacidad de reabsorber el hueso, de tal manera que los osteoclastos son requeridos para la osteolisis y para el crecimiento del tumor. Este mecanismo puede llevar al hueso a la fractura gracias a su continua disminución de masa ósea por la reabsorción. El otro gran mecanismo es la osteoclerosis, que es la exagerada respuesta osteoblástica, por lo que se presenta un incremento desmedido de la matriz mineralizada generando huesos de gran masa y posibilidades de fractura y falta de irrigación sanguínea por compresión ⁽³⁾.

El estudio de la médula ósea es de gran utilidad en pacientes con diversas enfermedades benignas o malignas, primarias o secundarias. En la mayor parte de los casos, principalmente en aquellos con procesos hematológicos, el diagnóstico se establece con la revisión e integración de los aspirados de médula ósea, frotis de sangre periférica y manifestaciones clínicas. La biopsia de médula ósea es importante para estadificar a los pacientes con carcinomas, sarcomas y otros tumores malignos; específicamente en aquellos con anemia, fiebre, leucopenia o leuco-eritroblastosis de muestras obtenidas de sangre periférica y aspiraciones de médula ósea negativas o insuficientes (*dry taps*). La metástasis por carcinoma predomina en pacientes adultos, cuya frecuencia varía por género: glándula mamaria, pulmones y sistema gastrointestinal en mujeres; y próstata, pulmones y sistema gastrointestinal en hombres ⁽⁴⁾.

El objetivo de este trabajo es presentar un caso clínico de una paciente cuyo diagnóstico de adenocarcinoma lobulillar de mama derecha estadio IV se realizó luego de la presentación de

síntomas de insuficiencia hematológica.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 56 años de edad quien se palpa un tumor en mama derecha de 5 años de evolución hasta hace 5 meses presenta cansancio y fatiga asociado a pérdida de peso, 30 kilos por lo cual acudió a especialista en centro privado quien diagnostica estado de anemia severa y tumor de mama derecha por lo cual indica estudio de médula ósea y estudios de mamografía y biopsia del tumor de la mama derecha siendo referida a este centro.

Antecedentes: niega diabetes mellitus, HTA, asma, alergia a medicamentos. Niega hábitos alcohólicos y tabáquicos. Antecedentes

familiares: padre fallecido por infarto miocardio. Antecedentes gineco-obstétricos: menarquía 15 años. Menopausia 45 años. ACO x 3 años. PRS 17 años. VI Gestas. VI Paras.

Examen físico: luce caquética con palidez cutáneo mucosa moderada. Hidratada. Vigil y consciente. Orientada en tiempo, persona y espacio. Presenta múltiples adenopatías en fosa supraclavicular derecha y axila derecha. La mama derecha es de menor tamaño que la mama izquierda y presenta tumor retro-areolar que mide 7 cm x 8 cm de diámetro, pétreo, fijo a planos profundos (Figura 1). Se evidencia retracción del pezón. Tórax hipoventilación y marcada disminución de ruidos respiratorios de hemitórax derecho. Abdomen plano, blando, deprimible sin visceromegalias palpables.



Figura 1. Paciente.

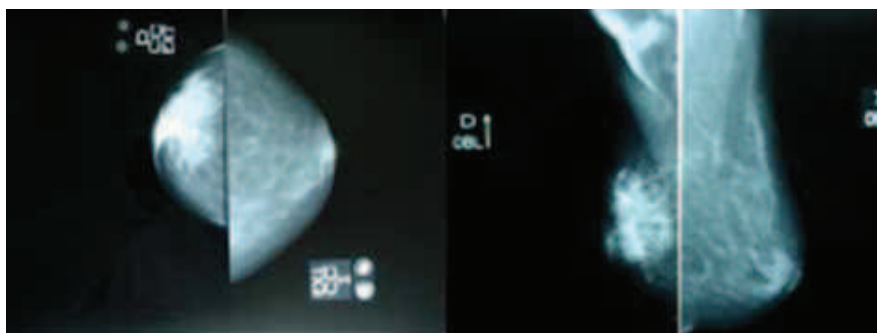


Figura 2. Mamografía.



Figura 3. Rayos X de tórax (05 de mayo 2011).

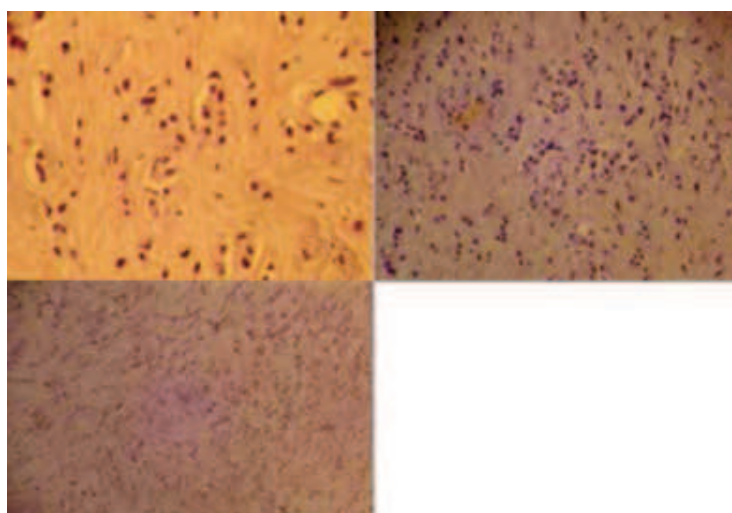


Figura 4. Biopsia por aguja gruesa de mama derecha 0604-11 (carcinoma lobulillar de mama derecha).

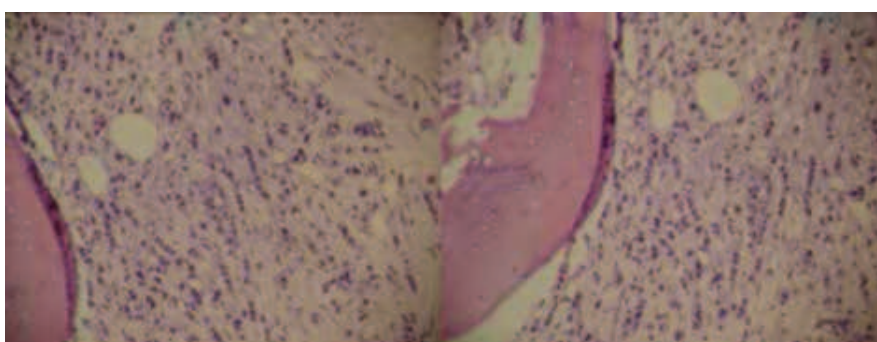


Figura 5. Biopsia de médula ósea 0603-11 carcinoma lobulillar metastásico.

Eco mamario (04-5-11): mama derecha con ecopatrón alterado en parénquima y ligamento de Cooper. No se evidencia nódulo dominante. Adenopatías axilares derecha.

Mamografía 04-05-11: se evidencia mama derecha de menor tamaño con lesión espiculada extensa y con microcalcificaciones en su interior a nivel retro-areolar que provoca engrosamiento difuso de la piel (Figura 2). Adenopatías axilares derechas.

Radiografía de tórax: (5-11) neumotórax derecho (Figura 3).

TAC tórax con contraste (25-5-11) se evidencia neumotórax derecho. Área de condensación inflamatoria vs., atelectasia basal derecha asociado a derrame pleural laminar ipsilateral. Pequeñas adenopatías de tamaño no significativo a nivel de mediastino (Figura 6).

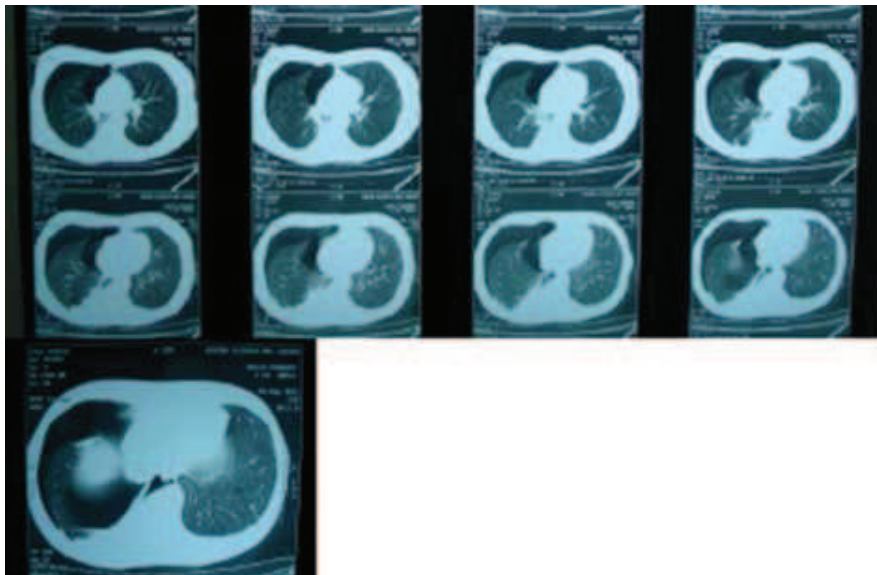


Figura 6.

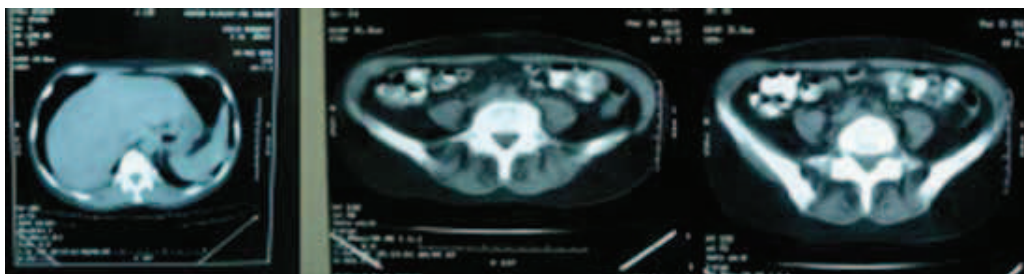


Figura 7. TAC abdomino-pélvica con contraste oral y endovenoso (12-4-11) llama la atención aumento de la densidad de la grasa intra-pélvica.

Gammagrama óseo 20-06-11: aumento de reacción osteoblástica dorsolumbar.

DISCUSIÓN

Los adenocarcinomas lobulillares se presentan en aproximadamente un 10 % a 14 % de los tumores infiltrantes de la mama. Se han encontrado asociados a carcinoma lobulillar en un 60 % de los casos. Su presentación clínica y mamográfica no es precisa, pudiéndose presentarse como un sutil engrosamiento localizado. Las microcalcificaciones pueden existir incidentalmente tienen alta incidencia de

bilateralidad. El pronóstico es intermedio entre el carcinoma ductal infiltrante y el carcinoma tubular que es de muy buen pronóstico. El carcinoma ductal infiltrante tiene mayor tendencia a metástasis a pulmón, mientras que el adenocarcinoma lobulillar tiene mayor tendencia a metástasis óseas, en médula ósea, en ovario en cerebro ⁽⁹⁾. En este caso estamos mostrando a una paciente de 56 años vista en nuestro instituto cuyo adenocarcinoma lobulillar de mama derecha se presenta en estadio IV, en forma muy agresiva con marcado deterioro hematológico y de su estado general y neumotórax derecho espontáneo la paciente cursa con pobre pronóstico.

REFERENCIAS

1. Nervi B, Carvallo C, Müller B, León M, Melgoza G, Sánchez C, et al. Revisión de la literatura sobre tratamiento del cáncer de mama metastásica. Sociedad Chilena de Mastología. Medwave. 2010;10(01):e43592009.
2. B, Valderrama J, La Cruz J, Sanabria E, Acosta R. Utilidad de la biopsia de médula ósea en estadificación de pacientes con cáncer de mama. Rev Venez Oncol. 2010;22(3):154-162.
3. Garzón-Alvarado DA. A mathematical model for describing the metastasis of cancer in bone tissue. Comput Methods Biomech Biomed Engin. 2012;15(4):333-346.
4. Pineda DK, Rosas GG, Rosas GMI, Rosa Uribe A. Biopsia de médula ósea: Utilidad y limitaciones. Patología. 2008;46(3):237-247.
5. Steeg PS, Theodorescu D. Metastasis: A therapeutic target to cancer. Nat Clin Pract Oncol. 2008;5(4):206-219.
6. Fattaneh A, Tavassoli F, Peter Devilee, editores. Pathology and genetics tumors of the breast and female genital organs. Lyon: IAR Press; 2003.
7. Hernández G, Bernardello E, Pinotti J, Barros C, editores. Cáncer de mama. 2ª edición. Caracas: Mac Graw-Hill; 2007.
8. Cecchini M. Neo-apposition and bone re-absorption in skeletal metastases of carcinoma (histologic, micro-radiographic and polarized light study). Arch Putti Chir Organi Mov. 1964;19:96-125.
9. Bland KI, Copeland EM III. La mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas de la mama. 3ª edición. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2007.

