



Revista Venezolana de

Oncología

Organo Divulgativo Oficial de la
Sociedad Venezolana de Oncología

Depósito legal: pp 19892DF538

Depósito legal: ppi 201402DC4448

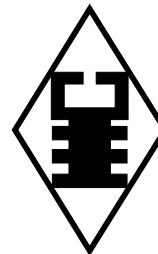
ISSN:0798-0582

ISSN:E 2343-6239

Vol. 28, No. 3

Julio - Septiembre 2016

Indizada en LILACS, LIVECS,
REVENCYT, LATINDEX,
IMBIOMED, REDALYC



SUMARIO

EDITORIAL

Organizar un congreso de oncología. Ingrid Nass de Ledo 139

ARTÍCULOS ORIGINALES

Incidencia de recurrencia local y su relación con los subtipos moleculares en pacientes con cáncer de mama. Joel E. Rodríguez C, Jorge Uribe, Jhonny Quijada, Julio Rivas, María Anzola, Daniel Zerpa 140

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Cáncer lobulillar invasivo de la mama experiencia en el Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Josepmilly Peña, José Muñoz, Leider Campos, Tatiana Fandiño, Yanira Vuolo, Álvaro Gómez, Juan C Rodríguez, Yasmín Velásquez. 147

Carcinoma primario de trompa de Falopio. Experiencia en el Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Franco Calderaro Di R, Moraima Márquez, Juan Lobo, Jeanny Jurado. 156

CASOS CLÍNICOS

Leiomiomasarcoma de laringe reporte de caso clínico. Consuelo Chumbimuni, Wilfredo Perfetti G, Emelisa Sosa, Daniel Verdecchia, Juan Scarton.. 164

Rol del [18 F] FDG-PET/CT en seguimiento del cáncer de ovario revisión de literatura discusión de caso. Carlos J. Santoni, Joel R Veas, Marian Otero 170

Tumor filodes asociado a carcinoma. Reporte de dos casos y revisión de la bibliografía. Ronald Castillo Guzmán, Vilma Muñoz, Felipe Saldivia, José Prince, Verónica Mora, Aldo Reigosa.. 174

COMUNICACIONES BREVES

Metástasis en quiste branquial de carcinoma papilar de tiroides. A propósito de un caso. Pedro Luis Márquez, Juan Francisco Liuzzi, Carmen Silva, María José Espinoza, Yanira Vuolo, Luis Alemán. 181

Melanoma del pezón a propósito de un caso. Bahia Mahmoud, Vilma Muñoz, Felipe Saldivia, Carlos Gadea, Cesar Ramos, Verónica Mora, José Prince. 184

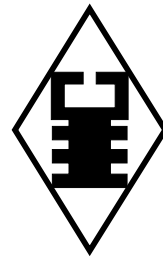
DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA

Biología del cáncer de mama. Dimas Hernández 188

NOTICIAS

Principales Eventos Nacionales e Internacionales 201

Instrucciones generales para los autores V



SUMMARY

EDITORIAL

Organize a congress of oncology. Ingrid Nass de Ledo 139

ORIGINAL ARTICLES

Local recurrence incidence and his relation with molecular subtypes in breast cancer patients.
Joel E. Rodriguez C, Jorge Uribe, Jhonny Quijada, Julio Rivas, Maria Anzola, Daniel Zerpa 140

REVIEW ARTICLES

Invasive lobulillar breast cancer experience in the Hospitalry Oncology Service IVSS. Josepmilly Peña, Jose Muñoz, Leider Campos, Tatiana Fandiño, Yanira Vuolo, Alvaro Gomez, Juan C Rodriguez, Yasmin Velasquez 147

Primary carcinoma of the Fallopian tube. Experience in the Oncological Hospitality Service IVSS. Franco Calderaro Di R, Moraima Marquez, Juan Lobo, Jeanny Jurado. 156

CLINICAL CASES

Larynx leiomyosarcoma. Clinical report. Consuelo Chumbimuni, Wilfredo Perfetti G, Emelisa Sosa, Daniel Verdecchia, Juan Scarton. 164

Role of [18 F] FDG-PET/CT in follow-up of ovarian cancer, review of literature discussion of clinical case.
Carlos J. Santoni, Joel R Veas, Marian Otero. 170

Phyllodes carcinoma associated cancer. Report of two cases and review of literature. Ronald Castillo Guzman, Vilma Muñoz, Felipe Saldivia, Jose Prince, Veronica Mora, Aldo Reigosa. 174

BRIEF COMUNICATIONS

Metastases in branchial cyst of thyroid papillary carcinoma. A purpose case. Pedro Luis Marquez, Juan Francisco Liuzzi, Carmen Silva, Maria Jose Espinoza, Yanira Vuolo, Luis Aleman. 181

Melanoma of the nipple. Bahia Mahmoud, Vilma Muñoz, Felipe Saldivia, Carlos Gadea, Cesar Ramos, Veronica Mora, Jose Prince. 184

INTEREST IN ONCOLOGY

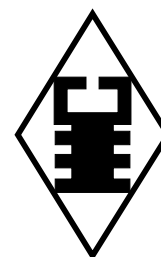
Breast cancer biology. Dimas Hernandez 188

NEWS

Next National and International events. 201

General instruction for authors. V

Revista Venezolana de Oncología



VOL. 28

JULIO - SEPTIEMBRE 2016

Nº 3

EDITORIA

Dra. Ingrid Nass de Ledo

COMITÉ EDITORIAL:

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

EDICIÓN Y PUBLICIDAD:

ATEPROCA C. A.
Tel.: +58 (212) 793-5103
Fax: +58 (212) 781-1737
E-mail: ateproca@gmail.com
<http://www.ateproca.com>

DISTRIBUCIÓN:

Sociedad Venezolana de Oncología

DEPÓSITO LEGAL:

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

ISSN:

0798-0582
E2343-6239

ÍNDICES:

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

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

SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA

JUNTA DIRECTIVA 2014 - 2016

PRESIDENTE:

Dr. Álvaro Gómez Rodríguez

VICEPRESIDENTE:

Dr. Gustavo Gotera González

SECRETARIA:

Dra. Carmen Umbría Rondón

DIRECTORA DE PUBLICACIONES:

Dra. María Teresa Coutinho De Sousa

DIRECTORA DE FINANZAS:

Dra. Doris Barboza Dávila

DIRECTORA DE EDUCACIÓN:

Dra. Aisa Manzo Porras

DIRECTOR DE RELACIONES INSTITUCIONALES

Dr. Alirio Mijares Briñez

DIRECCIÓN:

Torre del Colegio, piso 2, Of. C-2, Av. José María Vargas, Santa Fe Norte, Caracas 1080, Venezuela.
Tel.: (212) 979-8635 - Fax: (212) 976-4941. E-mail: svotrabajoslibres@gmail.com, 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 (www.oncologia.org.ve) o envíelos a la Sede de la Sociedad a través del correo electrónico: (E-mail: svotrabajoslibres@gmail.com)

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. 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.

Método: 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 2014).

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. 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. 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.oncologia.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: svotrabajoslibres@gmail.com

ORGANIZAR UN CONGRESO DE ONCOLOGÍA

INGRID NASS DE LEDO

EDITORA

Un congreso o encuentro es una reunión de gente con un interés o un antecedente común, que tiene el propósito de permitirles encontrarse, aprender y discutir acerca de temas, ideas y trabajos que giran alrededor de un asunto que les concierne. Las raíces latinas de la palabra “conferencia”, significan, literalmente, “reunir”.

Organizar un congreso es un proceso complejo y largo, para conseguir los más altos objetivos es necesario planificar con antelación todos los elementos que lo componen: conferencias, invitados, plenarias, actividades sociales y la columna vertebral actividad científica que muchos olvidan su importancia y trascendencia: la presentación y discusión de los trabajos libres en sus diferentes modalidades.

Se necesita tiempo para diseñar los objetivos del proyecto, involucrar a más personas en el equipo, para la obtención y movilización de recursos, el reparto de tareas y asegurar el equipamiento, tecnología e infraestructura que se necesitará. La tecnología nos permite realizar teleconferencias, estas posibilitan encuentros de personas a través de señales de video en vivo, para

la discusión de temas, escuchar exposiciones, interconectarse y es una opción muy válida ante la crisis de valores y económica por la que atravesamos.

El respeto por las fechas de entrega de resúmenes de conferencias y trabajos facilita la enorme tarea que es tener un programa científico y social en la Web y toda la información pertinente en el libro del congreso, en nuestro caso el suplemento del órgano divulgativo oficial la Revista Venezolana de Oncología.

Cada dos años nuestro magno evento científico nos deja muchas enseñanzas y a través del tiempo acumular estas experiencias transmitirlas y aprender de los errores cometidos.

Este XVII Congreso se realiza en condiciones muy duras que vivimos todos diariamente, es por ello que te solicitamos tu apoyo, con tu asistencia y participación y cumpliendo las fechas de cierre de envío de trabajos, conferencias, etc.

Amigo lector, los tiempos difíciles nos enseñan que el mejor trabajo que podemos realizar es en equipo. Apoyemos nuestra Sociedad.

INCIDENCIA DE RECURRENCIA LOCAL SU RELACIÓN CON LOS SUBTIPOS MOLECULARES EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

JOEL E RODRÍGUEZ C, JORGE URIBE, JHONNY QUIJADA, JULIO RIVAS, MARÍA ANZOLA, DANIEL ZERPA

CLÍNICA DE MAMAS DE BARQUISIMETO, ESTADO LARA

RESUMEN

OBJETIVO: El diagnóstico de recurrencia local del cáncer de mama es considerado como un factor pronóstico adverso y disminuye el índice de supervivencia en las pacientes. El objetivo del presente trabajo es determinar la incidencia de recurrencias locales en Clínica de Mamas de Barquisimeto y relacionarla con los subtipos moleculares determinados por la inmunohistoquímica. **MÉTODO:** Se realizó una revisión retrospectiva de 1 490 pacientes diagnosticadas por cáncer de mama desde enero de 2000 a diciembre 2014, posterior a aplicar criterios de exclusión se revisaron 829 casos con seguimiento adecuado, diagnosticando 29 casos de recurrencia para una incidencia de 3,4 %. **RESULTADOS:** Los tumores del subtipo molecular triple negativo presentaron la incidencia más alta de recurrencia local durante los dos primeros años posteriores al diagnóstico con un 21 % de los casos y antes de los primeros 5 años con 34 %. Los Luminales B presentaron solo recurrencia antes de los primeros 5 años con un 17 % de los casos. Posterior al 5^{to} año se presentaron los primeros 2 casos de recurrencia del subtipo Luminal A (7 %). **CONCLUSIÓN:** El subtipo molecular triple negativo, es considerado desde el punto de vista clínico, genético y molecular como un tumor de alto riesgo. En nuestra investigación se determinó que este subtipo tiene el mayor índice de recurrencia local y de manera más temprana, por lo que debe ser tratado de manera más agresiva desde el inicio.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, recurrencia, subtipos, moleculares, triple negativo.

SUMMARY

OBJECTIVE: The diagnosis of the local recurrence of the breast cancer is considered as an adverse prognostic factor and decreases the survival rate in the patients. The aim of this study is to determine the incidence of local recurrences in the patients viewed in the Breast Clinic of Barquisimeto and his relate with the molecular subtypes determined by the immunohistochemistry. **METHOD:** A retrospective review of 1 490 patients with diagnosis of breast cancer, from the period between January 2000 to December 2014, after the exclusion criteria it was analyzed 829 cases, and 29 cases of them has local recurrence and were diagnosed for an incidence of 3.4 %. **RESULTS:** The molecular subtype tumors triple negative had the highest incidence of the local recurrence during the first two years after the diagnosis in 21 % of cases and before the first 5 years to 34 %. The subtype Luminal B recurrence presented only before the first 5 years with 17 % of the cases. The first 2 cases of local recurrence in the Luminal A subtype (7 %) occurred after the 5 years. **CONCLUSION:** The triple negative molecular subtype is considered from the point of view clinical genetic and molecular, this tumor seen as a high risk. In our research it determined that this subtype has the highest rate of local recurrence and more early, so it should be treated more aggressively from the diagnosis.

KEY WORDS: Cancer, breast, recurrence, subtype, molecular, triple negative.

Recibido: 03/02/2016 Revisado: 09/05/2016
Aceptado para publicación: 11/06/2016

Correspondencia: Dr. Joel Rodríguez. Clínica de
mamas de Barquisimeto. Urbanización del este, calle 5.
Tel: 0251-2522402. E-mail: joelrodriguez73@hotmail.com.

INTRODUCCIÓN

Se define a la recurrencia local (RL) como la reaparición del cáncer ya sea en la mama operada, en la cicatriz quirúrgica o en la piel que recubre la parrilla costal después de realizada la mastectomía ⁽¹⁾. Posterior al tratamiento conservador de la mama, se define como la reaparición del cáncer en la mama homolateral, ya sea en el parénquima o en la piel. Cuando se presenta posterior a una mastectomía, se define como la reaparición del cáncer en la pared torácica homolateral, incluida la piel ⁽²⁾.

Las recurrencias locales se clasifican como:

1. Recidivas verdaderas, las que aparecen en el lecho tumoral primario o en el volumen sobreimpresionado de la mama pre tratada. 2. Fracasos marginales: los que se encuentran cerca de este volumen. 3. Cualquier otra localización. También se clasifican según si representan una verdadera recurrencia del carcinoma tratado previamente o la aparición de un nuevo cáncer de mama primario ⁽²⁾.

La aparición de una RL del cáncer de mama es considerada como un factor pronóstico adverso y disminuye el índice de supervivencia en las pacientes ⁽³⁾. Los principales factores de riesgo para desarrollar una RL son la biología del tumor y su tamaño, sin embargo, otros factores asociados son: el estado axilar, el grado histológico tumoral, ausencia de receptores de estrógeno y pacientes jóvenes ⁽⁴⁾.

La identificación de los subtipos biológicos nos ha proporcionado un mejor entendimiento sobre la heterogeneidad del tumor y una nueva clasificación de la enfermedad ⁽⁵⁾. Estos subtipos moleculares se han relacionado con distintos índices de supervivencia y han probado ser un fuerte predictor de recaída local y a distancia, lo cual ha sido confirmado por distintos grupos de investigación ⁽⁶⁻⁸⁾. Los subtipos Her2neu y los

basales están relacionados con un peor pronóstico mientras los Luminales con alta expresión de receptores de estrógenos se asocian a un mejor pronóstico. Aunque la descripción inicial se ha realizado en base a estudios genéticos, desde un punto de vista práctico se han establecido aproximaciones con la determinación de receptores de estrógenos, progesterona y cerbB2. En general el riesgo de falla locoregional es menor en mujeres con tumores con receptores de estrógeno positivo y es más significativo en pacientes con receptores de estrógenos y cerbB2 negativos ⁽⁹⁾.

Estudios recientes han sugerido que los subtipos moleculares en mujeres con cáncer de mama en estadio precoces confieren un perfil de riesgo similar para RL así como también para enfermedad a distancia ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Algunos autores han considerado a la RL aislada o confinada a la pared costal o a la mama ipsilateral como fenómenos puramente locales que posterior a una escisión exitosa no alteran el pronóstico de las pacientes. Sin embargo, recientemente se les ha considerado como un factor independiente para enfermedad distante ⁽¹³⁾.

OBJETIVOS

Determinar la incidencia de RL en las pacientes con cáncer de mama tratadas en la Clínica de Mamas de Barquisimeto desde enero de 2005 a diciembre de 2014.

Distribuir los casos de RL por edad, diagnóstico histológico, tamaño, estado axilar y subtipo molecular determinado por inmunohistoquímica.

Evaluar la relación entre los casos de RL, los subtipos moleculares y el año del diagnóstico de la misma.

Analizar la relación entre los casos de RL y la neoadyuvancia al tumor inicial y el tipo de respuesta (parcial o completa).

Determinar la incidencia de RL según la

técnica quirúrgica realizada y el estado de los márgenes en la biopsia definitiva.

MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, analizando 1 490 historias clínicas de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en la consulta de Mastología de la Clínica de Mamas de Barquisimeto entre enero 2000 y diciembre 2014, se excluyeron aquellas pacientes que no fueron tratadas en la institución o tenían estudios incompletos, por lo que se redujeron los casos a 1 004 pacientes, diagnosticándose 29 casos de RL, siendo esta la muestra del presente estudio. Para determinar el índice de recurrencia se excluyeron las pacientes que no asistieron al seguimiento reglamentario por lo que se tomaron en cuenta 829 pacientes de las 1 004, para una incidencia de RL del 3,4 %.

Se elaboró una base de datos en el programa *Microsoft Office Excel 2010*[®], para el registro de las variables, su correlación y la elaboración de los gráficos. Las variables estudiadas fueron: edad, diagnóstico histológico e inmunohistoquímico, estadio de la enfermedad según la clasificación TNM, estado axilar, tratamiento con neoadyuvancia o no, respuesta a la neoadyuvancia en los casos en los cuales se administró, técnica quirúrgica empleada, estado de los márgenes en la cirugía realizada, zona de aparición de la recurrencia, año de diagnóstico del cáncer de mama y año de aparición de la RL.

En todas las pacientes tratadas se aplicó el protocolo de manejo de la paciente con cáncer de mama establecido por la institución Clínica de Mamas de Barquisimeto. En cuanto a la toma de muestra de biopsia se realizó por vía percutánea guiada por ultrasonido o por estereotaxia, posterior a una concienzuda evaluación radiológica (mamografía digital, ultrasonido de alta resolución, resonancia magnética mamaria

y eco-tomografía 3D en algunos casos).

Se indicó neoadyuvancia (quimioterapia u hormonoterapia) en los casos con indicación para la misma, según el subtipo molecular y los criterios establecidos internacionalmente. Se realizó seguimiento durante la neoadyuvancia, evaluando a las pacientes con examen físico y ultrasonido mamario previo a cada ciclo de quimioterapia o finalizado cada mes de tratamiento con hormonoterapia determinando un porcentaje de respuesta desde el punto de vista volumétrico. Se realizó mamografía digital al finalizar el tratamiento, realizando una estricta evaluación en conjunto entre el cirujano y el radiólogo para decidir la mejor opción quirúrgica (mastectomía radical o preservadora). En todos los casos se realizó énfasis, según el protocolo de la institución, para el manejo de los márgenes quirúrgicos tal como se presentó en el XI Congreso Venezolano de Mastología realizado en la ciudad de Barquisimeto en el año 2011⁽²²⁾ y posterior manejo multidisciplinario con oncólogo médico y radioterapeuta en todos los casos.

RESULTADOS

Según la edad del diagnóstico inicial 17 pacientes (59 %) eran mayores de 50 años y 12 (41 %) menores de 50 años. Según el diagnóstico histológico inicial 23 casos (79 %) se diagnosticaron como carcinoma ductal invasor y 3 casos (11 %) carcinomas *in situ* (Figura 1).

Según el subtipo molecular determinado por inmunohistoquímica, el 48 % de los casos resultaron ser triple negativo, 17 % Luminales B, 14 % Luminales A, 17 % Her2neu y solo 4 % Luminal B CerbB2.

Al distribuir los casos de recurrencia por estadios según la clasificación TNM, 68 % resultaron ser estadio II (tanto IIA y IIB), 11 % estadio 0, 11 % estadio I y 10 % estadio III (IIIB y IIIC).

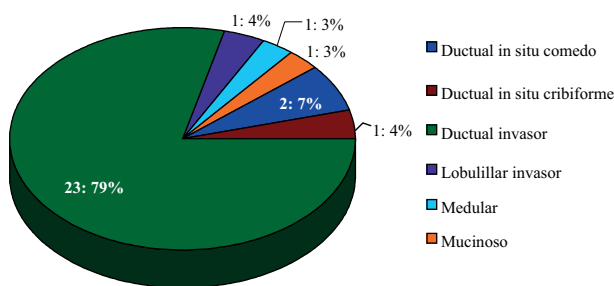


Figura 1. Distribución de los casos de RL según el diagnóstico histológico inicial.

De los 29 casos de recurrencia, 20 (69 %) recibieron neoadyuvancia. De estos 20 casos, 15 (75 %) presentó respuesta parcial y 5 (25 %) respuesta patológica completa. 9 casos (31 %) no recibieron neoadyuvancia.

En el 69 % de los casos de RL se había realizado inicialmente mastectomía preservadora como técnica quirúrgica y en el 31 % restante se realizó mastectomía radical. Los 29 casos (100 %) presentaron márgenes libres en la cirugía inicial.

Un 34 % (10) de los casos de RL se presentó durante los 2 primeros años posteriores al diagnóstico. Un 55 % (16) de los casos durante los primeros 4 años.

Los tumores del subtipo molecular triple negativo presentaron la incidencia más alta de RL tanto antes de los primeros 5 años con 34 % como después de los 5 años con 14 % del total de los casos. Los Luminales B presentaron solo recurrencia antes de los primeros 5 años con un 17 % de los casos. La incidencia de recurrencia en los Luminales A fue mayor después de los 5 años con un 11 % del total de los casos (Figura 3).

Los tumores triple negativo presentaron una incidencia más alta durante los dos primeros años posterior al diagnóstico con un 21 % de los

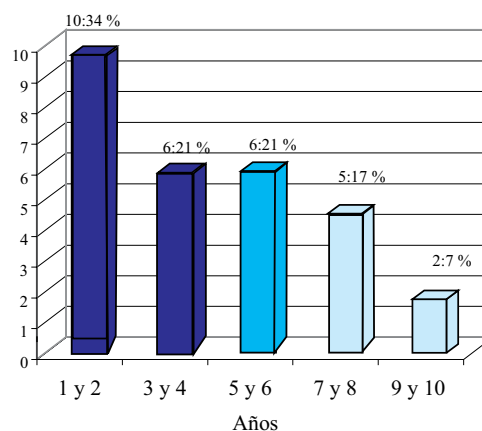


Figura 2. Distribución de los casos según tiempo transcurrido entre el diagnóstico inicial y la aparición de la recurrencia.

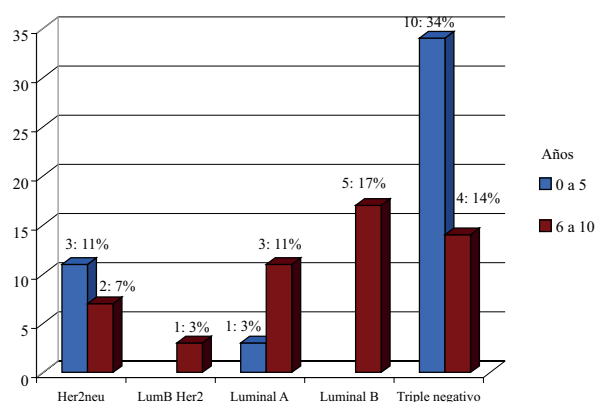


Figura 3. Según subtipo molecular y año de aparición de a recurrencia.

casos, el Luminal B presentó un 14 %. Hasta los 6 años posteriores al diagnóstico los triples negativos presentaron mayor frecuencia que los otros subtipos. Es de hacer notar que a partir de 5 años es que se presentan los primeros 2 casos de recurrencia del subtipo Luminal A (7 %) (Figura 4).

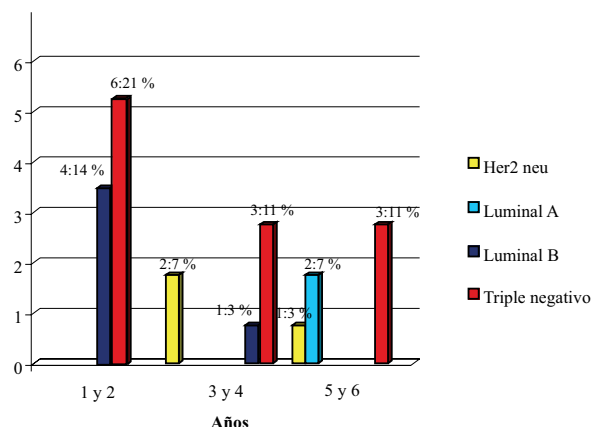


Figura 4. Distribución de los casos según el subtipo molecular y período de aparición de la recurrencia.

De los 5 casos que presentaron respuesta patológica completa, 4 (80 %) de los que posteriormente presentaron RL eran del subtipo molecular triple negativo y 1 (20 %) Luminal B cerbB2. Según el estado axilar inicial de los pacientes con recurrencia, en el 55 % de los casos la axila era negativa para metástasis y en el 45 % positiva.

De los 13 casos con axila positiva, el 54 % pertenecían al subtipo molecular triple negativo, 23 % al Luminal B, 15,4 % al Luminal A y 7,6 % al Luminal B cerbB2. El subtipo Her2neu no presentó metástasis en la axila.

En 16 casos (55 %), la recurrencia se presentó en el área de la cirugía, 5 casos (17 %) en otro cuadrante de la mama operada y 8 casos (28 %) en la cicatriz de la mastectomía radical.

DISCUSIÓN

Evaluando los factores de riesgo para RL, Siponen y col., incluyen entre ellos la biología del tumor, el tamaño tumoral, estado axilar, grado histológico, receptores hormonales negativos y a pacientes en edad joven, ⁽⁴⁾ sin embargo, en la

presente investigación la mayoría de las pacientes eran mayores de 50 años para un 59 %.

El diagnóstico histológico inicial de los casos que desarrollaron RL fue 79 % carcinoma ductal invasor y 11 % carcinomas *in situ*. Según el subtipo molecular determinado por inmunohistoquímica, el 48 % de los casos resultaron ser triple negativo, 17 % Luminales B, 17 % Her2neu, 14 % Luminales A y solo 4 % Luminal B CerbB2. Dominici y col., reportaron que los subtipos triple negativo y Her2 eran los de mayor riesgo de recurrencia ⁽⁹⁾.

Otros de los factores de riesgo para RL es el tamaño del tumor, ⁽⁴⁾ en la presente investigación predominaron los estadios IIA y IIB según la clasificación TNM, con un 68 %, en donde están incluidos tumores desde T0 a T3, por lo que no obtuvimos una relación significativa en cuanto al tamaño tumoral.

Dentro del protocolo de trabajo de Clínica de Mamas de Barquisimeto se incluye considerar la neoadyuvancia (hormonal y/o quimioterapia) en la mayoría de las pacientes y según los criterios establecidos en los consensos y guías internacionales, no solo para hacer los casos operables o considerar la preservación de la mama, sino también para evaluar la respuesta “*in vivo*” a los medicamentos y tratar la posible enfermedad sistémica desde el inicio, por lo tanto de los 29 casos de RL, 20 casos (69 %) recibieron neoadyuvancia, de estos casos, 15 (7 %) presentaron respuesta parcial y 5 (25 %) respuesta patológica completa. Solo 9 casos (31 %) no recibieron neoadyuvancia. De los 5 casos que presentaron inicialmente respuesta patológica completa a la neoadyuvancia, 4 (80 %) eran del subtipo molecular triple negativo y 1 (20 %) Luminal B cerbB2. Acorde a lo publicado por Dominici y col., en el 2012, el riesgo de falla locorregional es menor en mujeres con tumores con receptores de estrógeno positivo y es más significativo en pacientes con receptores de estrógenos y cerbB2 negativos ⁽⁹⁾.

Como se reportó en el XI Congreso Venezolano de Mastología en el trabajo libre titulado “márgenes libres en cáncer de mama: factores que inciden en su obtención”, donde se publicó un índice del 97,6 % de márgenes libres, ⁽²²⁾ en el presente trabajo los 29 casos de RL al (100 %) presentaron márgenes libres en la cirugía inicial, por lo que el bajo índice de RL podría deberse a un manejo adecuado y multidisciplinario de los márgenes y además la recurrencia en sí se originaría más por el carácter molecular del tumor que por una falla del tratamiento quirúrgico.

En general, el índice de recurrencia a los 5 años posterior a una cirugía preservadora es bajo, pero varía según el subtipo molecular. La RL es particularmente baja en el subtipo Luminal A, pero es menor al 10 % en general en todos los subtipos ⁽¹¹⁾. La incidencia de RL y regional posterior a la mastectomía radical modificada oscila entre el 3 % y el 48 % ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. En la presente investigación la incidencia en general de RL fue del 3,4 %.

Clemons y col., informan en una extensa revisión la incidencia de la RL y regional 10 años después de la mastectomía en un 13 % y que el 35 % de estos casos presentan enfermedad sistémica sincrónica ^(14,15). Entre el 80 % y 90 % de las RL y regionales aparecen en los primeros 5 años posteriores a la cirugía y el 10 % restante lo hacen entre los 5 y 10 años sucesivos ^(14,17). Otros estudios indican que entre un 10 % a 20 % de las pacientes tendrán enfermedad recurrente en la mama entre 1 a 9 años posterior a una cirugía preservadora y radioterapia ⁽¹⁸⁾. Del 9 % al 25 % de estos casos tendrán metástasis distantes o enfermedad extensa al momento del diagnóstico de la recurrencia ⁽¹⁹⁻²¹⁾.

En el presente estudio 10 casos (34 %) de RL se diagnosticaron durante los 2 primeros años de seguimiento (recurrencia precoz). 16 casos (55 %) durante los primeros 4 años. Los tumores del subtipo molecular triple negativo

presentaron la incidencia más alta de RL tanto antes de los primeros 2 años con 21 %, antes de los 5 años con 34 % y después de los 5 años con 14 % de los casos. Los Luminales B presentaron recurrencia antes de los primeros 5 años con un 17 % de los casos. La aparición de RL en los Luminales A se inició después de los 5 años y fue del 11 % del total de los casos. Hasta los 6 años posteriores al diagnóstico los tumores triple negativo presentaron el mayor porcentaje de RL.