CARCINOMA ADENOIDEO QUÍSTICO DE MAMA. A PROPÓSITO DE UN CASO

CARLOS GAVIDIA, VILMA MUÑOZ, VALMY GOITIA, REINALDO MEJÍAS, FELIPE SALDIVIA, JOSÉ PRINCE

INSTITUTO ONCOLÓGICO "DR. MIGUEL PEREZ CARREÑO", NAGUANAGUA, ESTADO CARABOBO, VENEZUELA

RESUMEN

El carcinoma adenoideo quístico de la mama es inusual, se presenta con una frecuencia menor al 1 %. Presentamos caso clínico de paciente 52 años quien refiere inicio de su enfermedad actual hace 2 años aproximadamente, presentando mastalgia a predominio de mama izquierda concomitantemente, en febrero de 2012, se palpa nódulo en cuadrante superior de mama izquierda de 4,5 cm x 4,5 cm. Ecosonograma mamario: nódulo sólido en unión cuadrante superiores, de bordes lobulados, contorno irregular, mamografía mama izquierda con asimetría de la densidad, observándose focalización con tendencia a la nodularidad en cuadrante supero externo que mide aproximadamente 4,8 cm, contornos irregulares con heterogeneidad. Biopsia incisional reportó: carcinoma adenoideo quístico con confirmación inmunohistoquímica. Se estadifica como un T2N3M0 estadio IIIC. Recibió quimioterapia neoadyuvante 8 ciclos con una respuesta de 70 %, posteriormente se le realizó mastectomía parcial oncológica izquierda. Se solicitó interconsulta para tratamiento adyuvante.

PALABRAS CLAVE: Mama, cáncer, adenoideo, quístico, quimioterapia, cirugía.

SUMMARY

Adenoid cystic carcinoma of breast is unusual; his presentation is less than 1 %. We present case of patient 52 years old which refereed the beginning of her actual disease to years ago approximately, present pain breast predominantly in the left, also in February 2012 palmed mass in union of up quadrant lobulated border and irregular contour, size 4.4 cm x 4.5 cm. Mammalian ecosonografic find solid node in upper quadrant left breast lobulated borders irregular contour, mammographic of the left breast with asymmetric density observed focalization with tendency to nodularity in upper quadrant approximately size was 4.8 cm irregular borders and heterogeneity. Incisional biopsy report: Adenoid cystic carcinoma with immunohistochemistry confirmation. Stage how a T2N3M0 stage IIIC. The patients receive neoadjuvant chemotherapy with a response of 70 %. We realized a left partial oncological mastectomy. We solicitude inter consult for adjuvant treatment for patient.

KEY WORDS: Breast, cancer, adenoid, cystic, chemotherapy, surgery.

INTRODUCCIÓN

La mama es una glándula sudorípara con componente pseudoglandular. El epitelio mamario es un derivado del primordio epidérmico con capacidad para generar una apreciable variedad de neoplasias, presentando algunas de ellas unos patrones

Recibido: 23/11/2013 Revisado: 02/02/2014

Aceptado para publicación: 13/02/2014

Correspondencia: Dr. Carlos Gavidia. Instituto Oncológico "Dr. Miguel Pérez Carreño" Antigua colonia psiquiátrica de Bárbula, Nagueagua, Estado Carabobo. Tel: 0+584143478210.

E-mail: gadiviacarlos@hotmail.com

previsibles de comportamiento, siendo importante su conocimiento porque pueden condicionar el enfoque terapéutico ^(1,2).

El carcinoma adenoideo quístico (CAQ) de la mama, es un tipo de adenocarcinoma infiltrante muy poco frecuente, que representa entre el 0,1 % y 0,4 % de todos los carcinomas mamarios. La primera descripción de la evolución clínica y el aspecto histológico del CAQ se debe a Robin en 1853. Billroth en 1856 acuñó el término de cilindroma. En las publicaciones ha aparecido con diferentes términos: cilindroma, adenocarcinoma quístico, entre otros. La nomenclatura actual considerada más apropiada es acuñada por Ewing como CAQ, este fue descrito por primera vez por Foote y Stewart en 1946 ⁽¹⁻⁴⁾.

Este tumor se localiza fundamentalmente en las glándulas salivales, pero puede aparecer en otros órganos como son el árbol traqueo-bronquial, cérvix uterino, laringe, glándula de Bartolino y mama. Suele aparecer en mujeres posmenopáusicas como una masa palpable, tiene un lento crecimiento y su pronóstico es muy bueno. Su forma usual proliferante es un nódulo mamario habitualmente indoloro, a menudo ubicado en la región retro-areolar, sin compromiso de piel ni descarga por pezón, de tamaño pequeño y de límites circunscritos, pueden provocar cambios cutáneos cuando son superficiales. La superficie de corte es de color entre grisáceo y amarillo pálido, con márgenes bien definidos. Se ha descrito que las lesiones más grandes suelen experimentar degeneración quística ^(4,5).

Los CAQ de mama exhiben heterogeneidad histológica evidente, lo que convierte en difícil el diagnóstico mediante biopsia con aguja. Es necesario examinar muchos campos microscópicos antes de identificar el clásico patrón de crecimiento cilindromatoso y/o cribiforme. El tratamiento del CAQ no está protocolizado, no obstante, se acepta que la cirugía es la base de la terapia y que la cirugía conservadora es aplicable en la mayoría de los

casos. Este tratamiento parece razonable, puesto que no hay razón para sospechar una diferencia significativa del riesgo de recidiva local, en comparación con los distintos cánceres de mama. No existen datos prospectivos a favor de una determinada modalidad de tratamiento ⁽⁶⁾.

La baja frecuencia de metástasis axilares, más la falta de información basada en el estadio axilar, permite prescindir de la disección axilar en pacientes con CAQ y axila clínicamente negativa ⁽⁴⁾.

Sin embargo, los estudios inmunohistoquímicos pueden ayudar en el diagnóstico. Estos tumores son positivos para la proteína S-100, actina y vimentina (marcadores mioepiteliales) y también son positivos para queratinas de la pared celular interna de las células epiteliales como beta-catenina, E-cadherina y citoqueratinas (AE1/AE3). En cuanto a la evaluación inmunohistoquímica, los siguientes marcadores se encuentran presentes: CK7+ (células secretoras, CK7/CK14+ (células adenoescamosas), colágeno tipo IV ⁽²⁾.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 52 años quien refiere inicio de su enfermedad actual hace 2 años aproximadamente cuando comienza a presentar mastalgia a predominio de mama izquierda concomitantemente, en febrero de 2012 se palpa nódulo en cuadrante superior externo de mama izquierda motivo por el cual acude a especialista quien indica realizar ecosonograma mamario y mamografía, que reportan: ecosonograma mamario (22-2-12) nódulo sólido en unión de los cuadrantes superiores de mama izquierda, de bordes lobulados, contorno irregular a la mamografía (24-2-12) mama izquierda con asimetría de la densidad, observándose focalización con tendencia a la nodularidad en cuadrante supero externo que mide aproximadamente 4,8 cm, contornos irregulares con heterogeneidad. Se le realiza punción con aguja fina (PAAF) el 16-

3-12 (c-12-0547) que reportó: hiperplasia ductal simple y compleja. El 24-4-12 se realiza punción con aguja gruesa (12-01750) que reportó: tejido fibroadiposo maduro. Es referida a nuestro centro.

Es valorada por el servicio de patología mamaria de nuestro instituto el 2 de julio de 2012, donde al examen físico se palpa lesión cuadrante superior externo de mama izquierda de 4,5 cm x 4,5 cm y adenopatía en región axilar izquierda de 1 cm diámetro móvil más adenopatía en fosa supraclavicular izquierda de 1 cm de diámetro aproximadamente. En discusión de caso del servicio 9-7-12 se decide realizar biopsia incisional. La cual se realiza 26-7-12 que reporta (N° 12-03500): CAQ índice mitótico 8, necrosis tumoral ausente, no se observaron émbolos tumorales en vasos linfáticos ni sanguíneos. Al estudio la inmunohistoquímica, reportó: citoqueratina 20 negativa, citoqueratina 7 positiva, citoqueratina 34βE12 positiva, receptores de estrógeno y progesterona negativo y Her2 neu negativo y concluye con el diagnóstico: CAQ de glándula mamaria izquierda.

Se solicita interconsulta al servicio medicina interna oncológica con el diagnóstico de CAQ de mama izquierda estadio IIIC (T2N3M0) triple negativo, para tratamiento sistémico a título neoadyuvante. Es valorada el 1-11-12 donde se planifica esquema AC/Cardioxane secuencial T(d)+CBDP la cual inicia el 14-11-12 y culmina 30-4-2013 con una respuesta de 70 %.

Al examen físico posterior a la neoadyuvancia se palpa adenopatía en fosa supraclavicular izquierda, no se palpa tumor en cuadrante superior externo mama izquierda, ni se palpan adenopatías axilares. Es llevada a mesa operatoria el 27-6-13 donde se le realiza mastectomía parcial oncológica más vaciamiento axilar nivel I-II con biopsia intraoperatoria para los márgenes la cual resultó positiva motivo por el cual se realizó ampliación de márgenes. Se solicita interconsulta con el servicio de medicina interna oncológica y el servicio de radioterapia para tratamiento a

título adyuvante.

DISCUSIÓN

La mama es una glándula sudorípara modificada y, como tal, su compleja estructura es capaz de presentar una amplia variedad de lesiones malignas y benignas cuyo adecuado diagnóstico es trascendente. Entre estas, el CAQ de la mama es una variante poco frecuente. No obstante la rareza de estos tumores, se ha generado un considerable interés por ellos debido a su favorable pronóstico y a su semejanza morfológica con tumores originados en las glándulas salivales.

El CAQ de la mama es una entidad muy rara de la que solamente han sido publicados menos de 200 casos, constituyendo entre el 0,05 % y el 1 % del total de las neoplasias mamarias, siendo este el primer caso publicado en nuestra institución.

En cuanto a la edad media de aparición del tumor es de 50 años, la cual está alrededor de la edad de la paciente en estudio, y este habitualmente ocurre en mujeres adultas con edad similar a la del carcinoma mamario corriente, sin embargo, se han descrito casos a los 19 años de edad y también en varones ⁽¹⁾. Así como, también se observa en la mamografía con frecuencia semejanza a un tumor benigno, bien o moderadamente circunscrito, con nódulos lobulados similares a los que aparecen en otros tumores tanto malignos como benignos, aunque hay autores que refieren un patrón indistinguible de otras lesiones malignas. En nuestro caso se evidencia en la mamografía de la mama izquierda asimetría de la densidad, observándose focalización con tendencia a la nodularidad en cuadrante supero externo que mide aproximadamente 4,8 cm, contornos irregulares con heterogeneidad. El tamaño de la lesión se corresponde con lo que reporta la literatura que define que el tamaño de estas varía desde 1 cm hasta 12 cm ⁽⁶⁾.

El CAQ de la mama comparte las características anatomopatológicas de los tumores adenoideocísticos de otras localizaciones. Existen tres patrones de crecimiento del CAQ: el glandular o cribiforme, el tubular y el sólido o basaloide⁽⁷⁻⁹⁾. Desde el punto de vista macroscópico generalmente son pequeños y de bordes mal delimitados. Histológicamente están compuestos por células pequeñas que tienen núcleos compactos, hipercromáticos y con escaso citoplasma. Las células tienden a disponerse en patrones tubulares, sólidos o cribiformes. Independientemente del patrón de crecimiento las células que forman este tumor son mioepiteliales y de epitelio glandular ductal modificadas. Los espacios entre las células suelen estar rellenos de un material hialino⁽⁷⁾. El pronóstico suele ser muy bueno, porque es muy infrecuente la afectación axilar o las metástasis a distancia, y las recidivas locales. Su evolución es más favorable que otras neoplasias mamarias. Se ha relacionado el grado histológico con el comportamiento biológico del tumor, y algunos autores lo consideran factor pronóstico. La expresión de receptores hormonales no se considera como determinante de su evolución. La anatomía patológica nos permite hacer el diagnóstico diferencial con otras entidades: carcinoma ductal con crecimiento cribiforme, carcinoma cribiforme invasivo, mucinoso, papilar, colágeno-esferulosis, adenoma pleomórfico e hiperplasia epitelial. Tal como lo expresaron algunos autores⁽³⁾, que dividieron los CAQ de mama en 3 grados histológicos, según la proporción entre el crecimiento sólido y el tamaño total del tumor. Grado I tumores sin componente sólido, grado II los tumores con más de 30 % de componente sólido y grado III componente sólido pero más grande y estos tienen tendencia a recidivas y a metástasis.

En relación al pronóstico generalmente es favorable, aunque los datos que se tienen se basan principalmente en reportes publicados en pacientes tratados quirúrgicamente con mastectomía. La mastectomía ha sido curativa

en prácticamente todos los casos⁽⁶⁾. Tal como se le practicó a la paciente en estudio.

Siendo el factor más importante de recidiva local el tratamiento quirúrgico inicial realizado (mastectomía radical frente a conservadora o tumorectomía), en relación con la presencia de tumor microscópico en los márgenes de resección⁽²⁾.

Por tal motivo el tratamiento quirúrgico radical es la conducta defendida por diferentes autores^(8,9). Dado el bajo porcentaje de afección axilar y su escaso valor pronóstico, la disección axilar no está recomendada salvo que existiesen adenopatías palpables, tal es el caso en referencia. Tampoco hay datos que apoyen la utilidad de una quimioterapia adyuvante, solo se debería realizar seguimiento y solo habría lugar a la hormonoterapia si los receptores hormonales fuesen positivos. En el caso presentado los receptores hormonales resultaron negativos. En el caso de las recidivas locales está indicado el tratamiento quirúrgico radical.

La diseminación a distancia es rara, con un riesgo de metástasis del 8 % -12 %. El 80 % de los pacientes con enfermedad diseminada no tiene afección ganglionar previa, lo que indica una diseminación hematógena. Las metástasis son de aparición tardía y se localizan en el pulmón, sobre todo, y también en el hígado, los huesos, el riñón, la pleura y el sistema nervioso central. La supervivencia a los 5 años es cercana al 85 % incluso tras el diagnóstico de enfermedad a distancia. El CAQ de mama es una entidad clínica de rara presentación, muy diferente de los carcinomas ductal o lobulillar, con un manejo terapéutico, una evolución distintas, habitualmente presenta un buen pronóstico. El diagnóstico debe ser histológico, preferiblemente mediante biopsia con aguja gruesa, se debe confirmar, a través del estudio de inmunohistoquímica.

REFERENCIAS

1. Delanote S, Van den Broecke R, Schelfhout VR, Serreyn R. Adenoid cystic carcinoma of the breast in a 19-year-old girl. *Breast*. 2003;12(1):75-77.
2. Espinoza L, León L, Bravo I, Socorro G. Carcinoma adenoideo quístico de la mama. A propósito de un caso *Rev Venez Oncol*. 2010;22(2):117-122.
3. de Luis E, Apesteguía L, Noguera JJ, Pina L, Martínez-Regueira F, Miguel C, et al. Carcinoma adenoideo quístico de mama. *Radiología*. 2006;48(4):235-240.
4. Muslimani AA, Ahluwalia MS, Clark CT, Daw HA. Primary adenoid cystic carcinoma of the breast: A case report and review of the literature. *Int Semin Surg Oncol*. 2006;3:17.
5. Kontos M, Fentiman IS. Adenoid cystic carcinoma of the breast. *Int J Clin Pract*. 2003;57(8):669-672.
6. Rosen P. Carcinoma adenoideo quístico. En: Rosen P, editor. *Patología Mamaria*. 2ª edición. Actualidades Médico Odontológicas Latinoamericana CA (AMOLCA); 2005.
7. Shin SJ, Rosen PP. Solid variant of mammary adenoid cystic carcinoma with basal ode features. A study of nine cases. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(4):413-420.
8. Tsuchiya A, Nozawa Y, Watanabe T, Kimijima I, Takenoshita S. Adenoid cystic carcinoma of the breast: Report of a case. *Surg Today*. 2000;30(7):655-657.
9. Winchester D. Cáncer de mama. *Atlas de Oncología Médica*. Edición en Español. Ediciones Harcourt, SA. Harcourt Internacional, España: División Iberoamericana; 2001.

PAUTAS SERVICIOS HOSPITALARIOS ONCOLÓGICOS DEL IVSS PARA EL CARCINOMA INTRADUCTAL *IN SITU*

ALVARO GÓMEZ R, JUAN C RODRÍGUEZ A, YAZMIN VELÁSQUEZ, JOSÉ MUÑOZ E, LEIDER CAMPOS, JOSEPMILLY PEÑA, DILMERYS CASTRO, ANTONIETA RENNOLA, CARMEN LÓPEZ, CARMEN SALAS, CARMEN SILVA, FÁTIMA PRADA, RAFAEL OCHOA G, SARA OTT, RICARDO RAVELO P.

SERVICIO PATOLOGÍA MAMARIA, ANATOMÍA PATOLÓGICA, RADIOLOGÍA Y ONCOLOGÍA MÉDICA DEL IVSS (HOSPITAL ONCOLÓGICO PADRE MACHADO) CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

El carcinoma de la glándula mamaria representa la primera causa de muerte oncológica en la mujer venezolana, representando aproximadamente el 12 % de la mortalidad por cáncer de la población femenina en nuestro país. Hemos observado que el diagnóstico del carcinoma *in situ*, específicamente el carcinoma intraductal (*in situ*) de la glándula mamaria, ha ido en aumento su diagnóstico, gracias sobre todo a las campañas de pesquisa, donde la mamografía es la herramienta fundamental para el diagnóstico temprano de la enfermedad. Por ello en nuestro servicio patología mamaria del SOHIVSS (antiguo Hospital Oncológico Padre Machado) por tratarse de un centro de referencia nacional hemos establecido unas pautas de diagnóstico y de tratamiento del carcinoma intraductal con la finalidad de unificar los criterios.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, clasificación, diagnóstico, intraductal, *in situ*.

SUMMARY

The breast carcinoma represents the first cause of death in our Venezuelan women. It's represent about the 12 % of mortality by cancer in the female population in our country. We were observed that the diagnostic of *in situ* carcinoma type, specified the intraductal (*in situ*) carcinoma of the breast gland, is increased his diagnostic in our consult, thanks for the screening campaign, in which the mammographic studies is the fundamental tools for the early diagnostic of these breast disease. For these reason in our pathology breast service of SOHIVSS (before Oncologic Hospital Father Machado) a national reference center we were establish the guide lines of treatment for the diagnostic and the treatment of intraductal carcinoma with the finality of unified criteria's.

KEY WORDS: Cancer, breast, classification, diagnostic, intraductal, *in situ*.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de la glándula mamaria representa la primera causa de muerte oncológica en la mujer venezolana, representando aproximadamente el 12 % de la mortalidad por cáncer de la población femenina en nuestro país. Hemos observado que el diagnóstico del carcinoma *in situ*, específicamente el carcinoma intraductal (*in situ*) de la glándula mamaria, ha ido en

Recibido: 28/01/2013 Revisado: 02/02/2014

Aceptado para publicación: 15/02/2014

Correspondencia: Dr. Álvaro Gómez R. Servicios Hospitalarios Oncológicos del IVSS. Urb. El Cementerio, calle Alejandro Calvo Lairet. Tel: +584122729529. E-mail: gomezalvaro57@gmail.com.

aumento su diagnóstico, gracias sobre todo a las campañas de pesquisa, donde la mamografía es la herramienta fundamental para el diagnóstico temprano de la enfermedad.

Por ello en nuestro servicio patología mamaria del SOHIVSS (antiguo Padre Machado) por tratarse de un centro de referencia nacional hemos establecido unas pautas de diagnóstico y de tratamiento del carcinoma intraductal con la finalidad de unificar los criterios.

CLASIFICACIÓN

Estadio O. Tis No Mo AJCC ⁽¹⁾

DIAGNÓSTICO

1. Importante tener estudio de imágenes previos
2. Mamografía bilateral pesquisa a partir de los 40 años.
3. Mamografía estudio de base a partir de los 35 años.
4. Ultrasonido mamario es un estudio complementario, no de base, para el diagnóstico.
5. Resonancia magnética de ambas mamas opcional en el diagnóstico.

Lesiones palpables

1. Pacientes con lesiones palpables en el diagnóstico debe tener mamografía bilateral de calidad, proyecciones complementarias y ecografía mamaria y de axilas complementarias.
2. Clasificar en base a BIRADS con informe descriptivo de las lesiones (obligatorio)
3. No es necesario la galactografía.

Lesiones no palpables

1. Pacientes con lesiones no palpables el diagnóstico debe realizarse en forma percutánea con aguja gruesa y utilizando el estudio por imágenes acorde a la lesión que

presenta la paciente.

2. Microcalcificaciones, distorsiones y asimetrías: con estereotaxia.
3. Radiología a los cilindros de la biopsia mamaria percutánea por estereotaxia.
4. Nódulos con ecografía mamaria.
5. Ganglios axilares ecografía axilar ⁽²⁻⁷⁾.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Definición: proliferación de células malignas dentro del ducto mamario, membrana basal íntegra, y ausencia de células mioepiteliales.

1. No recomendable el diagnóstico con punción de aguja fina.
2. Citología por aposición de las secreciones del pezón, método auxiliar pero no concluyente para diagnóstico.
3. El estudio histológico se recomienda en el diagnóstico preoperatorio, para lo cual se sugiere biopsia mamaria percutánea con aguja gruesa número mínimo 8 cilindros.
4. Obtener material con agujas gruesas a partir de 11 Gauge es la recomendación.
5. Se solicitarán estudios de inmunohistoquímica (receptores hormonales) Her2 neu (opcional)

Clasificación

1. El informe debe contener patrón arquitectural si es del tipo: cribiforme, sólido, papilar, micropapilar y *clinging*.
2. Tipo comedo y no comedocarcinoma
3. Describir si es de alto grado, grado intermedio y bajo grado.

1. Establecer tamaño de la lesión (importante evaluar las imágenes)
2. Márgenes: se sugiere margen superior de 10

mm, se consideran negativos entre 2 mm a 10 mm, en margen de 1 mm se sugiere ampliación, considerando otros factores histológicos.

3. Biopsias extemporáneas, corte congelado solo para establecer márgenes, que estos sean negativos, tanto para el caso de microcalcificaciones como lesiones nodulares.
4. Biopsias extemporáneas, corte congelado no se recomienda en lesiones no palpables tipo microcalcificaciones, en lesiones nodulares será decisión del patólogo.
5. Se solicitara inmunohistoquímica en la biopsia definitiva cuando no se disponga preoperatoriamente, con finalidad de tratamiento adyuvante / quimio prevención y establecer en casos de duda de infiltración de membrana basal (receptores hormonales, erb 2 neu, Ki67b % y p53) ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

TRATAMIENTO

CIRUGÍA

1. Lesiones no palpables de la mama (LNP) la localización se sugiere con arpón o aguja de Kopans, en el caso de las microcalcificaciones con estereotaxia, proyectadas en la gradilla, se deben realizar dos proyecciones para observar colocación del arpón o arpones según sea el caso (sobre todo lesiones de gran tamaño).
2. En el caso de LNP tipo nódulo utilizar la ecografía mamaria para localizar las lesiones y colocación de arpones de Kopans.
3. Previo a la extirpación el cirujano debe orientar y referir la pieza quirúrgica antes de enviarla al servicio de anatomía patológica, es muy importante en el caso de piezas quirúrgicas por microcalcificaciones debe hacerse radiología del espécimen quirúrgico para constatar su presencia y la necesidad o no de ampliar márgenes por hallazgos radiológicos.
4. Se procederá a mastectomía parcial oncológica con márgenes en los casos en los cuales la relación del tamaño del tumor y de la mama lo permiten.
5. Contraindicándose en forma absoluta conservar la glándula mamaria, en los casos que exista multifocalidad, y multicentricidad.
6. Será contraindicación relativa en los pacientes que pudiéndose realizar cirugía conservadora, la paciente tenga antecedente de radioterapia previa al tórax, o antecedente de enfermedades del colágeno activas.
7. En estos casos en los cuales se conserva la mama no hay indicación de evaluar la axila homolateral (no está indicada la disección axilar ni la técnica del ganglio centinela).
8. Opcional técnica de ganglio centinela en las pacientes que se conserva la glándula mamaria y el diagnóstico es un carcinoma intraductal de alto grado, tipo comedocarcinoma o lesión palpable. Se sugiere conversar con la paciente y esperar resultado definitivo de la anatomía patológica.
9. Todo procedimiento conservador debemos colocar *clip* metálico en el lecho tumoral para futuro tratamiento de radioterapia.
10. Será indicación de mastectomía total aquellos casos que no cumplan los criterios anteriores de conservación de la glándula mamaria.
11. Opcional mastectomía total en aquellas pacientes que aun teniendo una buena relación tamaño tumor y mama, que permite conservar la glándula mamaria, si el tamaño del tumor mide más de 4 cm.
12. En los casos que se realice la mastectomía total siempre debe realizarse la linfadenectomía selectiva del ganglio centinela, de ser posible con las dos técnicas con colorante y radio-trazador.
13. Las pacientes a las que se les realiza mastectomía total y ganglio centinela debe ofrecérseles reconstrucción inmediata, en nuestro hospital el procedimiento lo realizará el servicio de cirugía plástica y reconstructiva

y simetrizarían con la mama contralateral.

14. Las opciones de cirugía de reducción riesgo mama contralateral se discutirán con la paciente previa evolución genética, psicológica entre otras ⁽¹¹⁻¹³⁾.

RADIOTERAPIA

1. Las pacientes a las que se les realizó tratamiento preservador (mastectomía parcial oncológica) tienen todas indicaciones de radioterapia a la glándula mamaria.
2. Debe aplicarse *boost* o sobreimpresión al área donde se localizaba la lesión tumoral.
3. No está indicada en los actuales momentos radioterapia intraoperatoria.
4. En los casos en los cuales se realizó mastectomía total no tienen indicación de radioterapia posterior a mastectomía.
5. Pacientes mayores de 70 años, con márgenes negativos, carcinoma intraductal tipo no comedocarcinoma, de bajo grado pudiera omitirse la radioterapia a la glándula mamaria ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

TRATAMIENTO SISTÉMICO

1. Indispensable tener resultados de la inmunohistoquímica, receptores de estrógeno y de progesterona considerándose resultados positivos si el porcentaje es mayor 10 %.
2. Solicitar *erb 2 neu* (controversial).

3. Tienen indicación de SERMS (*Selective Estrogen Receptor Modulators*) únicamente los pacientes con RH+ (positivos), tamoxifeno 20 mg diarios por 5 años.

4. Pacientes con receptores hormonales negativos es incierto el beneficio de los SERMS, motivo por el cual no estaría indicado.

Pacientes en los cuales este contraindicado los SERMS indicar letrozol 2,5 mg (inhibidor de aromatasas), y exemestane 25 mg diarios por 5 años ⁽¹⁷⁻²¹⁾.