Según el estado axilar inicial de los pacientes con recurrencia, en el 55 % ⁽¹⁶⁾ de los casos la axila era negativa para metástasis y en el 45 % ⁽¹³⁾ positiva. De los 13 casos con axila positiva, el 54 % pertenecían al subtipo molecular triple negativo, 23 % al Luminal B, 15,4 % al Luminal A y 7,6 % al Luminal B *cerbB2*. El subtipo *Her2neu* no presentó metástasis en la axila.

En 16 casos (55 %), la recurrencia se presentó en el área de la cirugía, 5 casos (17 %) en otro cuadrante de la mama operada y 8 casos (28 %) en la cicatriz de la mastectomía radical, acorde a la clasificación publicada por Harris y col. ⁽²⁾.

El subtipo molecular triple negativo, es considerado desde el punto de vista clínico, genético y molecular como un tumor de alto riesgo. A pesar de reportar un índice de RL bajo (3,4 %) en la presente investigación, se determinó que el subtipo triple negativo obtuvo el mayor índice de RL y de manera más temprana, con un alto porcentaje en los primeros dos años de seguimiento. En base a esto se debe considerar el manejo del triple negativo de una manera más agresiva desde el inicio, tomando en cuenta la quimioterapia neoadyuvante, considerar la mastectomía radical en pacientes con otros factores de alto riesgo para RL como la edad joven, alto grado histológico y enfermedad axilar, tratar de obtener en la mayoría de los casos respuestas patológicas completas o enfermedad residual mínima con la neoadyuvancia, para de esta manera minimizar los índices de RL y a distancia en este subgrupo en particular.

REFERENCIAS

1. Clemons M, Danson S, Hamilton T, Goss P. Loco regionally recurrent breast cancer: Incidence, risk factor and survival. *Cancer Treat Rev.* 2001;27(2):67-82.
2. Harris J, Lippman M, Morrow M, Osborne C. En: Harris J, editor. *Enfermedades de la mama*. 4ª edición. Lippincott Williams y Wilkins. Filadelfia: EE.UU; 2010.p.840.
3. Medina-Franco H, Vasconez LO, Fix RJ, Heslin MJ, Beenken SW, Bland KI, et al. Factors associated with local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction for invasive breast cancer. *Ann Surg.* 2002;235(6):814-819.
4. Siponen E, Joensuu H, Leidenius M. Local recurrence of breast cancer after mastectomy and modern multidisciplinary treatment. *Acta Oncol.* 2013;52(1):66-72.
5. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature.* 2000;406(6769):747-752.
6. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:10869-10874.
7. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100:10393-10398.
8. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2005;11:5678-5685.
9. Dominici L, Mittendorf E, Wang X, Liu J, Kuerer H, Hunt K, et al. Implications of constructed biologic subtype and its relationship to locoregional recurrence following mastectomy. *Breast Cancer Res.* 2012;14(3):R82.
10. Millar EK, Graham PH, O'Toole SA, McNeil CM, Browne L, Morey AL, et al. Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. *J Clin Oncol.* 2009;27:4701-4708.
11. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS, Niemierko A, Abi Raad RF, Boon WL, et al. Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol.* 2008;26:2373-2378.
12. Voduc KD, Cheang MC, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen TO, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol.* 2010;28:1684-1691.
13. Schmoor C, Sauerbrei W, Bastert G, Schumacher M. Role of isolated loco-regional recurrence in breast cancer: Results of four prospective studies. *J Clin Oncol.* 2000;18(8):1696-1708.
14. Clemons M, Danson S, Hamilton T, Goss P. Loco regionally recurrent breast cancer: Incidence, risk factor and survival. *Cancer Treat Rev.* 2001;27:67-82.
15. Clemons M, Hamilton T, Goss P. Does treatment at the time of locoregional failure of breast cancer alter prognosis? *Cancer Treat Rev.* 2001;27:83-97.
16. Elder E, Kennedy C, Gluch L, Carmalt H, Janu N, Joseph M, et al. Patterns of breast cancer relapse. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32:922-927.
17. Spinetti D, Betancourt L, Martínez P, Romero G, Díaz F, Sánchez R, et al. Cáncer de mama. Recurrencia locales y regionales múltiples. *Rev Venez Oncol.* 2009;21(4):225-228.
18. Haffty BG, Fischer D, Beinfeld M, McKhann C. Prognosis following local recurrence in the conservatively treated breast cancer patient. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(2):293-298.
19. Schwaibold F1, Fowble BL, Solin LJ, Schultz DJ, Goodman RL. The results of radiation therapy for isolated local regional recurrence after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(2):299-310.
20. Halverson KJ, Perez CA, Kuske RR, Garcia DM, Simpson JR, Fineberg B. Survival following locoregional recurrence of breast cancer: Univariate and multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23(2):285-291.
21. Abner AL, Recht A, Eberlein T, Come S, Shulman L, Hayes D, et al. Prognosis following salvage mastectomy for recurrence in the breast after conservative surgery and radiation therapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 1993;11(1):44-48.
22. Uribe J, Márquez M, Hernández C, Rodríguez J, Menolascino F, et al. Márgenes libres en cáncer de mama. Factores que inciden en su obtención. XI Congreso Venezolano de Mastología. Barquisimeto, 2011.

CÁNCER LOBULILLAR INVASIVO DE LA MAMA EXPERIENCIA EN EL SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO IVSS

JOSEPMILLY PEÑA, JOSÉ MUÑOZ, LEIDER CAMPOS, TATIANA FANDIÑO, YANIRA VUOLO, ÁLVARO GÓMEZ, JUAN C RODRÍGUEZ, YASMÍN VELÁSQUEZ

SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO DEL IVSS, CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: Presentar incidencia, estadios y manejo del carcinoma lobulillar de mama en un servicio oncológico. **MÉTODO:** Se revisaron en forma retrospectiva, 253 historias médicas con diagnóstico de cáncer lobulillar de mama, tratadas en el Departamento de Patología Mamaria, en el período comprendido entre enero 1990 diciembre 2010. **RESULTADOS:** El carcinoma lobulillar representó el 8,43 % de todos los casos evaluados. La mediana de edad fue de 51 años. El 85,4 % no tuvo antecedentes familiares de cáncer de mama, 72,7 % fueron posmenopáusicas, 39,9 % se ubicó en el cuadrante supero externo de la mama. Siendo la mastectomía radical modificada tipo Madden (49,8 %) la intervención quirúrgica más frecuente, seguida de la mastectomía parcial oncológica más disección axilar en 28,8 %. El 36,75 % de los pacientes se presentaron en estadios II y III, de los cuales 22,9 % y 20,9 % fueron IIA y IIIA respectivamente. La multicentricidad, multifocalidad y bilateralidad estuvo en 9,1 % 14,6 % 9,5 % respectivamente. El 69,6 % fueron receptores positivos. Doce pacientes de toda la muestra examinada tuvieron recurrencia local (4,7 %). Dos de estos pacientes presentaron multifocalidad. El intervalo libre de enfermedad y la sobrevida promedio de los pacientes estudiados fue de 50,22 y 58 meses respectivamente. **CONCLUSIÓN:** En nuestra serie el cáncer lobulillar infiltrante es el segundo en frecuencia, a pesar de su patrón de infiltración y expresión radiológica, el tratamiento multidisciplinario debe ser el mismo que en un carcinoma ductal.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, lobular, cirugía, conservadora.

SUMMARY

OBJECTIVE: To present incidence, stage and the management of the breast lobular carcinoma in an oncological service. **METHOD:** We reviewed in retrospective form, 253 medical stories with lobular breast cancer diagnosis, treated in the department of breast pathology, in the period from January 1990-December 2010. **RESULTS:** The lobular carcinoma represented the 8.43 % of all evaluated cases. The median age was 51 years old. The 85.4 % did not have a family history of breast cancer, 72.7 % were in postmenopausal status, and 39.9 % was located in the superior quadrant external of the breast. The radical mastectomy modified type Madden (49.8 %) were the most frequent surgery, followed by the partial mastectomy oncological surgery with axillary dissection in 28.8 % of the cases. The 36.75 % of the patients were in stage II and III which 22.9 % and 20.9 % were IIA and IIIA respectively. The multicentricity, multiplicity and the bilateralism were 9.1 % 14.6 % and 9.5 % respectively. The 69.6 % of the patients were positive receptors. Twelve patients from the entire sample examined had local recurrence (4.7%). Two of these patients presented multiple focuses. The disease free survival and the median interval survival of the patients in our study were averaged of 50.22 and 58 months respectively. **CONCLUSION:** In our series infiltrating lobular cancer is second in frequency, despite their infiltration and radiological expression pattern; multidisciplinary treatment should be the same as ductal carcinoma.

KEYWORDS: Cancer, breast, lobular, surgery, preserved.

Recibido: 23/01/2016 Revisado: 05/05/2016

Aceptado para publicación: 25/06/2016

Correspondencia: Dra. Josepmilly Peña C. Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Calle Dr. Alejandro

Calvo Lairer. El Cementerio, Caracas, Venezuela.

Tel:04166316160. E-mail: josepmillyp@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El término de carcinoma lobular infiltrante fue utilizado por Foot y Stewart en 1946, y representa del 5 % al 15 % de todos los cánceres de mama ⁽¹⁻⁴⁾, a pesar de esto, es el segundo en incidencia después del carcinoma ductal infiltrante ⁽⁵⁻⁸⁾. Se caracteriza histológicamente por invadir el estroma en forma lineal, adoptando las células neoplásicas una disposición en fila india alrededor de los acinos y ductos terminales. Esta neoplasia se ha asociado con mayor frecuencia de multifocalidad, multicentricidad ^(4,9) y bilateralidad pudiendo llegar esta última hasta un 26 % ^(4,10,11). Sus características histológicas con tendencia a la infiltración difusa, escasa reacción fibrótica, escasa clínica, el limitado valor de las exploraciones complementarias en las fases iniciales de la enfermedad muchas veces hacen difícil el diagnóstico ⁽⁴⁾ por estas y otras razones el tratamiento preconizado hasta hace 10 años solía ser más agresivo, contraindicando para algunos autores la cirugía conservadora. Sin embargo, se ha demostrado que el tratamiento quirúrgico conservador más la radioterapia empleando los mismos criterios que en el carcinoma ductal, se obtienen los mismos resultados en cuanto a sobrevida y recidiva.

MÉTODO

Se revisaron en forma retrospectiva, 273 historias médicas con diagnóstico de cáncer lobulillar de mama, tratadas en el Departamento de Patología Mamaria, en el período comprendido entre enero 1990 y diciembre 2010; de las cuales se excluyeron 20 pacientes por no iniciar, asistir únicamente a la primera consulta o no continuar el tratamiento en el hospital. De las 253 pacientes

con diagnóstico de adenocarcinoma lobulillar infiltrante (CLI), se utilizó la clasificación de TNM de la AJCC del 2010 ⁽¹²⁾, (se reacomodaron los estadios retrospectivamente). Los receptores estrogénicos fueron tomados como positivos por métodos cualitativos y posteriormente cuantitativos en vista de la evolución a través de los años del procesamiento de los mismos por inmunohistoquímica. La terapia conservadora de la mama consistió en la mastectomía parcial oncológica, disección axilar de los niveles I y II, seguidos de radioterapia a la mama con un *boost* al área del tumor primario. El tiempo de seguimiento fue determinado tomando en cuenta la fecha de la última evaluación clínica registrada en la historia. El período libre de enfermedad fue calculado, desde la fecha del primer tratamiento hasta la última evaluación clínica o recaída de la enfermedad. El tipo de estudio realizado es descriptivo para los datos relacionados.

RESULTADOS

Un total de 253 pacientes con cáncer lobulillar de mama fueron evaluados. La edad promedio de los pacientes estudiados fue de 52,74 años (rango de 25 a 88 años). La media fue 51 años. El rango de edad más frecuente fue entre los 41 a 50 años con 76 pacientes (30 %), no se encontraron hombres con diagnóstico de carcinoma lobulillar, el 14,6 % de las pacientes tuvieron historia familiar de cáncer de mama, el 72,7 % fueron posmenopáusicas. En más de la mitad de nuestros pacientes el tumor se ubicó en la mama izquierda, siendo el cuadrante súpero externo (CSE) la localización más frecuente con 39,9 %.

Dentro de sus variantes histológicas han sido descritas: sólida, alveolar, mixta, pleomórficas, y clásica, siendo esta última la más frecuente, como lo observado en nuestra serie donde representa el 92,1 %. Los carcinomas lobulillares de la

mama se caracterizan porque en su mayoría el estado de los receptores estrógenos son positivos, como lo observado en nuestra revisión: 69,9 %. La oncoproteína Cerb2neu fue expresada solo en el 11,1 % de las pacientes, cabe destacar que un 42,7 % esta no fue reportada, recordemos que este es un estudio retrospectivo, y a pesar que incluye la última década (2000-2010), la variación en relación con la cuantificación, y el procesamiento de la misma ha mejorado directamente proporcional a la importancia de esta oncoproteína en los últimos 10 años; lo cual explicaría el alto porcentaje de ausencia en nuestro estudio. Al realizar el estadiaje clínico de los tumores de mama basados en la clasificación TNM del AJCC de 2010 ⁽¹²⁾ se encontró que el 36,75 %, de las pacientes fueron estadio II y III de los cuales 22,9 % fueron IIA, y el 20,9 % fueron IIIA. El promedio de tamaño pre y pos quirúrgico fue de 40,65 cm y 31,8 cm respectivamente con un rango que varió de 0 mm a 110 mm para el posterior a cirugía.

La intervención quirúrgica más frecuente fue la mastectomía radical modificada tipo Madden que se realizó en 49,8 % de las pacientes seguida de la mastectomía parcial oncológica más disección axilar 28,8 %. Se ha de notar que de los 32,8 % pacientes a quienes se les practicó inicialmente mastectomías parciales oncológicas 5,5 % tuvieron márgenes positivos, por lo que se les realizó mastectomía total al 2,4 %, ampliación de márgenes 2 %, al 1,2 % se le realizó mastectomía radical modificada tipo Madden esta paciente le habían practicado una mastectomía parcial oncológica en otro centro; otra paciente que se le había practicado una mastectomía radical modificada tenía margen profundo que fue reportado como positivo y recibió radioterapia y la última paciente no fue operada porque era un estadio IV y se realizó una mastectomía parcial oncológica para control local. Solo 3,6 % pacientes se le practicó una linfadenectomía selectiva de ganglio centinela,

(el protocolo en nuestro hospital se inicia en el año 2001); los procedimientos parecieran pocos al comparar con la cantidad de pacientes que resultaron ser un estadio I (16,2 %) y un estadio IIA (PT2N0M0) (16,2 %) en la clasificación posoperatoria, de los cuales 14,2 % estadio I y 14,2 % IIA representando un 28,4 % de pacientes que se les realizó la disección axilar siendo pacientes N0; probablemente por el patrón de infiltración difusa, generalmente sin expresión radiológica, los falsos positivos en la palpación axilar, y la revisión retrospectiva desde hace 20 años hayan influido en estos resultados. Se realizó la disección axilar a 217 pacientes, siendo el promedio de ganglios disecados de 12,01 con un rango que varió de 0 a 40 ganglios, el promedio de ganglios positivos fue de 2,44, sin dejar de mencionar que el 5,5 % de los pacientes no se les realizó cirugía (bien sea por ser estadio IV, porque no regresaron a su control o por progresión de enfermedad). Otras de las características estudiadas en el carcinoma lobulillar de la mama es la multicentricidad, multifocalidad y bilateralidad esta se evidencia en nuestra serie en un 9,1 % 14,6 % y 9,5 % pacientes respectivamente.