SEGUIMIENTO

1. En el seguimiento paciente con antecedente de tratamiento preservador a los 6 meses de culminada la radioterapia tendría indicada mamografía y ecografía mamaria.
2. Después mamografía bilateral y ecografía mamaria anual
3. Control clínico cada 4/6 meses
4. Pacientes posmenopáusicas que tienen indicación de SERMS (tamoxifeno) previo al tratamiento realizar ultrasonido vaginal.
5. Pacientes posmenopáusicas que tienen indicación de inhibidores de aromatasas realizar densitometría ósea.
6. Radiología tórax pósterior anterior y lateral, laboratorio incluyendo perfil lipídico en forma anual.

Resonancia magnética de ambas mamas no estaría indicada en el seguimiento de pacientes tratadas por carcinoma intraductal ^(5,7,15).

REFERENCIAS

1. Enge S, Byrd D, Compton C, Greene F, Trotti A. AJCC Cancer Staging Manual 7^a edición. Nueva York, NY: Springer-Verlag; 2010.p.649.
2. Bijer N, Donken M, Wesseling J, den Heeten G, Rutgen

E. Is Dcis breast cancer, and how we do treat it? Curr Treat Options Oncol. 2013;14(1):75-87.

3. Bleicher R. Ductal carcinoma in situ. Surg Clin North Am. 2013;93(2):393-410.

4. Test V, Kolanic C, Znaor A, Kuna S, Brkljacic B. Mammographic density and estimation of breast cancer risk in intermediate risk population. *Breast J*. 2013;19(1):71-78.
5. NCCN Guidelines version 2.2013. Ductal carcinoma in situ. Disponible en: URL: http://infoonco.es/wp-content/uploads/2011/10/breast_cancer_2.2013.pdf
6. Rauch G, Kuerer HM, Scoggins M, Fox P, Bemeniste A, Park Y, et al. Clinic-pathologic, mammographic and sonographic features in 1 187 patients with pure ductal carcinoma in situ of the breast by estrogen receptor. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139(3):639-647.
7. Pilewskie M, Kennedy C, Sharper C, Helewonski I, Sholtens D, Hansen W, et al. Effect of the MRI of the management of ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg Oncol*. 2013;20 (5):1522-1529.
8. Provenzano E, Brown JP, Pinder SE. Pathological controversies in breast cancer: Classification of ductal carcinoma in situ, sentinel lymph nodes and low volume metastatic disease and reporting of neoadjuvant chemotherapy specimens. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2013;25(2):80-92.
9. Galimberti V, Mastropasqua M, Monti S. Dcis and Lcis are confusing and outdated terms they should be abandoned in favor of ductal intraepithelial neoplasia (DIN) and lobular intraepithelial neoplasia (LIN). *Breast*. 2013;22 (4):431-435.
10. Chin-Lenn L, Craighead P, Bryant H, Mack L, Temple W, Ghali W, et al. Quality indicators for ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast: Development using a multidisciplinary Delphi process and its use in monitoring population-based treatment. *J Surg Oncol*. 2013;108 (6):348-351.
11. Boxer M, Delaney GP, Chua BA. A review of the management of ductal carcinoma in situ following breast conserving surgery. *Breast*. 2013;22 (6):1019-1025.
12. Vandervelden A, Peeters P, Hennipman A, Koot V. Clinical presentation and surgical quality in treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Acta Oncol*. 2006;45(5):544-549.
13. Whenner P, Lagios M, Silverstein M. Dcis treated with excision alone using the national comprehensive cancer network (NCCN guidelines). *Ann Surg Oncol*. 2013;20(10):3175-3179.
14. Yang T, Ho AY. Radiation therapy in the management of breast cancer. *Surg Clin North Am*. 2013;93(2):455-471.
15. Lambert K, Patani N, Mokbel K. Ductal carcinoma in situ: Resents advances and future prospects. *Int J Surg Oncol*. 2012;2012:347385.
16. Fischer B, Lander E, Mammounas J, Dignam E, Fischer E, Wolmark N. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: An update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol*. 2001;28(4):400-418.
17. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(18):1371-1388.
18. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, et al. Overview of the main outcomes in breast cancer prevention trials. *Lancet*. 2003;361(9354):296-300.
19. Davidson NE, Kensler TW. "MAping" the course of chemoprevention in breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;364 (25):2463-2464.
20. Visvanathan K, Hurley P, Bantug E, Brown P, Col NF, Cuzick J, et al. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2013;31(23):2942-2962.
21. Goss PE, Ingle JN, Ales-Martinez JE, Cheung AM, Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, et al. Exemestane for breast-cancer prevention in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2011;364(25):2381-2391.

CONSENSO VENEZOLANO SOBRE CÁNCER DE PULMÓN NO CÉLULAS PEQUEÑAS 2013

ELIZABETH CURCIO⁵, PATRICIA NÚÑEZ⁶, ZULAY PASTRÁN⁵, EDUARDO GARCÍA¹, FREDDY MORILLO¹, ALDO STAMILE¹, MARIO BORIN¹, NOEL REBOLLEDO¹, MARISOL LUGLI¹, CARLOS SEGNINI¹, ZORAIDA LEAL¹, LISELOT GARRIDO¹, ERNESTINA PICHELBAVER¹, ELSY PICOT², ALICIA MACHADO², IVÁN MATA³, CELICE FERNÁNDEZ³, JACOBO MATTOU⁴, NÉSTOR SÁNCHEZ⁴, LEANDRO SUISINAS⁴, VERÓNICA ROMERO⁴, PATRICIA ARBELOA⁵, CARLOS MONTESINO⁵, BELISARIO BERRUETA⁵, NURIA MARRERO⁶, JUAN JOSÉ RODRÍGUEZ⁶, MARÍA IGNACIA ARRIAGA⁶, GEORGE OBLITAS⁶

¹GRUPO DE TRABAJO DE CIRUJANOS DE TÓRAX 1 Y NEUMONÓLOGOS, ²GRUPO DE TRABAJO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, ³GRUPO DE TRABAJO DE IMAGINÓLOGOS, ⁴GRUPO DE TRABAJO DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA, ⁵GRUPO DE TRABAJO DE ONCOLOGÍA MÉDICA PARA ESTADIO I Y II 5, ⁶GRUPO DE TRABAJO DE ONCOLOGÍA MÉDICA PARA ESTADIO III Y IV

INTRODUCCIÓN

El 22 de junio de 2013 se realizó en la Sede de la Fundación BADAN (BANCODEDROGAS ANTINEOPLÁSICAS), una reunión con las diferentes especialidades involucradas en el manejo del paciente con cáncer de pulmón, para llegar a un consenso en lo que se refiere al diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. A pesar del uso de la estadificación antigua (AJCC 2002) en la mayoría de los estudios discutidos en este consenso, consideramos necesario establecer una serie de recomendaciones que nos permitan mantener nuestros objetivos en la terapia individualizada

del paciente bajo un manejo multidisciplinario, más aún, con los nuevos avances en este campo, reportados en las múltiples publicaciones internacionales.

Esta reunión se realizó con un grupo selecto multidisciplinario de especialistas de toda Venezuela. Agradecemos a la Fundación BADAN por todo el soporte ofrecido.

NEUMONOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX

Los países en desarrollo han visto un aumento dramático en el número de fumadores y en el de muertes por este cáncer. Aunque en EE.UU ha venido declinando su incidencia y tasa de mortalidad desde el año 2000, seguirá siendo por muchas décadas más la primera causa de muerte por cáncer. Ha evolucionado desde una patología de pésimo pronóstico y poca inversión en investigación a un campo con pasos rápidos y gigantescos de nueva información que obligan a trabajar a los médicos como un equipo multidisciplinario para poder mantener actualizados los beneficios a los pacientes con cáncer de pulmón.

Recibido: 15/11/2013 Revisado: 22/12/2013

Aceptado para publicación: 12/01/2014

Correspondencia: Dra. Elizabeth Curcio. Torre del Colegio, piso 2 Oficina. C. Av. José María Vargas, Santa Fe Norte. Caracas, Venezuela.

Tel: +582129798635.

E-mail: elizabethcurcio01@gmail.com.

ESTADÍSTICAS DEL CÁNCER DE PULMÓN EN VENEZUELA

En diferentes cuadros presentamos las cifras más actualizadas de incidencia y mortalidad del cáncer de pulmón en ambos sexos (Cuadro 1-4).

Cuadro 1

Incidencia estimada de las 12 primeras localizaciones de cáncer. Varones. Venezuela. Año 2010

Localizaciones	Total	Tasas crud	Tasas estand	T. Ac74	%
Próstata	5 152	35,64	45,53	6,13	27,46
Bronquios y pulmones	2 449	16,94	20,38	2,59	13,05
Estómago	1 586	10,97	13,06	1,55	8,45
Colon, recto y ano	1 440	6,47	7,84	0,93	7,67
Leucemias	873	6,04	6,36	0,50	4,65
Linfomas no Hodgkin	783	5,42	5,35	0,44	4,17
Laringe	732	5,06	6,16	0,79	3,90
Vejiga	650	4,50	5,43	0,62	3,46
Hígado	540	3,74	4,42	0,48	2,88
Riñón	463	3,20	3,58	0,45	2,47
Páncreas	457	3,16	3,81	0,50	2,44
Encéfalo, meninges y otros SNC	350	2,42	2,55	0,22	1,87
Otras localizaciones	3 289	26,25	30,14	3,38	17,53
Total	18 764	129,80	154,42	18,59	100,00

Tasas Cr.: Tasas crudas por 100 000 varones.

LGCN

Tasas Est.: Tasas estandarizadas según pobl. Mundial de Segl.

T.Ac74.: Riesgo porcentual de morir por cáncer, si se alcanzan los 74 años de edad, calculado según procedimiento de Day.

Fuente: MPPS. Registro Central de Cáncer. Venezuela 2012.

Nota: Se excluyeron neoplasias malignas de piel, diferentes de melanomas, porque las estimaciones no son confiables.

DESPISTAJE DEL CÁNCER DE PULMÓN

Hay evidencias clínicas en estudios aleatorios controlados que demuestran que la radiografía de tórax no es un método útil de salud pública para el despistaje de cáncer de pulmón en pacientes asintomáticos con factores de riesgo (Cuadro 5) ⁽¹⁾.

Esto no debe interpretarse como una

disminución de la importancia de la RX de tórax en la evaluación del paciente con síntomas respiratorios.

Hay estudios aleatorios controlados (*NLST: National Lung Cancer Screening Trial*) que demuestran una reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón cuando se utiliza la tomografía computarizada a baja dosis como método de despistaje.

Cuadro 2

Incidencia estimada de las 12 primeras localizaciones de cáncer. Mujeres. Venezuela. Año 2010

Localizaciones	Total	Tasas crud	Tasas estand	T. Ac74	%
Glándula mamaria	4 073	27,87	29,48	3,17	21,00
Cuello uterino	4 026	27,28	27,89	2,82	20,66
Bronquios y pulmones	1 5	10,89	11,36	1,23	7,98
Colon, recto y ano	1 481	10,49	11,6	1,37	7,90
Estómago	1 049	7,32	8,04	0,93	5,52
Leucemias	749	5,65	5,92	0,62	4,25
Linfomas no Hodgkin	689	4,74	5,22	0,62	3,67
Cuerpo del útero	594	4,7	4,83	0,31	3,54
Ovario	584	3,59	3,83	0,37	2,71
Hígado	492	3,36	3,75	0,46	2,53
Páncreas	480	3,13	3,25	0,3	2,36
Encéfalo, meninges y otros SNC.	313	2,37	2,42	0,2	1,79
Otras localizaciones	3 544	26,13	25,33	2,92	16,29
Total	19 585	136,22	142,92	15,32	100,00

Tasas Cr.: Tasas crudas por 100 000 mujeres.

LGCN

Tasas Est.: Tasas estandarizadas según poblac. Mundial de Seal.

T.Ac74.: Riesgo porcentual de morir por cáncer, si se alcanzan los 74 años de edad, calculado según procedimiento de Day.

Fuente: MPPS. Registro Central de Cáncer. Venezuela 2012.

Nota: Se excluyeron neoplasias malignas de piel, diferentes de melanomas, porque las estimaciones no son confiables.

Se recomienda utilizar este método en escenarios y pacientes similares a los utilizados en el estudio NLST hasta tener más información ⁽¹⁾.

ENFOQUE GENERAL EN LA EVALUACIÓN DE NÓDULOS PULMONARES SOLITARIOS

El nódulo pulmonar solitario se define como aquella lesión única, menor de 3 cm de diámetro visible radiológicamente y que se encuentra rodeada completamente por parénquima pulmonar, sin otras alteraciones que pudieran sugerir alguna otra patología, tales como derrame pleural, linfadenopatías, u otras. En los

pacientes con nódulos pulmonares solitarios e indeterminados visibles en la RX o TAC siempre deberán buscarse imágenes previas de ser posible.

En los pacientes con nódulos sólidos, indeterminados, estables, por al menos 2 años, sugerimos no hacer evaluaciones adicionales (Grado 2C) ⁽²⁾.

NÓDULOS SÓLIDOS > 8 mm

- Se recomienda que el clínico estime la probabilidad de malignidad bien cualitativamente mediante su juicio clínico o cuantitativamente mediante un modelo

Cuadro 3

Mortalidad por las 12 primeras localizaciones de cáncer. Varones. Venezuela. Año 2010

Localizaciones	Total	Tasas crud	Tasas estand	T. Ac74	%
Próstata	2 250	16,56	19,10	1,58	20,61
Tráquea, bronquios y pulmón	2 041	14,12	17,21	2,01	18,70
Estómago	1 164	8,06	9,71	1,05	10,66
Colon, recto y ano	752	5,20	6,22	0,68	6,89
Leucemias	483	3,34	3,64	0,31	4,42
Hígado y vías bil. intrahepáticas	458	3,17	3,81	0,40	4,20
Páncreas	397	2,75	3,36	0,40	3,64
Laringe	309	2,14	2,63	0,32	2,83
Linfomas no Hodgkin	291	2,01	2,31	0,25	2,67
Riñón, pelvis renal y uréter	263	1,76	1,84	0,27	2,32
Esófago	239	1,65	2,01	0,23	2,19
Encéfalo, meninge y otros SNC.	238	1,65	1,91	0,18	2,18
Otras localizaciones	2 041	14,12	16,86	1,69	18,7
Total	10 916	75,51	90,0	9,36	100,00

Tasas Cr.: Tasas crudas por 100 000 varones.

Tasas Est.: Tasas estandarizadas según pobl. Mundial de Segi.

T.Ac74.: Riesgo porcentual de morir por cáncer, si se alcanzan los 74 años de edad, calculado según procedimiento de Day.

Fuente: MPPS. Registro Central de Cáncer. Venezuela 2012.

validado (Grado 2C) (Cuadro 6) ⁽³⁾.

- En caso de una probabilidad de malignidad entre el 5 % y el 65 % sugerimos se realice un PET-CT para caracterizar el nódulo (Grado 2C) y si la probabilidad de malignidad es superior al 65 % no realizar PET-CT sino proceder a biopsia por cirugía.

- Cuando el paciente, completamente informado, decide asumir una conducta no agresiva
- Los controles tomográficos en estos pacientes deberán ser entre 3 y 6 meses, 9 y 12 meses y 18 a 24 meses.
- Se realizarán cortes finos, tomografía sin contraste y de baja dosis.

Recomendamos TAC seriadas en los siguientes casos (Grado 2C)

- Probabilidad de malignidad muy baja <5 %
- Probabilidad de malignidad baja (<30 % a 40 %) con PET-CT negativo o que no aumenta >15 UH en la TAC dinámica con contraste
- Cuando la PAF no es concluyente y la lesión no es hiper-metabólica en el PET-CT

Recomendamos biopsia no quirúrgica en los siguientes casos

- Cuando exista discordancia entre hallazgo de imágenes y probabilidad clínica de malignidad.
- Cuando la probabilidad de malignidad sea baja a moderada (entre 10 % y 60 %)

Cuadro 4

Mortalidad por las 12 primeras localizaciones de cáncer. Mujeres. Venezuela. Año 2010

Localizaciones	Total	Tasas crud	Tasas estand	T. Ac74	%
Glándula mamaria	1 697	11,80	12,51	1,35	16,53
Cuello uterino	1 516	10,54	10,88	1,13	14,75
Tráquea, Bronquios y Pulmón	1 295	8,41	9,09	1,04	11,77
Estómago	765	5,32	5,60	0,58	7,45
C olon, recto y ano	758	5,27	5,57	0,58	7,38
Páncreas	417	2,90	3,16	0,36	4,06
Leucemias	415	2,89	2,93	0,25	4,05
Hígado y vías bil intrahepáticas	409	2,84	3,03	0,33	3,98
Ovario	409	2,78	2,98	0,34	3,90
Cuerpo del útero	276	1,92	2,69	0,22	2,69
Encéfalo, meninges y otros SNC.	226	157	1,67	0,18	2,20
Linfomas no Hodgkin	224	1,58	1,62	0,16	2,18
Otras localizaciones	1 836	13,6	13,73	1,47	19,05
Total	9 964	71,41	75,45	7,38	100,00

Tasas Cr.: Tasas crudas por 100 000 mujeres

LGCN

Tasas Est.: Tasas estandarizadas según pobl. mundial de Segi.

T.Ac74: Riesgo porcentual de morir por cáncer si se alcanzan los 74 años de edad, calculado según procedimiento de Day.

Fuente: MPPS. Registro Central de Cáncer. Venezuela 2012.

- Cuando se sospecha de una lesión benigna que requiere tratamiento médico específico.
- Cuando el paciente, completamente informado, solicita prueba de un diagnóstico de malignidad previo a la cirugía, en especial cuando hay alto riesgo de complicaciones.

Recomendamos diagnóstico por cirugía en los siguientes casos

- Alta probabilidad de malignidad (>65 %)
- Nódulo con alto consumo de la glucosa marcada en el PET-CT
- Cuando la PAF es sospechosa de malignidad
- Cuando el paciente, completamente informado,

prefiere un procedimiento diagnóstico definitivo.

- Los pacientes que requieran diagnóstico por cirugía, el procedimiento recomendado es la toracoscopia con biopsia en cuña o en su defecto la toracotomía.
- Podrán requerirse técnicas de localización avanzada o toracotomía abierta cuando se trate de nódulos pequeños o profundos o cuando no se disponga de la tecnología en el centro asistencial.

NÓDULOS SÓLIDOS ≤ 8 mm

RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO TOMOGRÁFICO (GRADO 2C)

Cuadro 5. Sistema de recomendación por grados ⁽¹⁾

Grado de recomendación	Beneficio vs. riesgo y costo	Fortaleza metodológica de las pruebas correspondientes	Implicaciones
Fuerte recomendación, Pruebas de alta calidad (1A)	Beneficios superan claramente los riesgos y costos o viceversa	Evidencia consistente de los estudios controlados aleatorizados y sin limitaciones importantes o excepcionalmente fuerte evidencia de estudios observacionales	La recomendación se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de circunstancias. Además la investigación es muy poco probable que cambien nuestra confianza en la estimación del efecto.
Fuerte recomendación, Pruebas de moderada calidad (1B)	Beneficios superan claramente los riesgos y costos o viceversa	Las pruebas de estudios controlados aleatorizados con limitaciones importantes (resultados inconsistentes, defectos metodológicos indirectos o imprecisa), o muy fuerte evidencia a partir de estudios observacional	La recomendación se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de circunstancias. La investigación de alta calidad puede tener un importante impacto sobre nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación.
Fuerte recomendación, Pruebas de baja calidad (1C)	Beneficios superan claramente los riesgos y costos o viceversa	La evidencia de al menos un resultado fundamental de los estudios observacionales, series de casos o estudios controlados aleatorizados con defectos graves o evidencia indirecta	La recomendación se puede aplicar a la mayoría de los pacientes en la mayoría de circunstancias. La investigación de alta calidad puede tener un importante impacto sobre nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación
Débil recomendación; Pruebas de alta calidad (2A)	Beneficios balanceados con riesgos y costos	La evidencia consistente de los estudios controlados aleatorizados sin limitaciones importantes o evidencia fuerte excepcional de los estudios observacionales	La mejor acción puede diferir dependiendo de las circunstancias o de los pacientes o los valores sociales. Además la investigación es muy poco probable que cambien nuestra confianza en la estimación del efecto
Débil recomendación; Pruebas de moderada calidad (2B)	Beneficios balanceados con riesgos y costos	La evidencia de los estudios controlados aleatorizados con importante limitaciones (resultados inconsistente, defectos, indirecto o impreciso), o estudios observacionales	La mejor acción puede diferir dependiendo de las circunstancias o de los pacientes o los valores sociales. La alta calidad de la investigación puede tener un impacto importante sobre nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación
Débil recomendación; Pruebas de baja calidad (2C)	La incertidumbre en las estimaciones de beneficios, los riesgos y los costos pueden ser muy equilibrados	Evidencia por al menos un resultado crítico de los estudios observacionales, serie de casos, o de estudios controlados aleatorizados con defectos serios o evidencia indirecta	Otras alternativas pueden ser igualmente razonables. La alta calidad de la investigación puede tener un impacto importante sobre nuestra confianza en la estimación del efecto y puede cambiar la estimación

Cuadro 6. Modelo de validación⁽³⁾

Criterio de evaluación	Probabilidad de malignidad		
	Bajo (<5 %)	Intermedio (5 %-65 %)	Alto (>65 %)
Solo factores clínicos (determinado por el juicio clínico y/o el uso del modelo validado)	Joven, fuma menos, sin cáncer previo, el tamaño de los nódulos es más pequeños, los márgenes regulares, y/o la localización en el lóbulo no superior	Características de una mezcla de baja y alta probabilidad	Más viejo, fuma bastante, cáncer previo, de gran tamaño, márgenes irregular / espiculados y /o localizado en el lóbulo superior
Resultados del escáner FDG-PET	Probabilidad clínica baja- moderada y baja actividad FDG-PET	Débil o moderada actividad del FDG-PET	Nódulo hiper-metabólico
Resultados de la biopsia no quirúrgica (Broncoscopia o TTNA)	Diagnóstico benigno específico	Sin diagnóstico	Sospechosas por malignidad
Vigilancia del escáner CT	Resolución o resolución cercana completa, el tamaño decrece progresivo o persistente, o no crece superior > 2 y (nódulo sólido) o > 3-5 y (nódulo sub-sólido)	NA	Clara evidencia de crecimiento

SIN FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER

- Nódulos <6 mm: TAC al año y si no se registra ningún cambio no necesita nuevo control.
- Nódulos entre 4 y 6 mm: TAC al año sin nuevo control si no se registra ningún cambio
- Nódulos > 6 y < 8 mm TAC entre 6 y 12 meses y luego entre los 18 y 24 meses si no se aprecia ningún cambio.

CON FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER

- Nódulos ≤ 4 mm deberán ser reevaluados con TAC a los 12 meses sin necesidad de estudios adicionales si no hay cambios
- Nódulos > 4 mm hasta 6 mm deberán seguirse con TAC entre 6 y 12 meses y luego entre 18 y 24 meses si no experimentan cambios
- Nódulos > 6 mm hasta 8 mm deberán seguirse inicialmente entre 3 y 6 meses y luego entre 9 y 12 meses y nuevamente a los 24 meses

si no experimentan cambios

NÓDULOS NO SÓLIDOS (VIDRIO ESMERILADO)

- Nódulo ≤ 5 mm: no requieren más evaluación
- Nódulo ≥ 5 mm: control con TAC a los tres meses y según evolución, TAC anual por al menos 3 años y/o biopsia.

NÓDULOS EN PARTE SÓLIDO (>50 % VIDRIO ESMERILADO)

- En nódulos ≤ 8 mm: hacer control de TAC a los 3, 12 y 24 meses seguido por una TAC anual por 1 a 3 años más.
- En nódulos > 8 mm: TAC a los 3 meses seguido por PET-CT, biopsia no quirúrgica y/o resección quirúrgica para aquellos nódulos que persistan.

UNO O MÁS NÓDULOS ADICIONALES DETECTADOS EN LA EVALUACIÓN DEL NÓDULO

La clasificación y apropiado tratamiento de estos casos es difícil y requiere evaluación multidisciplinaria. En el caso de un nódulo dominante y uno o más nódulos adicionales, cada nódulo deberá ser evaluado individualmente y no debería negarse tratamiento curativo a menos que exista confirmación histopatológica que confirme la presencia de múltiples metástasis (Grado 2C).

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES PARA ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE PULMÓN

En todo paciente con sospecha de cáncer de pulmón se recomienda confirmar el diagnóstico por el método menos invasivo posible: siempre

y cuando se tenga muestra de tejido adecuado.

Si sospechamos compromiso mediastinal sin enfermedad extra-torácica:

Se deberá confirmar histológicamente el compromiso mediastinal mediante el método menos invasivo disponible: broncoscopia con biopsia transbronquial, biopsia a través de ultrasonido endobronquial (EBUS), biopsia mediante ultrasonido endoscópico (EUS), biopsia transtorácica guiada, mediastinoscopia o toracoscopia (Grado 1C).

Si hay derrame pleural:

Si la citología y bloque celular del líquido obtenido por toracentesis repetida (2ª) son negativas, se recomienda la biopsia pleural mediante trocar o toracoscopia (Grado 1C).

Si la TAC revela engrosamiento o nódulos pleurales la PAF guiada puede ser considerada como primera opción para obtener biopsia pleural.

RESUMEN DE RECOMENDACIONES PARA ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN NO CÉLULAS PEQUEÑAS

Todo paciente con diagnóstico conocido o sospecha de cáncer de pulmón debe realizarse, además de la RX de tórax, una TAC de tórax con contraste que incluya hígado, glándulas suprarrenales y deberá seguir una rigurosa evaluación clínica para tratar de establecer el estadio clínico en el que se encuentre (Grado 1B).

ESTADIFICACIÓN EXTRA-TORÁCICA

Todo paciente con sospecha de cáncer de pulmón, con una evaluación clínica normal y sin sospecha de anormalidades extra-torácicas considerado candidato a tratamiento curativo, deberá ser estudiado para descartar metástasis mediante PET-CT. De no disponer

de este recurso, deberá ser estudiado mediante gammagrama óseo y TAC abdominal (Grado 1B). Si el estadio clínico es III o IV incluir una RMN con gadolinio o TAC cerebral con contraste para descartar metástasis cerebral (Grado 2C).