Las pacientes recibieron tratamiento con quimioterapia primaria y/o adyuvante según el estadio de la enfermedad, 52,6 % de las pacientes recibieron radioterapia posoperatoria, del 32,4 % de pacientes que fueron sometidas a mastectomía parcial oncológica el 26,9 % recibió radioterapia posoperatoria solo el 5,5 % no la recibió; el cáncer de mama localmente avanzado ocupó el primer lugar en frecuencia junto con el estadio II representando cada uno 36,75 %, sin embargo, el 10,7 % de los estadios III no recibió radioterapia posoperatoria algunas causas están reportadas como domicilio lejano, edad de la paciente, referencias a otro centro o simplemente no regresaron; de la misma manera observamos la evolución de los esquemas de quimioterapia que incluyeron ciclofosfamida, metrotexate,

fluoracilo, adriamicina, taxano, hasta la utilización de anticuerpos monoclonales; el 20,6 % y el 64 % de las pacientes recibieron quimioterapia pre y posoperatoria respectivamente, con esto nos damos cuenta como los estadios III aumentaron de un 23,3 % a un 36,75 % en el estadiaje posquirúrgico, a expensas del número de ganglios positivos. El 61,7 % de las pacientes recibieron tratamiento hormonal. El tipo de hormonoterapia aplicada en el 52,2 % de los pacientes fue el tamoxifen solo o con tratamiento secuencial con exemestane, letrozol, 52,96 % pacientes de los 69,6 % con receptores estrógenos positivos recibieron tratamiento con hormonoterapia.

Doce pacientes de toda la muestra examinada tuvieron recurrencia local (4,7 %). Ninguno de estos pacientes tuvo márgenes positivos ni fueron multicéntricos; dos pacientes presentaron multifocalidad una de ellas a los 16 meses después le es diagnosticado un cáncer intraductal en la mama contralateral; 9 pacientes tuvieron recurrencia local a la mama (de estas 4 lo hicieron en un cuadrante diferente al tumor inicial); 3 recurrencias a la pared, 8 de esas pacientes con recurrencia local se les practicó una mastectomía total, dos de ellas con reconstrucción inmediata, el resto recibió radioterapia y/o quimioterapia; 3 pacientes de las que tuvieron recurrencia presentaron metástasis óseas. La incidencia de metástasis a distancia fue de 28,9 % (73 pacientes), de estas el 22,5 % desarrollaron metástasis en el transcurso de la enfermedad y el 6,3 % (16 pacientes) ingresaron con diagnóstico de estadio IV, solo el 16,6 % presentaron metástasis única siendo los órganos más afectados hueso y pulmón, 2,37 % presentó carcinomatosis peritoneal.

El intervalo libre de enfermedad (ILE) promedio de los pacientes estudiados fue de 50,22 meses (rango de 2 a 342 meses). La supervivencia global se cuantificó con un promedio en 58 meses (rango de 3 a 342 meses).

DISCUSIÓN

El CLI representa del 5 % al 15 % de todos los cánceres de mama, es el segundo en frecuencia después del carcinoma ductal, sus dos características distintivas son la citología y el patrón de infiltración^(12,13), dentro de sus variantes se describen: la sólida, alveolar, histiocítica, túbulo-lobular^(14,15-17), pleomórficas, células en anillo de sello y clásica, siendo esta última la más frecuente; el CLI clásico está compuesto por células pequeñas con características citológicas idénticas a la del carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS): núcleos regulares redondos y lisos y con luces intra-citoplasmáticas aisladas^(14,15), estas células infiltran en una sola hilera y con frecuencia rodean a los acinos y ductos (patrón de “blanco de tiro”). El diagnóstico de patrón clásico o puro del CLI, se realiza cuando estas dos características aparecen combinados y representa la variedad más frecuente de CL, con menos frecuencia encontramos la variedad de células en anillo de sello con morfología idéntica al tracto gastrointestinal su patrón de crecimiento infiltrativo, discontinuo de células epiteliales pequeñas y medianas, a veces con moco intracitoplasmático⁽¹⁶⁻²¹⁾, o la variedad pleomórfica donde la atipia nuclear, los nucléolos prominentes con o sin actividad mitótica son características, en estos dos últimos su comportamiento biológico tiende a ser más agresivo. En nuestra revisión observamos que el 92,1 % fue reportado como patrón clásico, tan solo el 5,5 % variedad pleomórfica. Se describe que menos del 5 % de los carcinomas invasivos pueden no clasificarse como ductal o lobular con certeza y son catalogados como tipo mixto; sin embargo, a través de la inmunohistoquímica con el anticuerpo agonista de la cadherina E, preferiblemente en combinación con CK34BE12 (cuenta de citokeratina de alto peso molecular) podemos hacer el diagnóstico, siendo el primero negativo en caso de neoplasia lobular y CLI y el

último fuertemente positivo en caso de las NL y menos positivos en el CLI, estos nos podrían ayudar a la clasificación de los carcinomas primarios de la mama ^(19,21,22).

Si bien es cierto que autores como Sastre-Garau y col., Weiss y col., y Wicks y col. ⁽²³⁻²⁵⁾, reportan que el CLI ocurre en mujeres mayores de 60 al compararlas con el cáncer ductal, con un promedio de 56 años, otros reportes no reproducen estas estadísticas, siendo la mediana de presentación en nuestro estudio de 51 años y el rango de edad más frecuente fue entre los 41 a 50 años con 76 pacientes (30 %). Esta neoplasia se ha relacionado con una mayor frecuencia de multifocalidad, multicentricidad, reflejando la capacidad de transformación que ocurre independientemente en más de un foco del epitelio mamario, simultáneo o en diferentes tiempos ⁽²⁶⁾. En nuestra serie fue de un 14,6 % (37 pacientes), 9,1 % (23 pacientes) respectivamente lo cual es comparable a los resultados obtenidos en la literatura internacional ^(23,26,27). En la serie publicada por Fisher y col. ⁽²⁸⁾ realizada en el NSABP4 observaciones concernientes a la multicentricidad en el cáncer de mama, reporta hasta un 54 %, de la misma manera muchos estudios demuestran un aumento de riesgo en el cáncer de mama contralateral, en mujeres tratadas por carcinoma lobular infiltrante, los reportes van desde 5 % 26% ^(11,23,29,30). Dixon y col. ⁽³¹⁾, reportan 103 pacientes con carcinoma lobular infiltrante, donde la incidencia de bilateralidad fue de 20 %, a diferencia de nuestra serie que representó un 9,5 % (24 pacientes).

Cuando se revisa la literatura encontramos que el tratamiento quirúrgico en pacientes con CLI es controversial debido a sus características clínicas y patológicas, hay quienes se atreven a mencionarlo como biológicamente distinto cuando se compara con un carcinoma ductal; esas características histológicas con tendencia a la infiltración difusa, la escasa reacción fibrótica, la clínica y el limitado valor de las exploraciones

complementarias en las fases iniciales de la enfermedad, son parte de los factores que dificultan el diagnóstico; de hecho se describe que el tamaño al momento del diagnóstico es mayor al compararlo con el carcinoma ductal, Yeatman y col. ⁽⁴⁾ reportan un promedio de 3,2 cm vs. 2,2 cm, en otro el 19 % era de 5 cm, en nuestra revisión el tamaño promedio posquirúrgico fue de 31,57 cm; por estas y otras razones el tratamiento preconizado hasta hace 10 años solía ser más agresivo, contraindicando para algunos autores la cirugía conservadora, quienes no apoyan esta última, coinciden que la infiltración del estroma y del tejido adiposo sin producir un tumor definido en la mayoría de los casos, puede ser la razón del alto porcentaje de márgenes positivos reportado en las diversas series que oscila en un rango de 18 % a 63 % ⁽³²⁻³⁵⁾; al quedar carga tumoral después de una lumpectomía, un ejemplo de esto lo encontramos en el estudio prospectivo iniciado en el año 1987-2005 por Jobsen y col. ⁽³⁶⁾, en Holanda donde se estudiaron los márgenes de 330 pacientes con diagnóstico de CLI, a las cuales se le realizó tratamiento preservador y el 30 % de los mismos reportó positivo (carcinoma invasivo o carcinoma *in situ* en el margen con tinta), y de esas: 33 re-escisiones presentaron carcinoma infiltrante, CDIS o ambas; no debemos olvidar que nos referimos al CLI donde la multifocalidad, multicentricidad y los factores ya anteriormente mencionados pueden desempeñar un papel crucial a la hora de decidir el tratamiento preservador. Anwar y col. ⁽³⁷⁾, recomiendan la mastectomía para enfermedad multifocal diagnosticada pre o posoperatoriamente independientemente sean márgenes libres (después de una cirugía conservadora), en nuestro estudio 5,5 % tuvieron márgenes positivos, sin embargo, hay que destacar que al 61,7 % de nuestras pacientes se les practicó una mastectomía lo que coincide con la mayoría de los reportes y de esta última solo el 0,4 % (una paciente) presentó margen positivo.

Actualmente la presencia de CLIS en los

márgenes de la lumpectomía es considerado irrelevante; algunos investigadores ^(38,39) describen que al encontrar en la pieza operatoria CLI y CLIS aumenta riesgo de eventos que tienden a ocurrir en el seguimiento y esto se traduciría en un aumento de riesgo en desarrollar un nuevo primario en la mama. En la víspera de la época actual todavía existen variedad de reportes acerca del tratamiento del CLI. Si bien es cierto, que hay autores que contraindican la cirugía preservadora convirtiendo la mastectomía en el tratamiento de elección; otros como Holland y col., Dutoir y col., Warneke y col. ^(9,10,32), reportan que no hay diferencia significativa en el porcentaje de recurrencia local entre lumpectomía y mastectomía, Anwar y col. ⁽³⁶⁾ comparan la recurrencia local entre las pacientes que se realiza una lumpectomía y las mastectomizadas, siendo mayor en el primer caso. Cabe destacar que muchas de las investigaciones incluyen estudios retrospectivos, revisiones de diversos números de paciente, y actualmente la mamografía digital, el ultrasonido mamario y la resonancia magnética, nos permite un diagnóstico preoperatorio más exacto a la hora de decidir el tipo de cirugía.

Está más que demostrado que factores como los márgenes, presencia de carcinoma *in situ*, invasión linfovascular, tamaño y el tratamiento adyuvante afectan la recurrencia local cuando hablamos de cirugía conservadora (mastectomía parcial oncológica+ radioterapia), pero cuando nos referimos a CLI la multifocalidad, multicentricidad, el patrón de infiltración difusa del tejido mamario, la alta tasa de márgenes positivos encontradas en algunas de las series va directamente proporcional a las tasas de recurrencias que varían de 3 % a 42 % ^(4,9,10,40-43). Incluso, hay autores que llegan a describir que hace más de 10 años no era política en algunos centros la re-escisión en pacientes con márgenes focales positivos ^(44,45); de la misma manera ya hay reportes que señalan la relación entre la edad y el estado del margen con respecto al control

local, señalando algunos autores como punto de cohorte 40 o 50 años, en el estudio holandés ⁽³⁶⁾ los márgenes positivos con CLIS aumentaron la tasa de recurrencias solo para las mujeres menores de 50 años.

El estado ganglionar, el tamaño del tumor, el estadio de la enfermedad, el grado, la invasión vascular, son factores predictivos para la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG) en el cáncer de mama. Pestalozzi y col. ⁽⁴⁶⁾ compararon 767 pacientes con diagnóstico de CLI vs. 8 607 pacientes con CDI tratados en diferentes estudios clínicos entre 1978 a 2002, ellos encontraron que los pacientes con CLI fueron de mayor edad, los tumores más grandes, mejor diferenciados, receptores estrogénicos positivos y la mastectomía fue la intervención quirúrgica más frecuente; lo más interesante de este estudio fue que la SLI y la SG cambió a medida que aumentaba el tiempo de seguimiento; ambas fueron mejor en el cáncer lobulillar, cuando se comparó con el CDI durante los primeros 6 a 10 años, pero después de los 10 años la sobrevida fue mejor en el CDI.

Una de características interesantes del CLI es el patrón de diseminación metastásica con preferencia a las vísceras y al peritoneo, baja incidencia al pulmón y pleura y mayor incidencia al hueso, al tracto gastrointestinal o/ y ginecológico ^(23,47), en nuestro estudio las metástasis a peritoneo representaron tan solo un 2,3 %, siendo las más frecuentes a nivel óseo. El promedio de sobrevida global de nuestra revisión fue de 58 meses.

El CLI constituye una entidad clínica distinta del cáncer de mama. El 36,7 % de nuestras pacientes fueron cánceres de mama localmente avanzados, la escasa reacción fibrótica, la clínica y el limitado valor de las exploraciones complementarias en las fases iniciales de la enfermedad; son parte de los factores que dificultan el diagnóstico de CLI; sin embargo, el tratamiento multidisciplinario debe ser el

mismo que en un carcinoma ductal. En nuestro estudio la mastectomía se realizó en más de la mitad de nuestras pacientes, como lo descrito por la mayoría de los autores, no obstante la cirugía conservadora debe realizarse en pacientes seleccionadas cumpliendo los criterios para la preservación mamaria.

Nuestra revisión tiene limitaciones, en contexto que no contamos con un registro de tumores digital, este se inició en el año 2000, algunas historias se encuentran en archivo muerto, a donde no podemos acceder, por lo que no se descarta un sub-registro.

REFERENCIAS

- Pierson K, Wilkinson EJ. Malignant neoplasia of the breast: Infiltrating carcinomas. En: Bland KI, Copeland EM, editores. *The Breast*. Filadelfia, PA:WB Saunders Co.; 1991.p.193-209.
- Miller N, McPherson K, Jones L, Vessey M. Histopathology of breast cancer in younger women in relation to use of oral contraceptives. *J Clin Path*. 1989;42(4):387-390.
- Rosen PP. The pathology of invasive breast carcinoma. En: Harris JR, Hellman S, Henderson JC, Kinne DW, editores. *Breast Diseases*. 2ª edición. Filadelfia PA: JB Lippincott; 1991.p.245-296.
- Hussien M, Lioe TF, Finnegan J, Spence RA. Surgical treatment for invasive lobular carcinoma of the breast. *The Breast*. 2003;12(1):23-35.
- Schroen AM, Wobbes T, van der Sluis RF. Infiltrating lobular carcinoma of the breast detected by screening. *Br J Surg*. 1998;85(3):390-392.
- Tavassoli FA. Infiltrating carcinoma: Common and familiar special types. En: Tavassoli FA, editor. *Pathology of the Breast*. 2ª edición. EE.UU: Appleton & Lange; 2001.p.401-480.
- Winchester DJ, Chang HR, Graves TA, Menck HR, Bland KI, Winchester DP. A comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: Presentation, treatment, and outcomes. *J Am Coll Surg*. 1998;186(4):416-422.
- Mersin H, Yildirim E, Gulben K, Berberoglu. Is invasive lobular carcinoma different from invasive ductal carcinoma? *Eur J Surg Oncol*. 2003;29(4):390-395.
- Holland PA, Shah A, Howell A, Baildam AD, Bundred NJ. Lobular carcinoma of the breast can be managed by breast conserving therapy. *Br J Surg*. 1995;82(10):1364-1366.
- Du Toit RS, Locker AP, Ellis IO, Elston CW, Nicholson RL, Robertson JFR, et al. An evaluation of differences in prognosis, recurrence patterns and receptor status between invasive lobular and other invasive carcinomas of the breast. *Eur J Surg Oncol*. 1991;17(3):251-257.
- Baker RR. Unusual lesions and their management. *Surg Clin North Am*. 1990;70(4):963-975.
- Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti A, editores. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7ª edición. Nueva York, NY: Springer-Verlag; 2010.
- Donegan WL, Perez-Mesa CM. Lobular carcinoma and indication for elective biopsy of the second breast. *Ann Surg*. 1972;176(2):178-187.
- Battifora H. Intracytoplasmic lumina in breast carcinoma: A helpful histopathologic feature. *Arch Pathol*. 1975;99(11):614-617.
- Quincy C, Raitt N, Bell J, Ellis IO. Intracytoplasmic lumina: A useful diagnostic feature of adenocarcinomas. *Histopathology*. 1991;19(1):83-87.
- Fechner ER. Histologic variants of infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Hum Pathol*. 1975;6(3):373-378.
- Martinez V, Azzopardi JG. Invasive lobular carcinoma of the breast: Incidence and variants. *Histopathology*. 1979;3(6):467-488.
- Frost AR, Terahata S, Yeh IT, Siegel RS, Overmoyer B, Silverberg SG. The significance of signet-ring cells in infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med*. 1995;119(1):64-68.
- Moinfar F. Essential of diagnostic breast pathology. Invasive lobular carcinoma. Berlin: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2007.
- Frolik D, Caduff R, Varga Z. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: Its cell kinetics, expression of oncogenes and tumour and classical infiltrating lobular carcinomas. *Histopathology*. 2001;39(5):503-513.
- Fujiwara M, Horiguchi M, Mori S, Yokoyama K, Horiguchi H, Fukazawa M, et al. Histiocytoid breast carcinoma: Solid variant of invasive lobular carcinoma with increased expression of both E-cadherin and CD 44 epithelial variant. *Pathol Int*. 2005;55(6):353-459.

22. Fisher ER, Gregorio RM, Redmond C, Fisher B. Tubule-lobular invasive breast cancer: A variant of lobular invasive carcinoma. *Hum Pathol.* 1977;8(6):679-683.
23. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, Vincent-Salomon A, Beuzeboc P, Dorval T, et al. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer.* 1996;77(1):113-120.
24. Weiss ML, Fowble BL, Solin J, Tien Yeh I, Schultz DJ. Outcome of conservative therapy for invasive breast cancer by histologic subtype. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23(5):941-947.
25. Wicks K, Fisher CJ, Sentiman IS. Breast cancer history and age. *J Pathol.* 1992;167:139A.
26. Lesser ML, Rosen PP, Kinne DW. Multicentricity and bilaterally in invasive breast carcinoma. *Surgery.* 1982;91(2):234-240.
27. Di Costanzo D, Rosen PP, Gareen I, Franklin S, Lesser M. Prognosis in infiltrating lobular carcinoma. An analysis of "classical" and variant tumours. *Am J Surg Pathol.* 1990;14(1):12-23.
28. Fisher ER, Gregorio R, Redmond C, Vellios F, Sommers SC, Fisher B. Pathologic findings from the national surgical adjuvant breast project (protocol 4): Observations concerning the multicentricity of mammary cancer. *Cancer.* 1975;35(1):247-325.
29. Holland PA, Shah A, Howell A, Baildam AD, Bundred NJ. Lobular carcinoma of the breast can be managed by breast conserving therapy. *Br J Surg.* 1995;82(10):1364-1366.
30. Baker RR. Unusual lesions and their management. *Surg Clin North Am.* 1990;70(4):963-975.
31. Dixon JM, Anderson TJ, Page DL, Lee D, Duffy SW, Stewart HJ. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: An evaluation of the incidence and consequence of bilateral disease. *Br J Surg.* 1983;70(9):513-516.
32. Warneke J, Berger R, Johnson C, Stea D, Villar H. Lumpectomy and radiation treatment for invasive lobular carcinoma of the breast. *Am J Surg.* 1996;172(5):496-500.
33. Moore MM, Borossa G, Imbrie JZ, Fechner RE, Harvey JA, Slingluff CL Jr, et al. Association of infiltrating lobular carcinoma with positive surgical margins after breast-conservative therapy. *Ann Surg.* 2000;231(6):877-882.
34. Salvadori B, Biganzoli E, Veronesi P, Saccozzi R, Rilke F. Conservative surgery for infiltrating lobular breast carcinoma. *Br J Surg.* 1997;84(1):106-109.
35. Rakha EA, El-Sayed ME, Powe DG, Green AR, Habashy H, Grainge MJ, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: Response to hormonal therapy and outcomes. *Eur J Cancer.* 2008;44(1):73-83.
36. Jobsen J, Riemersma S, Van der Palen J, Ong F, Jonkman A, Struikmans H. The impact of margin status in breast-conserving therapy for lobular carcinoma is age related. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(2):176-181.
37. Anwar I, Down S, Rizvi S, Farooq N, Burge A, Morgan A, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast: Should this be regarded as a chronic disease? *Int J Surg.* 2010;8(5):346-352.
38. Pereira H, Pinder SE, Sibbering DM, Galea MH, Elston CW, Blamey RW, et al. Pathological prognostic factors in breast cancer. IV: Should you be a type or a grader? A comparative study of two histological prognostic features in operable breast carcinoma. *Histopathology.* 1995;27(3):219-226.
39. Sasson AR, Fowble B, Hanlon AL, Torosian MH, Freedman G, Boraas M, et al. Lobular carcinoma in situ increases the risk of local recurrence in selected patients with stages I and II breast carcinoma treated with breast conservative surgery and radiation. *Cancer.* 2001;91(10):1862-1869.
40. Mate TP, Carter D, Fischer DB, Hartman PV, McKhann C, Merino M, et al. A clinical and histopathologic analysis of the results of conservation surgery and radiation therapy in stage I and II breast cancer. *Cancer.* 1986;58(9):1995-2002.
41. Kurtz JM, Jacquemier J, Torhorst J, Spitalier JM, Amalric R, Hünig R, et al. Conservation therapy for breast cancers other than infiltrating duct carcinoma. *Cancer.* 1989;63(8):1630-1635.
42. Nemoto T, Patel JK, Rosner D, Dao TL, Schuh M, Penetrante R. Factors affecting recurrence in lumpectomy without irradiation for breast cancer. *Cancer.* 1991;67(8):2079-2082.
43. Silverstein MJ, Lewinsky BS, Waisman JR, Gierson ED, Colburn WJ, Senofsky GM, et al. Infiltrating lobular carcinoma: Is it different from infiltrating duct carcinoma? *Cancer.* 1994;73(6):1673-1677.
44. Jobsen JJ, van der Palen J, Ong F, Meerwaldt JH. The value of a positive margin for invasive carcinoma in breast conservative treatment in relation to local recurrence is limited to young women only. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(3):724-731.
45. Jobsen JJ, van der Palen J, Ong F, Meerwaldt JH. Differences in outcome for positive margins in a large

-
- cohort of breast cancer patients treated with breast-conserving therapy. *Acta Oncol.* 2007;46(2):172-180.
46. Pestlozzi BC, Zahrieh D, Allon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: Combined results of 15 International Breast Cancer Study Group Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(18):3006-3014.
47. Borst MJ, Ingold JA. Metastatic patterns of invasive lobular versus invasive ductal carcinoma of the breast. *Surgery.* 1993;114(4):637-642.

CARCINOMA PRIMARIO DE TROMPA DE FALOPIO. EXPERIENCIA EN EL SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO IVSS

FRANCO CALDERARO DI R, MORAIMA MÁRQUEZ, JUAN LOBO, JEANNY JURADO

SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO DEL INSTITUTO VENEZOLANO DE LOS SEGUROS SOCIALES, CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

El carcinoma de trompa de Falopio es una patología infrecuente, estimada entre el 0,1 % y el 1,8 %, que se presenta entre la quinta y la sexta década de la vida. **OBJETIVO:** Conocer la incidencia del carcinoma de trompa de Falopio por edad, clínica, diagnóstico, estadificación, tratamiento, evolución y sobrevida. **MÉTODO:** Se realizó un estudio retrospectivo de una serie de casos, de pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología Oncológica, en la década 2004-2014. **RESULTADOS:** Se diagnosticaron 4 casos de cáncer primario de trompa de Falopio. El promedio de edad fue de 53 años, con un rango entre 47 a 60 años. Ninguna tuvo diagnóstico pre quirúrgico, el tipo histológico predominante fue adenocarcinoma seroso papilar, al igual que el estadio III y la diseminación retroperitoneal. Solo al 50 % de las pacientes, se les realizó inmunohistoquímica, 3 de ellas fueron manejadas como cirugía de intervalo, con quimioterapia neoadyuvante tres a cuatro ciclos. Una paciente falleció esta causa y tres se encuentran vivas con enfermedad actualmente en tratamiento con quimioterapia. **CONCLUSIÓN:** El carcinoma de trompa de Falopio, es una patología poco frecuente, recomendamos realizar estudios multicéntricos, que generen series con mayor número de pacientes, que permitan establecer protocolos propios para el manejo del carcinoma primario de trompa de Falopio.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, trompa de Falopio, inmunohistoquímica, tratamiento, pronóstico.

SUMMARY

The carcinoma of the Fallopian tube is rare pathology, estimated between 0.1 % and 1.8 %, which occurs between the fifth and sixth decades of life. **OBJECTIVE:** To determine and know the incidence of carcinoma of the Fallopian tube by age, symptoms, diagnosis, staging, treatment, evolution and survival. **METHOD:** We realized a retrospective study of case series of patients treated at the Gynecologic Oncology Service IVSS in the decade enter 2004-2014. **RESULTS:** In 4 cases of the primary fallopian tube cancer we have the diagnostic. The average age was 53 years old, ranging between 47 years to 60 years old. None of them had pre-surgical diagnosis; the more frequent histological type was the papillary serous adenocarcinoma, the stage III were predominant and the retroperitoneal dissemination also. Only in the 50 % of the patients the immunohistochemistry were performed, 3 patients of them were handled as interval surgery and chemotherapy neoadjuvant for three to four cycles. One patient died of this cause and three are alive with disease currently undergoing the chemotherapy treatment. **CONCLUSION:** The fallopian tube carcinoma, is a rare pathology, we recommend realized and performing the multicenter studies, to generating series with more patients, allowing establishing the protocols for the management of primary carcinoma of the Fallopian tube.

KEY WORDS: Cancer, Fallopian tube, immunohistochemistry, treatment, prognosis.

Recibido: 08/02/2016 Revisado: 15/03/2016

Aceptado para publicación: 20/05/2016

Correspondencia: Dr. Franco Calderaro Di R. Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS. Caracas, Venezuela.

Urb. Los Castaños calle Alejandro Calvo Lairet. El Cementerio. E-mail: francocalderarod@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El carcinoma primario de trompa de Falopio, es una patología poco frecuente dentro de las neoplasias del tracto genital femenino. Se estima entre el 0,1 % al 1,8 % ⁽¹⁾, predominando en un grupo etario entre la quinta y sexta década de la vida, con una media de edad entre 55 a 61 años ⁽²⁾. Es de considerar que la incidencia real del carcinoma primario de trompa de Falopio, se encuentre subestimado, por diagnóstico erróneo de cáncer de ovario, por compartir con este, aspectos etiológicos e histológicos ⁽³⁾.

Para diagnosticar un tumor como primario de trompa de Falopio, este debe estar confinado a la trompa, de existir afectación de ovario o endometrio, debe mostrar menor participación o una histología diferente ⁽⁴⁾, pudiendo ser suficiente en estadios iniciales, no así en estadios avanzados ⁽⁵⁾. Doran en el año 1896, sugiere a la trompa de Falopio como un sitio potencial para el desarrollo del carcinoma seroso ⁽⁶⁾.

En la actualidad investigaciones recientes, otorgan un componente precursor de la malignidad invasora, el cual culminó con el carcinoma seroso intraepitelial de trompa, denominado con sus siglas en inglés *STIC*, aspecto precursor del cual carece el carcinoma de ovario hasta el momento ⁽⁷⁾. El cáncer de trompa

fue descrito por primera vez, por Reynaud en 1847, en la Sociedad de Patología de Manchester. En 1861 Rokistansky describe la patología. Orthmann 1888 en Alemania, realiza la primera publicación, con el informe de un caso clínico ⁽⁸⁾.

En EE.UU se han reportado a través de 24 registros de población, un total de 3 479 casos diagnosticados entre 1998 y el 2004, con carcinoma primario de trompa de Falopio ⁽⁹⁾.

En Venezuela se realiza la primera comunicación en 1948 y hasta 1988 se reportaron 8 casos. Se publicó en 1991, cinco casos de una revisión realizada en el Hospital Oncológico Padre Machado, entre los años 1975 a 1988 ⁽¹⁰⁾. Calderaro y col., ⁽¹¹⁾ reportaron en 1995 un caso tratado en esta institución. Calderaro y col. ⁽¹²⁾ publican en el 2004, un caso ingresado en el Servicio de Ginecología Oncológica en el 2003. Hasta el momento en nuestro país, diferentes instituciones de múltiples estados, han publicado a propósito de un caso de esta patología, sin presentar incidencia total de sus hospitales.

El siguiente cuadro manifiesta la incidencia de carcinoma de trompa de Falopio en el HOPM, desde sus inicios.