ESTADIFICACIÓN MEDIASTINAL

- Si existe evidencia de una extensa infiltración mediastinal en la TAC, sin metástasis a distancia, por lo general no se recomienda confirmación histológica, siempre y cuando se tenga un diagnóstico histológico de la lesión pulmonar (Grado 2C).
- Si existe aumento discreto de los ganglios mediastinales con o sin captación por PET y sin metástasis a distancia se recomienda estadificación invasiva del mediastino (Grado 1C).
- En pacientes con ganglios mediastinales de aspecto normal por TAC pero con captación mediastinal en el PET-CT y sin metástasis a distancia, se requiere confirmación histopatológica de ganglios mediastinales (Grado 1C).
- En los pacientes con alta sospecha de N2,3 bien por hallazgos tomográficos o del PET-CT, sin metástasis a distancia, se recomienda de estar disponible iniciar con una biopsia por aguja (EBUS, EUS o ambas) (Grado 1B). Si el resultado es negativo y existe una alta sospecha de malignidad, se recomienda un procedimiento quirúrgico (mediastinoscopia o cirugía video-asistida, dependiendo de los recursos disponibles en el centro asistencial).
- Los casos de lesiones periféricas estadio clínico IA, con ausencia de compromiso ganglionar por TAC o PET-CT, no requieren evaluación preoperatoria de los ganglios mediastinales (Grado 2B).
- En los pacientes con tumores del lóbulo superior izquierdo que tienen indicación de estadiaje mediastinal como se definió

previamente, deberá estudiarse adicionalmente la ventana aorto-pulmonar mediante una mediastinotomía de Chamberlain, cirugía video-asistida o mediastinoscopia cervical extendida si las otras estaciones ganglionares no resultaran comprometidas (Grado 2B).

TRATAMIENTO DEL ESTADIO I Y II

- Se recomienda resección quirúrgica si no existen contraindicaciones médicas en estos estadios (Grado 1B).
- En estadio I se recomienda una resección anatómica por la vía toracoscópica si se cuenta con el recurso y la experiencia necesaria (Grado 2C).
- Se recomienda la disección ganglionar mediastinal sistemática para una adecuada estadificación patológica (Grado 1B).
- Los pacientes estadio I que se someten a una resección anatómica y tienen un estadio N0 intraoperatorio, demostrado por muestreo ganglionar hiliar y mediastinal, no requieren disección ganglionar mediastinal adicional. Esto no agrega beneficio en la sobrevida y no se recomienda (Grado 2A).
- En los pacientes estadio II sometidos a resección anatómica, la disección ganglionar mediastinal, puede proveer beneficio de sobrevida adicional comparada con el muestreo ganglionar mediastinal (Grado 2B).
- Para los tumores centrales estadio I o II en los que se puede lograr una resección completa, la resección en manga o broncoplastica es recomendable en vez de una neumonectomía (Grado 2C).

RESECCIONES SUBLOBARES EN ESTADIOS I Y II

- Para los casos estadio I o II si el paciente está en buenas condiciones, se recomienda una

lobectomía en vez de una resección sublobar (Grado 1B).

- En los estadios I, que toleran una intervención pero no una lobectomía por función pulmonar disminuida o comorbilidad asociada, se recomiendan las resecciones sublobares en vez de no tratamiento quirúrgico (Grado 1B).
- Siempre deberán obtenerse márgenes adecuados de tejido libres de tumor. Esto es en lesiones menores de 2 cm: márgenes > del diámetro máximo de la lesión y en lesiones > de 2 cm por lo menos un margen de 2 cm libre de tumor (Grado 1C).
- Las resecciones sublobares deberían corresponder a una segmentectomía siempre que sea posible.
- En pacientes con riesgo aumentado de muerte peri-operatoria debido a la edad o comorbilidades, la resección sublobar (segmentectomía) es recomendable antes que una lobectomía (Grado 2C).
- En los pacientes estadio clínico I por una opacidad en vidrio esmerilado ≤ 2 cm, se recomienda realizar una resección sublobar con márgenes de resección negativos en vez de lobectomía (Grado 2C).

RESECCIONES NO ANATÓMICAS EN ESTADIOS I Y II

- En los pacientes estadio I que no toleren lobectomía o segmentectomía se recomienda realizar resección en cuña seguida de radiocirugía esterotáxica ablativa (REA) en vez de ningún tratamiento (Grado 2C).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL ESTADIO III

- El tratamiento en este estadio es uno de los aspectos más controversiales, confuso y de continua evolución. Lamentablemente la

mayoría de los pacientes en nuestro medio se diagnostican en esta etapa o la siguiente superior.

- Los pacientes con estadio III por N2, 3 en buenas condiciones clínicas y candidatos a tratamiento quirúrgico con intención curativa deben ir primero a quimioterapia a base de platino y radioterapia con 60 - 66 Gy (Grado 1A).

ESTADIO III

CON DISCRETO COMPROMISO GANGLIONAR MEDIASTINAL

- Los casos N2 identificados preoperatoriamente como IIIA deben ser estudiados por un equipo multidisciplinario (Grado 1C).
- Se recomienda en estos casos bien quimio-radioterapia definitiva o terapia de inducción seguida por cirugía, más que cirugía o radioterapia solas (Grado 1A).

N2 DESCUBIERTO AL MOMENTO DE LA CIRUGÍA (IIIA)

- Si técnicamente se puede realizar una resección completa del tumor y los ganglios, se recomienda hacerlo junto con una disección ganglionar mediastinal (Grado 2C).
- En el posoperatorio se recomienda quimioterapia (Grado 1A) y luego radioterapia secuencial cuando exista temor de recurrencia local (Grado 2C).
- En los casos de N2 oculto (IIIA) a pesar del estudio minucioso preoperatorio e incompletamente resecados (R1,2), se recomienda dar quimioterapia y radioterapia posoperatoria (Grado 2C).

TUMOR DE PANCOAST

- Se recomienda diagnóstico histológico previo al inicio del tratamiento (Grado 1C)
- Se recomienda realizar RMN de cuello y tórax para evaluar posible invasión vascular tumoral o del espacio extradural (Grado 1C)
- Se recomienda evaluación preoperatoria que incluya: diagnóstico mediastinal invasivo, RMN cerebral, PET-CT de cuerpo entero o TAC abdominal y gammagrama óseo (Grado 1C).
- En pacientes con un tumor de Pancoast potencialmente resecable y buenas condiciones clínicas se recomienda quimioterapia y radioterapia concurrente previa a la cirugía (Grado 2B).
- Los principios quirúrgicos en el tumor de Pancoast incluyen una lobectomía en vez de resección no anatómica, junto con la porción de pared torácica comprometida (Grado 2C).
- Los casos no resecables, sin metástasis a distancia y en buenas condiciones clínicas, son candidatos a quimioterapia y radioterapia concurrente definitiva (Grado 2C)
- En los casos no susceptibles a intento de tratamiento curativo, se recomienda radioterapia paliativa (Grado 2B).

TUMORES QUE INVADEN PARED TORÁCICA

- Deben ser estudiados en forma extensa para descartar compromiso ganglionar mediastinal o metástasis a distancia, porque éstas representan una contraindicación a la cirugía, en cuyo caso se recomienda la quimioterapia y radioterapia definitiva (Grado 2C).

TUMORES CENTRALES T4 N0, M0

- Deben ser estudiados en forma extensa para descartar compromiso ganglionar mediastinal y metástasis a distancia, estas representan una contraindicación para la resección primaria (Grado 2C).
- Se recomienda que solo centros muy especializados se encarguen de este tipo de cirugía compleja (Grado 2C).

SEGUNDO PRIMARIO

- El diagnóstico de estos casos infrecuentes debe basarse en el criterio de un equipo multidisciplinario, tomando en cuenta las características clínicas, radiológicas e histológicas de los tumores (Grado 2C).
- Se recomienda realizar estadificación mediastinal invasiva y estudio de enfermedad extra-torácica, en los casos de dos primarios (sincrónico o metacrónico) con opción a tratamiento quirúrgico potencialmente curativo (Grado 1B).
- Si es un hallazgo intraoperatorio en un lóbulo diferente, en pacientes sin sospecha de un segundo primario, se recomienda resección de ambas lesiones, siempre y cuando haya adecuada reserva pulmonar y no compromiso N2 (Grado 2C).

NÓDULOS ADICIONALES EN EL MISMO LÓBULO (T3 SATÉLITES)

- En los casos de cáncer sospechado o demostrado con un nódulo adicional en el mismo lóbulo, no se requiere realizar procedimientos diagnósticos adicionales (Grado 1B).
- Se recomienda realizar lobectomía en casos de nódulos adicionales en el mismo lóbulo,

siempre y cuando no haya compromiso mediastinal N2 o metástasis a distancia (Grado 1B).

NÓDULOS IPSILATERALES EN DIFERENTES LÓBULOS (T4 IPSI NOD)

- En estos casos se recomienda que un equipo multidisciplinario excluya la posibilidad de una lesión benigna o un tumor sincrónico primario con base en las evidencias clínicas, radiológicas e histológicas (Grado 1C).
- Se recomienda una evaluación invasiva del mediastino para descartar compromiso ganglionar mediastinal (Grado 2C).
- Se recomienda la resección de ambas lesiones, siempre y cuando no haya compromiso N2 o metástasis a distancia y exista una buena reserva pulmonar (Grado 1B).

NÓDULOS PULMONARES CONTRALATERALES (M1A)

- Se recomienda evaluar la presencia de metástasis extra torácicas y estudio invasivo de los ganglios mediastínicos (Grado 2C)
- Se recomienda la resección de cada lesión, siempre y cuando no haya compromiso mediastinal, metástasis a distancia y el paciente tenga una adecuada reserva pulmonar (Grado 2C).

CÁNCER MULTIFOCAL

- Los pacientes con múltiples lesiones pulmonares que sean al menos parcialmente en vidrio esmerilado y sospechosas de ser malignas, se sugiere sean tipificadas como cáncer de pulmón multifocal (Grado 2C).
- Si el paciente tiene un examen clínico normal,

una TAC con un mediastino normal, NO se recomienda realizar en forma rutinaria la estadificación mediastinal o de metástasis a distancia (Grado 2C).

- En estos pacientes se recomienda de ser posible realizar un intento de tratamiento curativo mediante la resección sublobar de todas las lesiones sospechosas de ser malignas (Grado 2C).

METÁSTASIS CEREBRAL AISLADA

- En el caso de pacientes con una metástasis cerebral aislada y un tumor sincrónico pulmonar resecable N0, 1, se recomienda resección o radio-ablación de la metástasis, así como resección de la lesión pulmonar primaria (Grado 1C).
- En el paciente con una resección pulmonar completa por cáncer de pulmón, que presenta posteriormente una metástasis cerebral única, (tumor metacrónico) se recomienda resección o radio ablación de la lesión cerebral (Grado 1C).
- En los pacientes sometidos a resección curativa de una metástasis cerebral única, se recomienda radioterapia cerebral completa más quimioterapia (Grado 2B).

METÁSTASIS ADRENAL AISLADA

- En los pacientes con un tumor pulmonar sincrónico resecable N0, 1 y una metástasis suprarrenal aislada, se recomienda resección del tumor primario y la metástasis adrenal (Grado 1C).
- Lo mismo aplica si el tumor es metacrónico; es decir, si se realizó previamente la resección pulmonar y luego aparece la metástasis suprarrenal y no hay evidencia de otra lesión metastásica (Grado 1C).
- En cualquiera de los casos anteriores, se

recomienda quimioterapia adyuvante luego de la cirugía (Grado 2B).

EVALUACIÓN FUNCIONAL PULMONAR PREOPERATORIA

Evaluación fisiológica antes de la cirugía de resección.

- 1.1. En pacientes con cáncer de pulmón candidato a cirugía se recomienda la medición de VEF1 y DLCO (ambos) y el cálculo del valor posoperatorio predictivo (POP) (grado 1B)
- 1.2. En pacientes con cáncer de pulmón candidatos a cirugía, si el VEF1 y DLCO son $>60\%$ del predictivo, ninguna otra prueba es necesaria.
- 1.3. En pacientes con cáncer de pulmón candidatos a cirugía, si el VEF1 PPO como el DLCO PPO son $<60\%$ pero $>30\%$ del predictivo, se recomienda una prueba de ejercicio de baja tecnología (subida de escalera o caminata de 6 min) (Grado 1C).
- 1.4. En pacientes con cáncer de pulmón candidatos a cirugía, si el VEF1 PPO y el DLCO PPO son $<30\%$ del predictivo, se recomienda la realización de una prueba de esfuerzo cardiopulmonar con medición de consumo de oxígeno (VO2) (Grado 1B).
- 1.5. En pacientes con cáncer de pulmón candidatos a cirugía quienes caminen $<$ de 25 escalones o $<$ 400 m, se recomienda la realización de una prueba de esfuerzo cardiopulmonar con medición de consumo de oxígeno.
- 1.6. En pacientes con cáncer de pulmón candidatos a cirugía y VO2 máx. $<$ 10 mL/k/min o $<$ 35 % del predictivo; se recomienda cirugía mínimamente invasiva, resecciones sublobares o tratamiento no quirúrgicos (Grado 1C).
- 1.7. En pacientes con cáncer de pulmón candidatos a cirugía en conjunto con terapia coadyuvante, se recomienda repetir las pruebas de función pulmonar y DLCO después de completar la terapia coadyuvante.
- 1.8. En pacientes con cáncer de pulmón en un área del lóbulo superior con enfisema y candidato para cirugía de reducción de volúmenes, una cirugía combinada de resección del cáncer con reducción de volúmenes pulmonares es recomendada.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Actualmente la profundización en el comportamiento de la célula a nivel molecular nos ha permitido una mejor comprensión del origen de estas neoplasias y de su evolución. Las nuevas terapias biológicas para ciertos tipos y subtipos histológicos de carcinoma pulmonar, plantean la necesidad del enfoque multidisciplinario de la enfermedad y la revisión de la clasificación actual para los tumores pulmonares.