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), otorgó en 1991 por primera vez una clasificación por estadios para el carcinoma de trompa de Falopio. A diferencia del cáncer de ovario, el cáncer de trompa presenta estadio 0 entendido como carcinoma *in situ* ⁽¹³⁾. Para el año 2012 en Roma Italia, la FIGO

Cuadro 1. Incidencia de carcinoma de trompa de Falopio.

Autor	Año	Casos	Media de edad Años	Estadio
Briceño W y col. ⁽¹⁰⁾	1975-1988	5	56	3 III/1 II/ 1 I
Calderaro y col. ⁽¹¹⁾	1993	1	56	IA
Calderaro y col. ⁽¹²⁾	2003	1	53	IIIC

establece una nueva clasificación para cáncer de ovario, que incluye carcinoma peritoneal y primario de trompa de Falopio, en el cual, no se incluye el estadio 0 de trompa ⁽¹⁴⁾.

El objetivo de esta investigación, es realizar una revisión de la incidencia del carcinoma de trompa de Falopio, por: edad, clínica, diagnóstico, estadificación, tratamiento, evolución de las pacientes durante los años 2004-2014, en el Servicio de Ginecología Oncológica (GO), del Servicio Oncológico Hospitalario (SOH), del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS).

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de una serie de casos, de pacientes atendidas en el GO en la década 2004- 2014, con la patología de carcinoma primario de trompa de Falopio. La búsqueda de los casos se llevó a cabo a través del registro de tumores del servicio de anatomía patológica de la institución, y revisión en la literatura que incluyó: nacional e internacional (*Cochrane, Medline, Pubmed, LILACS, Dialnet*, entre otras). Utilizando palabras clave: carcinoma primario de trompa de Falopio, incidencia, clasificación, inmunohistoquímica, tratamiento y pronóstico.

Las variables analizadas fueron: edad de la paciente en el momento del diagnóstico. Clínica (dolor, leucorrea, sangrado). Impresión diagnóstica de ingreso. Marcadores tumorales: (CA-125). Estudios de imagen utilizados: ultrasonido abdomino-pélvico, TAC. Hallazgos quirúrgicos (ascitis, lavado peritoneal, tipo de cirugía óptima /sub óptima). Aspectos histopatológicos: tipo y grado de diferenciación, criterios de HU, localización tumoral a nivel de la trompa uterina. Diseminación tumoral (uni/bilateral, pélvica/extra pélvica o retroperitoneal). Inmunohistoquímica (IHQ).

Estadio. Tratamiento neoadyuvante/adyuvante. Estado actual de la paciente (viva, persistencia, recaída o fallecida).

Estas variables fueron recolectadas en una base de datos confeccionada según el programa estadístico SPSS versión 20.0.

RESULTADOS

Este estudio evidenció, que en la década investigada, no se presentaron casos del 2004 hasta el 2010, con una incidencia manifiesta desde el 2011 hasta el 2014. Ninguno de los diagnósticos definitivos de carcinoma primario de trompa se realizó preoperatoriamente, todos fueron tratados como cistoadenocarcinoma de ovario. La mayoría de las pacientes presentaron criterios de irresecabilidad, fueron a quimioterapia neoadyuvante tres a cuatro ciclos, posterior reevaluación y cirugía (cirugía de intervalo). Con resultado en biopsia definitiva de carcinoma de trompa de Falopio. Solo dos de las cuatro pacientes, se realizaron IHQ (Cuadro 2).

El grupo etario afectado, predominó en la década de los 50 con un rango de edad entre 47 y 60 años. Con la media de edad de 53,2 años.

En cuanto al motivo de consulta predominaron en el mismo porcentaje en el dolor pélvico y aumento de volumen abdominal 50 % - 50 %

El valor del marcador tumoral CA-125 predominó en el 75 % en concentraciones mayores a su límite superior de 35 UI/mL. Cabe acotar que se solicitaron otros marcadores entre ellos, CEA y el CA 19-9 los cuales se presentaron dentro de sus valores normales.

Dentro de los estudios de imagen utilizados para diagnóstico y extensión, fueron ultrasonido y tomografía de abdomen y pelvis, predominando la TAC con el 75 %.

La localización del tumor en las trompas de Falopio, se presentó de forma bilateral en el 75 % de los casos.

Cuadro 2. Incidencia de carcinoma de trompa de Falopio.

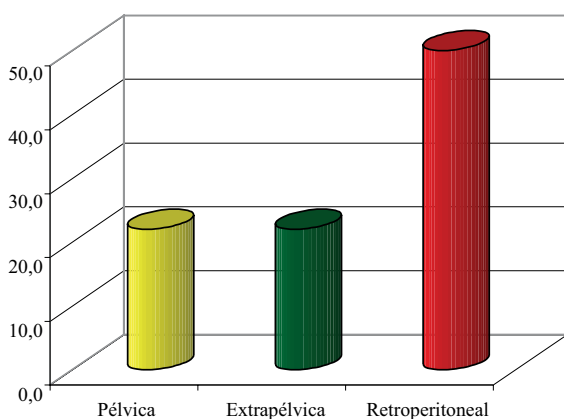
Año	Edad	Dx de ingreso	Tratamiento	Dx Definitivo	Estadio	IHQ	Edo Actual
2011	60 años	Ca de ovario irresecable	Cirugía de Intervalo	Ca de trompa. Cel. claras	IIIc	No se realizó	Falleció 2012
2012	47 años	Ca de ovario	Quimioterapia (2 líneas) + cirugía	Ca de trompa. Seroso papilar 2014	IIIc	Cit AE 1, AE 7 y RE 80 %, RP -	Viva con enf
2013	53 años	Ca de ovario	Cirugía de Intervalo	Ca de trompa. Endometrioide	IIIc	No se realizó	Viva con enf
2013	53 años	Ca de ovario	Cirugía	Ca de trompa. Seroso papilar	IIC	CK 7 +, RE + RP +	Viva con enf

El principal sitio anatómico involucrado en la diseminación de la patología fue a ganglios retroperitoneales pre-aórticos (Figura 1).

Los estadios más frecuentes en este estudio, fueron el III, seguido del estadio II, antigua clasificación FIGO para trompa de Falopio.

El tipo histológico más reportado fue el seroso papilar seguido en igual orden de presentación, por el endometrioide y el de células claras

Cabe destacar, que tres de las pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante, tres a cuatro ciclos y posterior cirugía y luego quimioterapia adyuvante. Todas las pacientes, recibieron quimioterapia posoperatoria.

**Figura 1.**

DISCUSIÓN

El carcinoma primario de trompa de Falopio, es una neoplasia de muy baja incidencia, dentro de los carcinomas del tracto genital femenino, en la mayoría de los casos no supera el 2 %⁽¹⁵⁾. El origen de esta neoplasia maligna, en los últimos años ha generado controversia en relación al mismo origen del carcinoma de ovario y al carcinoma seroso pélvico y peritoneal, considerando al carcinoma de trompa como precursor de estos tres últimos⁽¹⁶⁾. Existen factores de riesgo asociados a esta patología como lo son: nuliparidad, procesos inflamatorios persistentes, entre los más

destacados, se encuentra asociación la mutación o no de BRCA 1 o 2 ⁽¹⁷⁾. Se realizó un estudio Canadiense, de 103 mujeres con cáncer de trompa de Falopio de las cuales 48 presentaron mutación BRCA 1, 12 presentaron mutación BRCA 2 y 43 sin mutación BRCA identificada. Los resultados encontrados fueron: asociación de la paridad con un menor riesgo de cáncer de trompa en aquellas pacientes que no presentaron mutación BRCA. El uso de anticonceptivos orales superior a un año, redujo el riesgo de cáncer de trompa de Falopio en pacientes portadoras de mutación BRCA 1, no así, para las no portadoras de mutación y para las BRCA 2. La terapia de remplazo hormonal presentó una asociación de mayor riesgo de carcinoma de trompa de Falopio en todas las pacientes, es decir portadoras o no portadoras de mutación BRCA ⁽¹⁸⁾.

Se podría establecer entonces que al igual que en el cáncer de ovario, estas pacientes deberían de tener estudio genético, con las mismas consideraciones que guarda el carcinoma de ovario ⁽¹⁹⁾.

La media de edad encontrada en esta investigación, se presentó con 53 años, con un rango de edad entre 47 y 60 años. Tal como se establece en las diferentes series investigadas, predomina en pacientes mayores de 50 años, afectando como tal a mujeres entre la quinta y sexta década de la vida ⁽²⁰⁾; sin embargo, existen publicaciones a propósito de un caso de carcinoma de trompa de Falopio en mujeres menores de 40 años ⁽²¹⁾.

El total de los casos sostuvo una impresión diagnóstica de ingreso de carcinoma de ovario, esto es compatible con lo encontrado en la literatura, donde se revela que en esta patología rara vez se realiza el diagnóstico previo a la cirugía ⁽²²⁾. Los motivos de consulta predominantes fueron dolor pélvico y aumento de volumen abdominal. Es conocido que la clínica del carcinoma de trompa es inespecífica; sin embargo, se describe la triada de Latzko,

caracterizada por: *hidrops tubae profluens*, dolor pélvico y masa pélvica, que está presente solo en el 15 % de las pacientes ⁽²³⁾. La búsqueda de este diagnóstico, a través de la citología e inclusive el legrado endometrial, se debe tener presente, sobre todo en pacientes posmenopáusicas cuando se observa sangrado uterino, con legrado negativo, así lo refiere Otsuka I y col. ⁽²⁴⁾. En nuestra investigación las citologías de cuello uterino resultaron negativas para lesión intraepitelial y malignidad y ninguna de las pacientes presentó leucorrea o sangrado uterino anormal o posmenopáusico.

La determinación de marcadores tumorales en carcinoma de trompa, por su baja incidencia no está pautado, por tanto su presencia o ausencia no son determinantes como diagnóstico, por su similitud clínica con el carcinoma de ovario ejerce un valor pronóstico y de seguimiento en tratamiento con quimioterapia, como lo establecen Lukast y col., ⁽²⁵⁾. En la mayoría de las series evaluadas se presentó, un aumento del CA-125 por arriba de su valor límite normal de 35 UI/mL, en más del 80 % de las pacientes ⁽²⁶⁾. Nuestra investigación reportó un resultado del 75 % de ellas.

El estudio de imagen utilizado con mayor frecuencia en esta investigación, fue la tomografía de abdomen y pelvis, con el 75 %, predominando sobre el ultrasonido el cual reportó el 25 %. Como estudios de extensión indicados, cabe destacar que guarda la norma establecida de RX de tórax, ultrasonido pélvico y/o abdominal, dependiendo del tamaño tumoral. La tomografía como tal, no ayuda al diagnóstico de tumoraciones en trompa de Falopio, con sospecha de malignidad, permite si, determinar sitios de extensión de la enfermedad y establecer criterios de irresecabilidad y respuesta al tratamiento neoadyuvante ⁽²⁷⁾.

La afectación bilateral de las trompas de Falopio se presentó en el 75 % de los casos. Sin embargo, es conocida que la evolución

de esta patología es insidiosa, mantiene un comportamiento biológico silente y por lo general guarda afectación unilateral de las trompas con indiferencia si es derecha o izquierda, es decir, no presenta predilección anatómica ⁽²⁸⁾. El principal sitio de diseminación encontrado fue a nivel retroperitoneal; debemos recordar que las tubas de Falopio al igual que los ovarios, tienen irrigación dual, una proviene de la arteria uterina y otra de la arteria ovárica, de la misma manera, el drenaje linfático de la trompa uterina derecha, drena en la vena cava inferior, el drenaje linfático izquierdo en la vena renal izquierda; la linfa también sostiene un drenaje a nivel pélvico, en la región pre sacra y en los ganglios iliacos comunes ⁽²⁹⁾. La estadificación del carcinoma de trompa de Falopio es quirúrgico, siguiendo el establecido por la FIGO/TNM, en la actualidad, siguiendo la nueva clasificación propuesta en el 2012. Aproximadamente 37 % se diagnostican en estadio I, en estadio II 20 %, estadio III 31 %, estadio IV 10 % ⁽³⁰⁾; en nuestra investigación predominó el estadio III con tres casos y un caso en estadio II.

La cirugía permite establecer uno de los tratamientos pautados para esta patología, donde el tipo de cirugía dependerá de la edad de la paciente, estadio, deseo de fertilidad y estado general. La cirugía estadiadora consiste en: (histerectomía total más salpingooforectomía bilateral más omentectomía más muestras de cavidad abdominal propias, más linfadenectomía más apendicetomía de ser mucinoso) ⁽³¹⁾. Cirugía citorreductora si la afección sobrepasa la trompa de Falopio o es extra pélvica, se clasifica la cirugía citorreductora como óptima R0: si existe remoción completa de la neoplasia y no queda enfermedad macroscópica. Sub-óptima R1: si queda enfermedad macroscópica menor de 2 cm. Citorreducción tipo R2: si queda enfermedad mayor de 2 cm ⁽³²⁾.

El tipo histológico predominante en esta investigación fue el seroso papilar, seguido de

endometrioides y el de células claras, tal como se encuentra en la literatura en donde el seroso papilar se presenta en más del 90 % ⁽³³⁾. Existen criterios anatomopatológicos que permitan en estadios avanzados diagnosticar el carcinoma como primario de trompa de Falopio y descartar el metastásico de trompa, estos criterios se conocen como criterios de Hu y col., que son: tumor grueso en la trompa de Falopio, compromiso histológico de la mucosa tubárica con patrón papilar, evidencia de transición entre el epitelio tubárico maligno y benigno, si la pared de la tuba está involucrada y las metástasis ováricas o endometriales deben de tener implantes o menor tumor que la trompa ⁽³⁴⁾.

La mayoría de las pacientes se continúan con quimioterapia adyuvante, el tipo de quimioterapia va a depender de la respuesta que tenga al platino, debido a que se extrapola el tratamiento del carcinoma de ovario a trompa de Falopio, por ello se pueden combinar diferentes medicamentos quimioterápicos ⁽³⁵⁾. Esta investigación pone en evidencia que los estadios avanzados, es decir, III y IV, presentan criterios de irresecabilidad y recibieron quimioterapia neoadyuvante tres ciclos, se revaluaron de acuerdo a los criterios de RECIST, realizándose cirugía de intervalo ⁽³⁶⁾.

La sobrevida global para pacientes con carcinoma de trompa de Falopio encontrada en la literatura, es del 65 % al 75 % para el estadio I, estadio II 50 % a 60 %, estadio III 10 % a 20 % y se describe para el estadio IV menos de un 10 % ⁽³⁷⁾.

El carcinoma de trompa de Falopio, es una patología poco frecuente, dentro de las neoplasias del tracto genital femenino. Su diagnóstico se considera subestimado por compartir similitud clínica patológica con cáncer de ovario. La edad estimada de aparición se encuentra entre los 50 y los 60 años aproximadamente y al igual que el cáncer de ovario presenta mutación de los genes BRCA 1 y 2, en los cuales se pueden asociar factores protectores y de riesgo. La mutación

de p53 se puede determinar en estadios iniciales de la patología. Su tratamiento es similar al de ovario.

Recomendamos realizar estudios multicéntricos, que generen series con mayor número de pacientes, que permitan establecer protocolos propios para el manejo del carcinoma primario de trompa de Falopio.

REFERENCIAS

1. Sedlis A. Primary carcinoma of the fallopian tube. *Obstet Gynecol Surv.* 1961;16:209-226.
2. Baekelandt M, Nesbakken AJ, Kristensen GB, Tropé CG, Abeler VM. Carcinoma of the fallopian tube. *Clinicopathologic study of 151 patients treated in the Norwegian Radium Hospital.* *Cancer.* 2000;89(10):2076-2084.
3. Wheeler J. Diseases of the Fallopian Tube. En: Kurman R, editor. *Bluestein's Pathology of the Female Genital Tract.* 5ª edición. Nueva York: Springer; 2001.p.548-549.
4. Wethington SL, Herzog TJ, Seshan VE, Bansal N, Schiff PB, Burke WM, et al. Improved survival for fallopian tube cancer: A comparison of clinical characteristics and outcome for primary fallopian tube and ovarian cancer. *Cancer.* 2008;113(12):3298-3306.
5. DiSaia P, Creasman W. *Oncología Ginecológica Clínica.* 5ª edición. Madrid, España: Harcourt Brace; 1999.
6. Alvarado I, Cheung A, Cadufl T. Tumors of the fallopian tube. En: Tavasoli F, Devile P, editores. *World Health Organization classification of tumours pathology & genetics tumors.* Washington, DC: IARC; 2002.p.206-208.
7. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(2):161-169.
8. Celorio JA, Calero F, Armas A. *Fundamentos de oncología ginecológica.* España: Edición Díaz Santos, SA; 1986.
9. Green TH Jr, Scully RE. Tumors of the Fallopian tube. *Clin Obstet Gynecol.* 1962;5:886-890.
10. Briceño W, Spagnuolo L, Palacios P. Adenocarcinoma de trompa de Falopio. *Rev Venez Oncol.* 1991;3(1):35-39.
11. Calderaro F, Linares C, Palacios P, Orta J. Carcinoma de las trompas de Falopio: A propósito de un caso revisión de la literatura. *Rev Venez Oncol.* 1995;7(3):107-115.
12. Calderaro F, Medina S, Delgado R, Peña J, González H. Carcinoma primario de las trompas de Falopio: A propósito de un caso. *Rev Venez Oncol.* 2004;16(2):96-102.
13. Devouassoux-Shisheboran M, Watkin E. Gynecopathology. Case 1. Tubal carcinoma. *Ann Pathol.* 2012;32(3):185-188.
14. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;124(1):1-5.
15. Riska A, Leminen A, Pukkala E. Sociodemographic determinants of incidence of primary fallopian tube carcinoma, Finland 1953-97. *Int J Cancer.* 2003;104:643-645.
16. Kurman R, Shih I. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian: A proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(3):433-443.
17. Dinis PM, Carvalho J, Baracat E, Carvalho F. Fallopian tube origin of supposed ovarian high grade serous carcinoma. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(1):73-76.
18. Vicus D, Finch A, Rosen B, Fan I, Bradley L, Cass I, et al. Risk factors for carcinoma of the fallopian in women with and without a germline BRCA mutation. *Gynecol Oncol.* 2010;118(2):155-159.
19. Stewart SL, Wike JM, Foster SL, Michaud F. The incidence of primary fallopian tube cancer in the United States. *Gynecol Oncol.* 2007;107(3):392-397.
20. Novetsky AP, Smith K, Babb SA, Jeffe DB, Hagemann AR, Thaker PH, et al. Timing of referral for genetic counseling and genetic testing in patients with ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal carcinoma. *Int J Cancer Gynecol.* 2013;23(6):1016-1021.
21. Flores ALO, García R, Vásquez S, Navarro Q, Valencia N. Carcinoma de trompa de Falopio. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Evid Med Invest Salud.* 2012;5(2):59-63.
22. Wolfson AH, Tralins KS, Greven KM, Kim RY, Corn BW, Kuettel MR, et al. Adenocarcinoma of the fallopian tube: Results of a multi-institutional retrospective analysis of 72 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40(1):71-76.

23. Berek J, Hacker N. *Oncología Ginecológica*. 5ª edición. Cáncer de trompa de Falopio. Barcelona, España: Lippincott Williams and Wilkins; 2010.
24. Otsuka I, Kameda S, Hoshi K. Early detection of ovarian and Fallopian tube cancer by examination of cytological samples from the endometrial cavity. *Br J Cancer*. 2013;109(3):603-609.
25. Hefler LA, Rosen AC, Graf AH, Lahousen M, Klein M, Leodolter S, et al. The clinical value of serum concentrations of cancer antigen 125 in patients with primary fallopian tube carcinoma: A multicenter study. *Cancer*. 2000;89(7):1555-1560.
26. Gopasett M, Stewart R, Girish G. Inguinal lymphadenopathy: As a rare presentation of carcinoma of Fallopian tube. *J Gynecol Obstet*. 2007;99(Suppl 2):S172-77.
27. Muñoz C, Lungan C, Bernal N, Garnés E, Miralles E, Cazorla A, et al. Diagnóstico por la imagen en el carcinoma de trompa de Falopio primario. 31 Congreso Nacional. Sociedad Española de Radiología Médica. Granada 25-28 de Mayo 2012. Disponible en: URL: file:///C:/Users/USUARIO/Downloads/SERAM2012_S-0206.pdf.
28. Goswanil PK, Keer-Wilson R, McCarthy K. Cancer of the fallopian tube. Disponible en: URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1576/toag.8.3.147.27249/pdf>.
29. Benedetti Panici P, Scambia G, Baiocchi G, Matonti G, Capelli A, et al. Anatomical study of para-aortic and pelvic lymph nodes in gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol*. 1992;79(4):498-502.
30. Riska A, Leminen A. Updating on primary fallopian tube carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(12):1419-1426.
31. Ayhan A, Celik H, Coskun F, Baykal C, Salman MC, Aksan G. Restaging in gynecological cancers. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2005;26(1):25-30.
32. Vergote I, van Gorp T, Amant F, Leunen K, Neven P, Berteloot P. Timing of debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18(Suppl 1):S11-19.
33. Lliapis A, Bakalianou K, Mpotsa E, Salakos N, Fotiou S, Kondi-Paffiti A. Fallopian tube malignancies: A retrospective clinical pathological study of 17 cases. *J Obstet Gynaecol*. 2008;28(1):93-95.
34. Hu CY, Taimor M, Hertig AT. Primary carcinoma of the Fallopian tube. *Am J Obstet Gynecol*. 1950;59(1):58-67.
35. Martinez-Said H, Rincon DG, Montes de Oca MM, Ruiz GC, Ponce JL, Lopez-Graniel CM. Predictive factors for irresectability in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2004;14(3):423-430.
36. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargente D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-247.
37. Wethington SL, Herzog TJ, Seshan VE, Bansal N, Schiff PB, Burke WM, et al. Improved survival for fallopian tube cancer: A comparison of clinical characteristics and outcome for primary fallopian tube and ovarian cancer. *Cancer*. 2008;113(12):3298-3306.

LEIOMIOSARCOMA DE LARINGE REPORTE DE CASO CLÍNICO

CONSUELO CHUMBIMUNI, WILFREDO PERFETTI G, EMELISA SOSA, DANIEL VERDECCHIA, JUAN SCARTON, WILFREDO PERFETTI

SERVICIO DE CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO DEL INSTITUTO ONCOLÓGICO "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO" CARABOBO, VENEZUELA

RESUMEN

El leiomioma laríngeo es un tumor extraordinariamente infrecuente, constituyen menos de 1 % de las neoplasias de la cabeza y el cuello en adultos, con menos de 50 casos descritos en la literatura mundial. Su diagnóstico es definitivo por inmunohistoquímica, con pronóstico incierto. Hasta la actualidad su tratamiento es quirúrgico. Presentamos un caso clínico de paciente femenino de 50 años, con diagnóstico de leiomioma de laringe de bajo grado, con tratamiento quirúrgico conservador y recaída a los 2 años, finalizando con laringectomía total. Revisamos la literatura y casos similares; se discuten los avances en terapia oncológica.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, leiomioma, laringe, inmunohistoquímica, cirugía.

SUMMARY

Laryngeal leiomyosarcoma is an extremely rare tumor, constituting less than 1 % of the neoplasms of the head and neck in adults, with less than 50 cases reported in the world literature. Its diagnosis is definitive by immunohistochemistry, with uncertain prognosis. Until now treatment is surgical. Here is a new case, 50 years female patient, diagnosed with leiomyosarcoma of the larynx classified how low grade, with conservative surgical treatment and relapse at 2 years, ending in total laryngectomy is presented. We review the literature study similar cases, and we discussion about the advances in cancer therapy.

KEY WORDS: Cancer, leiomyosarcoma, larynx, immunohistochemistry, surgery.

INTRODUCCIÓN

Los leiomiomas (LMS) son neo-formaciones malignas que se originan del músculo liso. Dado que estos tumores pueden originarse de la pared, tanto de grandes vasos como de los pequeños vasos, en teoría podemos

Recibido: 28/01/2016 Revisado: 13/03/2016

Aceptado para publicación: 15/05/2016

Correspondencia: Consuelo J Chumbimuni C. Instituto

Oncológico "Miguel Pérez Carreño". Bárbula, Pabellón
15 Nguanagua, Carabobo, Venezuela. E-mail:
Janethc3@hotmail.com.

hallarlos en cualquier parte del cuerpo y se estudian dentro del conjunto de todos los tumores malignos derivados del mesénquima. En cabeza y cuello son menos frecuentes, debido a que no existe proporcionalmente tanto músculo liso, aunque por este motivo, se pueden encontrar en esófago y tráquea y por supuesto, en los numerosos vasos sanguíneos de la región. Dentro de todos los sarcomas, los LMS escasamente suponen una incidencia menor del 10 % ⁽¹⁾.

Conceptualmente en cabeza y cuello, el LMS puede aparecer como tumor primario o metastásico. Dentro del territorio cabeza y cuello, en el lugar ⁽²⁾ que con mayor frecuencia aparecen casos de LMS es fundamentalmente en la mucosa oral, la mandíbula, los senos paranasales y en tejidos blandos superficiales, como el cuero cabelludo ⁽³⁾. También hay casos descritos, aunque en menor número, en mucosa nasal, en faringe y laringe ^(4,5). Los leiomiomasarcoma en laringe son muy escasos a nivel mundial, hasta la actualidad solo contamos con reportes de casos mundiales menores de 50 ⁽⁶⁾. En cáncer de laringe más del 95 % corresponden a carcinomas de células escamosas y el 5 % restante comprenden los sarcomas, adenocarcinomas, tumores neuroendocrinos, y otros.

El primer caso de LMS fue reportado por Jackson y col., ⁽⁷⁾ en 1939 y luego posteriormente fue en 1941, por Frank DL ⁽⁸⁾, y desde entonces el pilar angular como estrategia terapéutica sigue siendo la cirugía, como todo sarcoma, con resección quirúrgica con márgenes adecuados, y la extensión dependerá de la lesión y su localización, así lograr un adecuado control local. La radioterapia todavía se considera como una terapia complementaria posoperatoria según sea el caso, la quimioterapia con escasos aportes.

A continuación le presentaremos un caso clínico tratado en nuestra institución, de LMS. Se revisa la literatura haciendo hincapié en los problemas diagnósticos y las controversias terapéuticas. Nuestro objetivo principal mostrar

el comportamiento biológico de esta neoplasia maligna, de bajo grado a su consecuente recaída, habiéndole ofrecido una cirugía óptima de control local y conservadora a la paciente.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenino de 50 años de edad, hipertensa, fumadora, con antecedentes de traqueotomía a los 9 y 21 años, no precisa causa sin aportes médicos. Quien inicia enfermedad actual hace 4 años, cuando empieza a presentar odinofagia, disfagia a sólidos y disnea que progresa de grandes a pequeños esfuerzos. Ingresa a la emergencia del Hospital Central de Valencia (Ciudad Hospitalaria Enrique Tejera) en agosto de 2012, donde realizan traqueotomía, por presentar insuficiencia respiratoria aguda; además toman biopsia de tumor laríngeo, por este motivo es referida a este centro.

Ella acude por primera vez a nuestro centro, por el servicio de cabeza y cuello, el 30/8/2012 donde se evidencia traqueotomía, con discretos signos de inflamación, no se palpan adenopatías cervicales. A la laringoscopia indirecta, se observa lesión exofítica papilomatosa en supraglotis, no se precisa su origen, sin aparente compromiso de cuerda vocal. Trae consigo una tomografía axial computarizada de cuello del 15/08/2012. Reporta imagen de gran LOE que ocupa prácticamente toda la laringe, se extiende desde la epiglotis hasta el espacio supra-glótico, impresiona respetar las cuerdas vocales (Figura 1 y 2).

Con nasofibrolaringoscopia (NFL) del 15/08/12 que concluye tumor de gran tamaño en supraglotis que cubre luz laríngea casi en su totalidad, no se logra visualizar las cuerdas vocales (Figura 3).

Se solicita radiografía de tórax la cual muestra normalidad, sin evidencia de enfermedad metastásica (Figura 4).

Se recibe resultados de biopsia tumor laríngeo 12-03-918. Lesión polipoide de

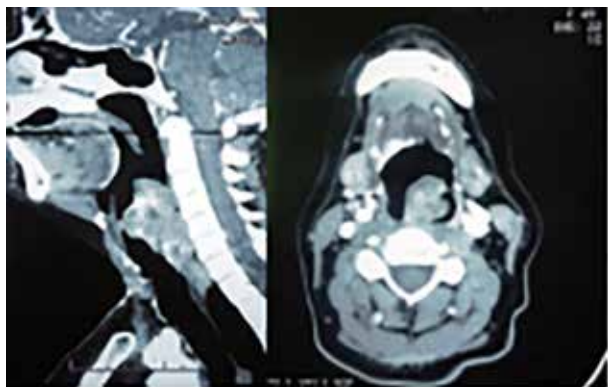


Figura 1 y 2. TAC donde se evidencia tumor en supra-glótis, siendo sus medidas de 28 mm x 32 mm x 61 mm. Las cuerdas vocales impresionan conservar su morfología y densidad normal.