La mayor parte de los cambios están en relación con el adenocarcinoma (ADC) dado que los estudios moleculares han demostrado diferencias significativas en cuanto a la terapia molecular entre diferentes subtipos de adenocarcinomas ^(4,5).

El primer punto es el análisis del adenocarcinoma a la luz del estudio realizado por el equipo integrado por representantes de la IASLC/ ATS /ERS ⁽⁵⁾.

Esta nueva clasificación, de la cual falta la discusión por la OMS, categoriza a hiperplasia adenomatosa atípica (HAA) y adenocarcinoma in situ como lesiones pre invasivas reemplazando este último por el de adenocarcinoma (ADC) con lo que se refuerza el concepto de ausencia de invasión.

Según clasificación OMS

ADENOCARCINOMA IN SITU

- Nódulos menores de 3 cm considerados en su totalidad sin invasión al parénquima

adyacente.

ADENOCARCINOMA MÍNIMAMENTE INVASIVO

- Tumor ≤ 3 cm, lepidico predominante con <5 mm de invasión; no mucinoso, mucinoso y mixto.

ADENOCARCINOMA INVASOR

- Predominantemente de crecimiento lepidico
- Predominantemente acinar
- Predominantemente papilar
- Predominantemente micropapilar
- Predominantemente sólido

Variantes

- Adenocarcinoma mucinoso con patrón de crecimiento “lepidico”
- Cistadenocarcinoma mucinoso
- Coloide
- Fetal (bajo y alto grado)
- Entérico

CARCINOMA ESCAMOSO

- Tumor epitelial maligno
- Caracterizado por queratinización individual y puentes intercelulares.
- Se origina de una metaplasia escamosa del epitelio respiratorio

Otros patrones

- Papilar
- Células claras
- Células pequeñas
- Basaloide.

Los términos de carcinoma de células grandes y carcinoma sarcomatoide NO se utilizan en la actualidad.

MANEJO ADECUADO DE MUESTRA DE PULMÓN

Técnicas de obtención de muestras

- Citología esputo
 - Cepillados bronquiales
 - Fluidos
 - PAAF
 - Biopsia bronquial
 - Biopsia transbronquial
 - Biopsia por aguja
 - Mediastinoscopia / toracoscopia*
 - Escisión ganglionar*
 - Toracotomía - escisión tumor*
- * (Incrementa celularidad y arquitectura aumentando la exactitud diagnóstica).

En una biopsia pequeña no podemos asegurar la ausencia de invasión, por lo cual la planificación de una pequeña cirugía conservadora (segmentectomía) debe ser tomada en consideración.

Los hallazgos de un probable ADC in situ en una biopsia pequeña se deben correlacionar estrechamente con la TAC de alta resolución (nódulo en vidrio esmerilado menor de 3 cm) para poder planificar una resección menor que la lobectomía.

El desafío mayor para el patólogo es determinar los márgenes de resección durante el acto quirúrgico de la resección de un ADC in situ, para asegurarse que el margen quirúrgico sea suficiente y que no quede ningún foco de microinvación **EL CIRUJANO TIENE QUE**

CONOCER QUE NINGUNO DE ESTOS HECHOS SE PUEDE DETERMINAR CON CERTEZA. Tiene que ser estudiado el verdadero alcance de la biopsia por congelación en estos casos.

Macroscópicamente no siempre se puede determinar la extensión de la lesión, se recomienda efectuar impronta o raspado del margen de la sutura mecánica o efectuar su lavado en estudio citológico posterior.

Preparación de la muestra

- Fijación en formalina al 10 % tamponada
- Tiempo no mayor de 8 h.
- Ausencia de metales (Hg o Zn), ácidos o soluciones descalcificantes o alcoholes.
- Procesar antes de las 24 h y en especial para la citología de esputo y fluidos.
- Pueden fijarse con una concentración de formalina del 1 % en relación al volumen de la muestra.

Selección de la muestra para estudios especiales

Histoquímica: PAS con y sin digestión y

PAS azul alciano.

Inmunohistoquímica: es importante para la diferenciación, sub-clasificación y pronóstico. El patólogo debe seleccionar el bloque con su correspondiente lámina, la cual debe estar marcada el área específica para el estudio.

Selección de la muestra para estudios especiales

Estudios moleculares

- Neoplasias con diagnóstico de ADC, cánceres mixtos y cáncer indiferenciado
- Área mínima de tumor debe ser de 2 mm.
- Ausencia de necrosis, infiltrado inflamatorio, hemorragia y parénquima no tumoral.
- Determinación de factor de crecimiento epidérmico (EGFR)
- Método de PCR
- Pacientes femeninas, no fumadoras (no excluyentes)
- Exones 18,19, 20 y 21
- Muestra no menor de 50 células bien preservadas
- ALK- KRAS en estudio

TAMAÑO DE LA MUESTRA ⁽⁶⁾

Según tipo tumor	Media de fragmentos por muestra	Media de fragmentos con tumor en muestra	% de fragmentos con tumor en muestra
CPNM – NSCLC	4,14 (1-14)	2,7 (1-8)	64
ADC	4,6 (3-8)	3,3 (1-6)	69
Escamoso	4,1 (1-14)	2,8 (1-8)	68
No Especificado NOS	4,0 (1-7)	2,3 (1-5)	57
CPM-SCLC	3,4 (1-5)	2,9 (1-5)	85

RADIOTERAPIA

Consideraciones generales

El panel recomienda como tratamiento curativo, se debe considerar como técnica de tratamiento básica, el uso de radioterapia tridimensional conformada (RT3DC), respetando las restricciones publicadas para los órganos de riesgo vecinos. De igual forma, se recomienda la revisión de nuevos esquemas de dosis, a pesar que las dosis convencionales aceptadas van de 60 a 75 Gy, estas deben ser consideradas por cada servicio de radioterapia de acuerdo a sus posibilidades técnicas y recursos. El tratamiento con técnicas anteriores a la RT3DC no es recomendado por el panel, sin embargo, entendiendo las limitaciones para el acceso a esta, se enfatiza la necesidad de utilizar los controles adecuados para la verificación del haz de tratamiento ⁽⁷⁻¹⁰⁾.

- Revisión de nuevos esquemas de dosis, (60 a 75 Gy), de acuerdo a sus posibilidades técnicas y recursos.
- Técnicas anteriores al RT3DC no es recomendado por el panel, sin embargo, entendiendo las limitaciones para el acceso a ésta, se enfatiza la necesidad de utilizar los controles adecuados para la verificación del haz de tratamiento ⁽¹¹⁾.
- Es esencial la precisión del tratamiento.
- Es fundamental establecer prácticas adecuadas en el servicio, que garanticen la precisión del tratamiento.
- La radiocirugía estereotáxica ablativa (REA) o también llamada extra-craneal o corporal es una técnica relativamente reciente de radioterapia en la cual se administran dosis altas por cada fracción de tratamiento, logrando dosis finales que biológicamente son mayores que las administradas con otras técnicas, utilizando sistemas de precisión mejores, así como gradientes de dosis muy altos. Los diferentes estudios clínicos respecto

a la misma dan resultados superiores a otras técnicas de radioterapia o similares en el menor de los casos. Su uso está limitado a algunos casos, esencialmente por aspectos de volumen tumoral y localización ⁽¹¹⁾.

ESTADIO I

- En resecciones R0, NO tienen indicación radioterapia.
- En resecciones R1 y R2 que no puedan ser re-intervenidos.
- Radioterapia externa con dosis de tratamiento definitivo, 4-6 semanas después de la cirugía, a pesar de la evidencia clínica limitada.
- Se recomienda la REA, esencialmente en aquellos pacientes donde hay contraindicación quirúrgica, o el paciente prefiere esta alternativa.
- En aquellos casos inoperables o de rechazo a la cirugía se puede dar radioterapia externa con dosis de tratamiento definitivo.

ESTADIO II

- En resecciones R0, NO tienen indicación radioterapia.
- En resecciones R1 y R2 que no puedan ser re-intervenidos,
- Radioterapia externa con dosis de tratamiento definitivo, 4-6 semanas después de la cirugía, a pesar de la evidencia clínica limitada
- En aquellos casos inoperables o de rechazo a la cirugía se puede dar radioterapia externa con dosis de tratamiento definitivo.

ESTADIO III A (Operables)

- Tumores del surco superior: T3 N0-2 y T4, N0-1 quimioterapia y radioterapia concurrente (45-50 Gy) y reevaluar para definir operabilidad

para luego continuar con quimioterapia o, de no ser operable completar quimioterapia-radioterapia

- Debe incluirse tumor, sitios de drenaje que incluyan la fosa supraclavicular ipsilateral y el borde vertebral ipsilateral, en el tratamiento preoperatorio

ESTADIO IIIA irresecable y IIIB

- Quimioterapia + Quimio-radiación vs., quimio-radiación

ESTADIO IV irresecable y IIIB

1. Quimioterapia
2. Metástasis cerebrales:
 - 3 o más lesiones o lesiones no resecables: radioterapia holocraneal 30 Gy en 10 días o 37,5 en 15 sesiones.
 - 1 a 3 lesiones resecables: cirugía más radioterapia holocraneal, o radiocirugía estereotáxica más radioterapia holocraneal, o radiocirugía estereotáxica sola.
3. Metástasis óseas: desde 1 sesión de 8 Gy hasta 15 sesiones de 2,5 Gy. Se puede usar solo o combinar con isótopos.
4. Otros lugares de metástasis deben ser individualizados y discutidos sus opciones terapéuticas.

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN ESTADIOS I Y II

- La resección quirúrgica en manos de cirujanos de tórax bien especializados sigue siendo el tratamiento principal para los estadios I y II de NSCLC.
- El papel de la quimioterapia adyuvante está firmemente establecido para pacientes estadio

II, sin tener ningún beneficio para estadio I (aunque existen ciertas consideraciones).

E I A (T1a N0M0, T1bN0M0)

No hay indicación de quimioterapia

E IB (T2a N0M0)

Se indicará quimioterapia adyuvante en los siguientes casos:

- Márgenes negativos, R0 con factores de riesgo
- Márgenes positivos R1-R2

E. IB (T2a N0M0)

Márgenes negativos, R0 con factores de riesgo:

- Tumores pobremente diferenciados (G3) se incluye tumores neuroendocrinos
- Tumor mayor de 4 cm
- Invasión vascular
- Infiltración pleural
- Resección en cuña
- Inadecuado estadiaje mediastinal

E. IB (T2aN0M0)

Márgenes positivos (R1-R2)

- Re- resección practicada:
Quimioterapia a pacientes con factores de riesgo
- Re- resección no practicada:
Quimioterapia y radioterapia

Cuadro 7. Esquemas de quimioterapia adyuvante ^(12,13)

Pautas terapéuticas publicadas para la quimioterapia	Cronograma	Otras pautas terapéuticas aceptables basadas en Cisplatino	Cronograma
Cisplatino 50 mg/m ² en los días 1 y 8	Cada 28 días durante 4 ciclos	Cisplatino 75 mg/m ² en el día 1	Cada 21 días
Vinorelbina 25 mg/m ² en los días 1, 8, 15 y 22	Cada 28 días durante 4 ciclos	Gemcitabina 1 250 mg/m ² en los días 1 y 8	Cada 21 días
Cisplatino 100 mg/m ² en el día 1	Cada 21 días durante 4 ciclos	Cisplatino 75 mg/m ² Docetaxel 75 mg/m ² Pemetrexed 500 mg/m ² en el día 1	Cada 21 días durante 4 ciclos
Vinorelbina 30 mg/m ² en los días 1, 8, 15 y 22	Cada 28 días durante 4 ciclos	Cisplatino 75 mg/m ² en el día 1 para los adenocarcinomas, los carcinomas de células grandes y los casos del NSCLC NOS	
Cisplatino 75-80 mg/m ² en el día 1	Cada 21 días durante 4 ciclos		
Vinorelbina 25-30 mg/m ² en los días 1 + 8	Cada 28 días durante 4 ciclos		
Cisplatino 100 mg/m ² en el día 1			
Etopósido 100 mg/m ² en los días 1 - 3			
Pautas terapéuticas de la quimioterapia en pacientes con co-mortalidades o en pacientes que no toleran la administración de cisplatino	Cronograma		
Paclitaxel 200 mg/m ² en el día 1	Cada 21 días		
Carboplatino con un área bajo la curva de concentración vs tiempo AUC 6 en el día 1			

E IIA (T2bN0M0, T1aN1M0, T1bN1M0, T2aN1M0)

Todos los pacientes deben recibir quimioterapia

- R0**

Quimioterapia adyuvante

- R1-R2 con ganglios negativos**

Re- resección practicada

Quimioterapia

Re- resección no practicada

Quimioterapia + radioterapia (no concurrente)

- R1-R2 con ganglios positivos**

- Re- resección practicada:

Quimioterapia

- Re- resección no practicada:
Quimioterapia + radioterapia concurrente seguido de quimioterapia

E IIB (T3N0M0, T2bN1M0)

Todos los pacientes deben recibir quimioterapia

- R0**

Quimioterapia

- R1-R2**

Re- resección practicada

Quimioterapia

Re- resección no practicada

Quimioterapia concurrente con radioterapia seguido de quimioterapia

Cuadro 8. Esquemas de quimioterapia -radioterapia concurrente

Cisplatino 50 mg/m² en los días 1, 8, 2 y 36
Etopósido 50 mg/m² en los días 1-5 y 29 – 33
RT torácica concomitantes (de preferencia)
Cisplatino 100 mg/m² en los días 1 y 29
Vinblastina 5 mg/m² una vez por semana x 5
RT torácica concomitantes (de preferencia)
Paclitaxel 45- 50 mg/m² una vez por semana, durante 1 hora
Carboplatino AUC 2 mg/ml/min durante 30 m, una vez por semana
RT torácica concomitante o (categoría 2B)

TERAPIA SISTÉMICA ESTADIO III Y IV**TRATAMIENTO DEL ESTADIO III (N2 y N3)**

Es una de las áreas más controversiales, porque este grupo de pacientes incluyen un gran espectro de situaciones clínicas, que van desde infiltración a mediastino, pared torácica, pacientes con nódulos pequeños pero con ganglios positivos en la resección quirúrgica aunque en los estudios de estadiaje eran negativos.

Para pacientes con N2-N3, buen estado funcional y mínima pérdida de peso, la indicación es tratamiento con intención curativa y la terapia debe ser agresiva que incluya radioterapia y quimioterapia concurrente (evidencia IA). En pacientes con intención curativa, se recomienda la terapia concurrente por encima del tratamiento secuencial. El rol del tratamiento de inducción, la consolidación y de las terapias blanco no está claro, por lo que en este momento solo debe usarse en el contexto de un estudio clínico.

- La radioterapia debe incluir fraccionamiento diario hasta una dosis de 75 Gy en total.
- La radioterapia profiláctica al SNC no tiene soporte científico en este estadio.
- Para pacientes con pobre estado funcional, pérdida de peso o comorbilidad, la

recomendación es discutir con el paciente sus preferencias y expectativas.

- Para pacientes N2, el uso de quimioterapia y radioterapia concurrente o neoadyuvancia seguido de cirugía, ofrece los mismos resultados. El uso del tratamiento trimodal (quimioterapia, radioterapia y cirugía) no tiene argumentos suficientes.
- Para pacientes N2 descubierta durante la cirugía o después de la resección de los estadios clínicos I y II, alcanzar una resección RO es de gran valor pronóstico. En esta situación, existe suficiente evidencia clínica que soporta el uso de quimioterapia.
- En pacientes N2-N3 que alcanzan respuesta completa después de la quimioterapia-radioterapia concurrente, la radioterapia profiláctica del SNS no puede ser recomendada fuera de un estudio clínico.
- En pacientes con buen estado funcional, mínima pérdida de peso, y considerado con intento curativo, se sugiere una dupleta con platino, donde el agente a combinar haya demostrado actividad y un perfil de toxicidad aceptable en el tratamiento concurrente.
- En pacientes, bien sea con estado funcional 3 o 4, comorbilidad o enfermedad demasiado extensa para intento curativo, la recomendación es radioterapia sola.

ENFERMEDAD N2 DISCRETA (ESTADIO III-A)

- El paciente debe ser evaluado por un equipo multidisciplinario que incluya un cirujano torácico, un radioterapeuta y un oncólogo médico.
- Los diagnosticados preoperatoriamente como estadios III, deben recibir quimioterapia-radioterapia definitiva o quimioterapia de inducción seguido de cirugía.
- En pacientes diagnosticados preoperatoriamente como estadios III (N2 discreto), no se recomienda la cirugía seguida de quimioterapia adyuvante.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

- En pacientes N2 posquirúrgicos a pesar de los estudios preoperatorios, donde se logró R0, se recomienda quimioterapia posoperatoria.
- En pacientes R0 con N2 incidental, la radioterapia adyuvante disminuye la tasa de recaída local pero no está claro si mejora la supervivencia global.
- En pacientes con N2 incidental incompletamente resecados (resección R1-R2), la recomendación es quimioterapia y radioterapia concurrente (evidencia II-C).

SITUACIONES ESPECIALES

TUMOR DE PANCOAST

Estos pacientes parecen tener mejor resultados con quimioterapia-radioterapia concurrente seguidos de cirugía.

Recomendaciones

- Pacientes considerados para resección quirúrgica con intención curativa en buen estado funcional se sugiere quimioterapia y radioterapia concurrente seguido de cirugía (2C).

- En pacientes con enfermedad irresecable no metastásica y buen estado, se sugiere tratamiento definitivo con quimioterapia - radioterapia concurrente (evidencia 2C)
- En pacientes que no son candidatos a tratamiento curativo la sugerencia es radioterapia paliativa.

TUMORES CENTRALES N0 o N1

- La quimioterapia preoperatoria seguida de resección ha tenido buenos resultados en centros especializados.

TRATAMIENTO ESTADIO IV

- NSCLC ADENOCARCINOMA EGFR (No mutado)
(Documentar la mutación del EGFR, determinación obligatoria) 1ª línea

ESTATUS DE DESEMPEÑO/STATUS PERFORMANCE (SP) 0-1 Y/O ANCIANOS CON BUEN SP, METÁSTASIS CEREBRAL AUSENTE O TRATADA

- Dupletas basadas en platinos más bevacizumab (4 a 6 ciclos). Niveles de evidencia (NE): 2A NCCN, 1A (2-4).
- Dupletas basadas en platinos más cetuximab (4 a 6 ciclos) más de 200 células por IHQ EGFR o más de 2+ (NE 2B NCCN, 2A) (2-4).
- Agente platino más pemetrexed: (perfil de toxicidad menor y mantiene eficacia) de 4 a 6 ciclos. (NE 2B NCCN, 2A) (2-4)
- Combinaciones de las dupletas basadas en platinos
 - Paclitaxel
 - Docetaxel

- Gemcitabina
- Pemetrexed
- Vinorelbine

ESTATUS DE DESEMPEÑO/STATUS PERFORMANCE (SP) mayor a 2, ancianos

- Monoterapia o dupletas con agente latino. Niveles de evidencia (NE): (2B NCCN, 2A) (2-4).

NSCLC ADENOCARCINOMA ONCOGENES MUTADOS.

(Documentar la mutación EGFR determinación obligatoria)

Primera línea

A. EGFR Mutado ALK EML4 NEGATIVO: (NE 2A NCCN, 1A) (2-4)

- Erlotinib
- Gefitinib
- Afatinib (2I, pendiente aprobación en primera línea) aprobado por la FDA en primera línea en las mutaciones más frecuentes

B. ALK EML4 mutado

- Crizotinib

Documentar la mutación EGFR determinación obligatoria)

Primera línea

C. KRAS

- Tratamiento similar a NSCLC no mutado (Cuadro 9)

Mantenimiento/cambiar (segunda línea temprana)

Cuadro 9. Otras terapias target

TERAPIAS TARGET

A. MET
Crizotinib
Ornartuzumab (pendiente aprobación)
B. ROS 1
Crizotinib

C. Her2 neu
Trastuzumab
Lapatinib
Pertuzumab

D. RET gen de fusión
Vandetanib
Sunitinib
Sorafenib

E. BRAF
Vemurafenib

NSCLC Histología escamosa.

Agente Platinos: dupletas
Gemcitabina (Nivel de evidencia (NE) 2A NCCN 2013)
Vinorelbine más Cetuximab (NE 2A NCCN 2013)

Mantenimiento: (en pacientes con RC, RP, EE)

- Continuar con un agente inicial droga o target usado en la terapia primaria (agente no platino)
- Cambiar (segunda línea temprana)
- Continuar con un agente diferente a los utilizados en la terapia inicial
- Droga o target (agente no platino)
- Mantenimiento
 - Gemcitabina (IFCT- GFPC 0502)
 - Pemetrexed (PARAMOUNT)
 - Bevacizumab(ATLAS, ECOG 4599)

- Bevacizumab más pemetrexed (POINT BREAK , AVAPERL)
- Cetuximab (FLEX), se está sugiriendo usar cetuximab de mantenimiento

Cambiar:

Erlotinib (SATURN)

Gefitinib (WJTOG 0203)

Pemetrexed (JMEN)

Sunitinib (CALGB 30607 en curso)

SEGUNDA LÍNEA

(Mandatorio RE-BIOPSIA)

NSCLC HISTOLOGÍA ADENO-CARCINOMA con EGFR MUTADO.

Mutación primaria (T790M)

ITKS 2a y 3a generación (Afatinib)

Mantener ITKS reversible más bevacizumab

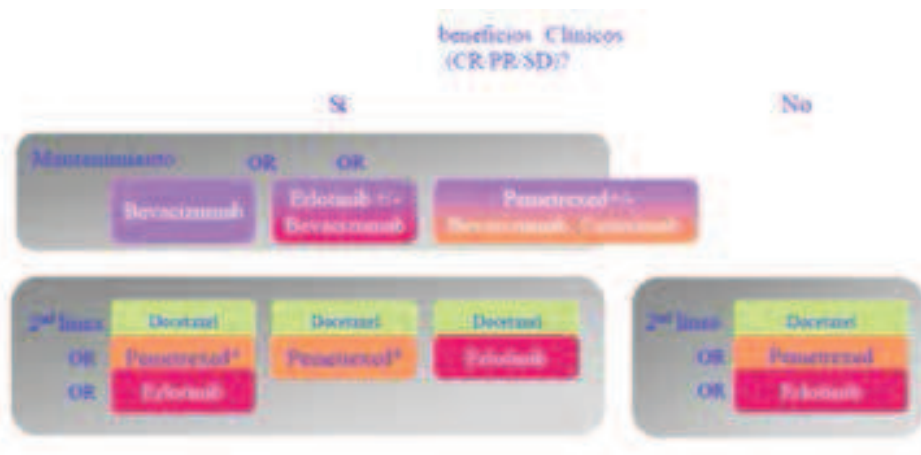


Figura 1. Histología no escamoso (No mutado).



Figura 2. Histología escamosa.

NSCLC HISTOLOGOGÍA ESCAMOSO

Docetaxel

Erlotinib/gefitinib

NSCLC HISTOLOGÍA ADENOCARCINOMA EGFR (dependiendo del tratamiento inicial que recibió el paciente en 1a línea)

Pemetrexed

Erlotinib/gefitinib

Docetaxel

REFERENCIAS

1. National Lung Screening Trial Research Team, Church TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD, Clingan KL, et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:1980-1991.
2. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3a edición. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e78-92.
3. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: When is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3a edición: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e93-120.
4. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3a edición. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e314-340.
5. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thoracic Oncol*. 2011;6(2):244-285.
6. Kerr K. Department of Pathology, Aberdeen University. Medical School, Scotland; 2009.
7. Cagle PT, Allen TC, Dacic S, Beasley MB, Borczuk A, Chirieac L, et al. Revolution in lung cancer: New challenges for the surgical pathologist. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(1):110-116.
8. Dalurzo ML. Actualización en carcinoma de pulmón. *Rev Hospital B Aires*. 2011;31(2):62-67.
9. Chirieac L, Dacic S. Targeted therapies in lung cancer. *Surg Pathol Clin*. 2010;3(1):71-82.
10. Carr LL, Finigan JH, Kern JA. Evaluation and treatment of patients with non-small cell lung cancer. *Med Clin North Am*. 2011;95(6):1041-1054.
11. Onishi H, Shirato H, Nagata Y, Hiraoka M, Fujino M, Gomi K, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for operable stage I non-small-cell lung cancer: Can SBRT be comparable to surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(5):1352-1358.
12. Califano R, Karamouzis M, Banerjee S, de Azambuja E, Guarneri V, Hutka M, et al. Use of adjuvant chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT) in incompletely resected (R1) early stage non-small cell lung cancer (NSCLC): A European survey conducted by the European Society for Medical Oncology (ESMO) Young Oncologists Committee. Abstract Book of the 37th ESMO Congress Vienna, Austria, 28 September - 2 October 2012. Disponible en: URL: <http://www.esmo.org/content/download/8158/168712/file/califano-poster-yoc-lung-cancer-survey-esmo12.pdf>.
13. Ettinger DS, Akerley W, Borghaei H, Chang AC, Cheney RT, Chirieac LR, et al. Non-small cell lung cancer national comprehensive cancer network guidelines version 2 2013. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(6):645-653.

PRINCIPALES EVENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES

1. ESTRO 33. Del 04 al 08 de abril 2014. Austria, Viena. Mayor información: www.astro.org/congress-meeting/items/estro-33.
2. Estado del arte en radioterapia, tratamiento, biología, imágenes. Del 16 al 18 de mayo, 2014. Grand Hyatt, San Antonio, Texas, EE.UU. Mayor información: <https://www.astro.org/Meetings-and-Events/Index.aspx>
3. VIII Conferencia de Mastología Ceclines. Del 09 al 10 de mayo 2014. Caracas, Hotel Eurobuilding & Suites. Mayor información: www.ceclines.com.
4. 50ª Reunión anual de la “American Society of Clinical Oncology” (50th ASCO Annual Meeting). Del 30 de mayo al 03 de junio 2014. Chicago, EE.UU. Mayor información: www.asco.org.
5. XI Jornadas de Oncología Dr. Wilfredo Perfetti Cavalieri. Instituto Oncológico “Dr. Miguel Pérez Carreño” Del 13 de junio al 14 de junio 2014. Mayor información: jornadasiompc2014@gmail.com.
6. 16º “World Gastrointestinal Cancer Congress”. Del 25 de junio al 28 de junio 2014. Centro de Convenciones Internacional de Barcelona (CCIB), España. Mayor información: <http://www.worldgicancer.com>
7. BGCS - British Gynaecological Cancer Society, Annual Scientific Meeting. Del 10 de julio al 11 de julio de 2014. Londres (Reino Unido). Mayor información: <http://www.congresos-medicos.com>.
8. 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.