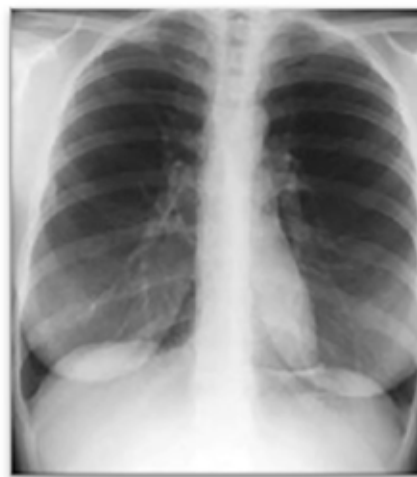


Figura 4. RX tórax normal.



Figura 3. NFL se evidencia imagen polipoide móvil, que ocupa casi la totalidad de luz laríngea.

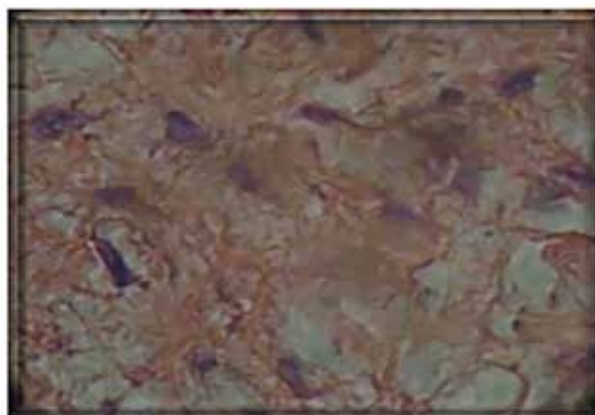


Figura 5. Biopsia.

aspecto epiteliode, sugestivo de sarcoma de bajo grado (Figura 5). Por lo cual se decide solicitar inmunohistoquímica a la biopsia obtenida. Inmunohistoquímica 929-12: hallazgos compatibles con leiomiomasarcoma epiteliode (amle positivo).

Al revisar todos los estudios de la paciente, incluyendo clínica y estudios de extensión; se decide llevar a quirófano el 7 de noviembre de 2012, donde los hallazgos fueron lesión polipoidea en repliegue aritenopiglótico derecho que ocupa cara medial del seno piriforme, de 4

cm aproximadamente. Se le realiza cervicotomía lateral más faringectomía lateral con resección de la lesión.

Biopsia definitiva 0701-12 de la cirugía fue: lesión supra-glótica derecha, sarcoma fusocelular de grado histológico intermedio. Actividad mitótica de 2 a 4 x 10 campos de alto aumento. Compatible con leiomiosarcoma epitelioides. Ligamento aritenopiglótico: sarcoma fusocelular de grado histológico intermedio, bordes laterales y profundos sin tumor.

Se decide en servicio mantener la conducta sin anexar ningún tratamiento complementario y mantenerla en vigilancia oncológica estricta, con consultas sucesivas, valoración clínica e imaginológica, se mantiene asintomática hasta el presente año cuando posterior a realización de control, se evidencia en resonancia magnética nuclear de cuello del 28/5/2014, lesión de ocupación de espacio a nivel de articulación cricoaritenoides lobulada de aproximadamente 2 cm que realza moderadamente con la administración de contraste con afección del músculo laringo-faríngeo y reducción de la luz faríngea (Figura 6). Se solicita nasofibrolaringoscopia la cual reporta: condición posterior a laringectomía supra-glótica sin evidencia de lesión, con colgajo mucoso que ocupa el tercio posterior laríngeo (Figura 7).

Se decide en el servicio llevar a quirófano a una laringoscopia directa y toma de biopsia, donde se evidencia lesión tumoral encapsulada de mucosa, bien delimitada, móvil que ocupa la luz laríngea, y se extiende a pared faríngea. Se toma biopsia y decide realizar traqueotomía. La biopsia concluye sarcoma de bajo grado.

Actualmente paciente asintomática en espera de turno quirúrgico a realizar laringectomía total, por el servicio de cabeza y cuello.



Figura 6. Lesión lobulada de 2 cm, con captación de contraste y a nivel de articulación cricoaritenoides.



Figura 7. Lesión compatible a colgajo cutáneo por antecedente quirúrgico.

DISCUSIÓN

La revisión bibliográfica en un caso infrecuente como este, nos puede resultar muy útil para orientar nuestra actitud terapéutica. El LMS se presenta en la quinta década de la vida y la forma de presentación es similar a los carcinomas escamosos de laringe ⁽⁹⁻¹³⁾.

La aparición del LMS es atípica, las causas se desconocen, porque no se ha encontrado relación entre el hábito tabáquico o la ingesta de alcohol y la aparición de este tumor. El factor pronóstico más importante, inherente al tratamiento es lograr una resección completa. El grupo con pronóstico favorable incluye tumores grado I, localización superficial y tamaño menor de 5 cm de diámetro. Con supervivencia a los 5 años de 80 % a 90 %, siempre y cuando los márgenes quirúrgicos de resección sean negativos, como lo fue también el caso presentado.

Según autores ⁽⁹⁻¹¹⁾, el pronóstico del LMS, viene correlacionado con el tamaño y actividad mitótica, pero sobre todo con la profundidad: pues mientras que las localizaciones superficiales raramente metastatizan, las profundas de partes blandas lo hacen en un 30 % de los casos. Los factores predictivos de mayor riesgo de recurrencia local fueron: positiva o incierta resección de márgenes, localización en cabeza y cuello o en partes profundas del tronco, pacientes mayores de 65 años, histopatología de histiocitoma, neurogénico o epitelioides, medida del tumor superior a 10 cm y el grado histopatológico.

Es difícil encontrar series amplias de LMS, que nos orienten sobre el pronóstico clínico, que asegure el tratamiento quirúrgico, todos los casos revisados mantienen la cirugía como principal conducta, el dilema se presenta en ser conservador o iniciar con una conducta radical, esto se debe a lo dificultoso por la anatomía laríngea de lograr un adecuado manejo de los márgenes quirúrgicos, por lo que tenemos que recurrir al estudio en conjunto de todos los sarcomas, aunque estos constituyen, como sabemos, es un grupo de enfermedades demasiado heterogéneo ⁽¹²⁾. La radioterapia como tratamiento solitario, tanto del tumor primario como de las metástasis, no ha mostrado utilidad en las pocas ocasiones que se ha utilizado. Y el tratamiento sistémico es cuestionable los resultados y se dejan para casos

inoperables y metastásicos ⁽⁴⁾.

Podemos concluir que nos encontramos ante un diagnóstico de LMS reciente y, por tanto, es un caso clínico abierto. Se trata de un tumor raro en el área cabeza y cuello. El patólogo sigue siendo el principal protagonista en el diagnóstico de los tumores, sea cual sea su origen. El área cabeza y cuello es asiento de tumores raros cuyo comportamiento es radicalmente distinto según su estirpe. El pronóstico de estos LMS, depende de la histología, de la profundidad de localización, del tamaño, así como de la posible extensión en otros lugares del cuerpo.

La cirugía sigue siendo la terapéutica inicial recomendada, hacerla funcional dependerá de la experiencia y los factores pronósticos. La cirugía radical o laringectomía total ofrece el mayor control local.

REFERENCIAS

1. Rosenberg SA, Suit HD, Baker LH, Rosen G. Bones and tissue soft sarcomas. En: DeVita, Hellman, Rosenberg, editores. 8ª edición. Cancer Principles & Practice of Oncology. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 1984.p.1741.
2. Montgomery E, Goldblum JR, Fisher C. Leiomyosarcoma of the head and neck: A clinicopathological study. Histopathology. 2002;40(6):518-525.
3. Lo Muzio L, Favia G, Farronato G, Piattelli A, Maiorano E. Primary gingival leiomyosarcoma. A clinic-pathological study of 1 case with prolonged survival. J Clin Periodontol. 2002;29(2):182-187.
4. Pérez Villa J, Muntané MJ, Del Prado Venegas M, Viladot J. Leiomioma de laringe. A propósito de un nuevo caso. Acta Otorrinolaringol Esp. 2001;52:254-257.
5. Sindwani R, Matthews TW, Thomas J, Venkatesan VM. Epithelioid leiomyosarcoma of the larynx. Head Neck. 1998;20(6):563-567.
6. Morera E, Pérez FC, Jambrina C, Razquin MJ, Pérez GMA. Laryngeal leiomyosarcoma. Acta Otorrinolaringol Esp. 2007;58(9):445-448.
7. Jackson C, Jackson CL. Sarcoma of the larynx. En:

- Jackson C, editor. Cancer of the larynx. Filadelfia: WB Saunders; 1939.p.167-168.
8. Frank DL. Leiomyosarcoma of the larynx. Arch Otolaryngol. 1941;34:493-500.
 9. Fields LP, Helwing EB. Leiomyosarcoma of the skin and subcutaneous tissue. Cancer. 1981;47:156-169.
 10. Stout AP, Hill WT. Leiomyosarcoma of the superficial soft tissue. Cancer. 1958;11:844-854.
 11. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS, et al. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy: An analysis of 225 patients. Cancer. 2003;97(10):2530-2543.
 12. Abad Royo JM, Alonso Alonso ML, Pérez Sánchez A, Chamizo García JJ, Barba Díaz L, Jiménez F, et al. Leiomyosarcoma en cabeza y cuello. Disponible en: URL:[https://www.google.co.ve/#q=O.R.L.+ARAGON%E2%80%992005%3B+8+\(1\)+15-19](https://www.google.co.ve/#q=O.R.L.+ARAGON%E2%80%992005%3B+8+(1)+15-19).
 13. Liuzzi JF, Garriga GE, Mijares BA, Brito AE, Agudo LE, Briceño M, et al. Leiomyosarcoma de laringe. Caso clínico. Rev Venez Oncol. 2004;16(3):156-163.

ROL DEL [¹⁸F] FDG-PET/CT EN SEGUIMIENTO DEL CÁNCER DE OVARIO REVISIÓN DE LITERATURA DISCUSIÓN DE CASO

CARLOS J. SANTONI, JOEL R VEAS, MARIAN OTERO

CÁTEDRA DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA Y MEDICINA NUCLEAR. UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: El PET-CT con 18F-FDG es un estudio de imágenes de cuerpo entero que evalúa el metabolismo glucídico celular. Permite distinguir tumores malignos de benignos, seleccionar los sitios de biopsia y detectar enfermedad residual posterior a tratamiento. Una de las indicaciones del PET-CT con 18F-FDG es el paciente con sospecha de recidiva, especialmente cuando otros estudios son dudosos, siendo frecuente el hallazgo de metástasis en distintos órganos que habían pasado desapercibidas en otros estudios de imagen. **CASO CLÍNICO:** Se presenta caso de carcinoma epitelial de ovario en estatus posquirúrgico que presenta persistencia de enfermedad evidenciable solo mediante estudios avanzados de imagen (PET-CT). Se realiza PET-CT con el objeto de re-estadificación después de tratamiento y correlacionar con otros estudios de seguimiento tales como ultrasonido abdomino-pélvico y CA-125. Posterior a la administración del 18 F-FDG, se adquiere imagen con reconstrucción y fusión observándose aumento de concentración de glucosa radio-marcada en región para-aórtica izquierda, íliaca común derecha e izquierda que impresionan persistencia de enfermedad ganglionar metabólicamente activa. **CONCLUSIÓN:** Diversos estudios han concluido que el PET-CT es un estudio fundamental en el manejo de la patología gineco-oncológica, destacando en el cáncer de ovario.

PALABRAS CLAVE: Adenopatía, 18fluor-2-deoxy-D-glucosa CT, carcinoma ovárico epitelial, CA-125.

SUMMARY

OBJECTIVE: The [¹⁸F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography ([¹⁸F] FDG-PET/CT) is an imaging study that evaluates whole body glucose cell metabolism. It allows distinguishing benign from malignant neoplasm, selecting biopsy site, determining neoplasm type and detecting posterior treatment in residual disease. One of the main indications of [¹⁸F] FDG-PET/CT is patients with suspected recurrence especially when other studies are equivocal, because it has a higher rate for finding metastases in different organs previously gone unnoticed in other tests. **CLINICAL CASE:** We present a case of a patient with epithelial ovarian carcinoma in post-surgical status with persistence of disease revealed only by advanced imaging studies (PET-CT). The PET-CT was performed for the purpose of after treatment restaging and correlating with other follow-up studies such as abdominopelvic ultrasound and CA-125. After administration of [¹⁸F] FDG, a reconstruction and fusion image revealed an increase of radio-labeled glucose concentration in left para-aortic region, right and left common iliac regions which appeared to be metabolically active persistence of nodal disease. **CONCLUSION:** Several studies have concluded that [¹⁸F] FDG-PET/CT is an essential test for managing gynecologic pathology, especially for ovarian cancer.

KEY WORDS: Nodule, 18fluor-2-deoxy-D-glucosa CT, epithelial ovarian carcinoma, CA-125.

Recibido: 04/02/2016 Revisado: 05/03/2016

Aceptado para publicación: 26/03/2016

Correspondencia: Dr. Carlos Santoni. Hospital Universitario de Caracas. Ciudad Universitaria. Los

Chaguaramos, Caracas, Venezuela. Tel:+586067111.

E-mail: cjsant102@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La supervivencia global del cáncer de ovario, pese a los avances terapéuticos logrados en los últimos años, no ha variado de forma significativa, porque en la mayoría de los casos la enfermedad se diagnostica en estadios avanzados por su escasa sintomatología inicial ⁽¹⁾. La aparición de recidivas es frecuente, lo que obliga a realizar un seguimiento estrecho de las pacientes, practicando determinaciones periódicas de los niveles séricos de los marcadores tumorales, sobre todo del CA125 que se encuentra elevado en el 50 %- 90 % de las mujeres con carcinoma de ovario ⁽¹⁾. Sin embargo, los marcadores tumorales no pueden distinguir entre enfermedad localizada o diseminada, por lo que es necesario completar el estudio con técnicas de imagen ⁽²⁾.

La tomografía por emisión de positrones (PET) es un método diagnóstico en el cual se aplica un radio-fármaco; el más utilizado es el 2-18fluor-2-deoxy-D-glucosa o FDG marcado con ¹⁸F ⁽³⁾. Esta técnica constituye una herramienta muy útil en la detección, estadificación y monitorización del tratamiento de los principales tumores malignos ^(4,5). La combinación de esta técnica con la tomografía computada (TC) ha logrado resolver el problema que tenía la radiología en definir el metabolismo de un órgano o tumor y el de la medicina nuclear en determinar la morfología y localización exacta de un órgano o lesión ⁽⁶⁾.

CASO CLÍNICO

Se presenta caso de paciente femenino de 56 años de edad quien consulta por distensión abdominal, refiriendo inicio de enfermedad actual durante el mes de mayo de 2010 cuando comienza a presentar distensión abdominal. Al interrogatorio, la paciente no refería ningún

antecedente médico ni quirúrgico; con respecto a los antecedentes familiares, refería padre fallecido por cáncer de tiroides, y dos primas fallecidas por cáncer de estómago e hígado respectivamente.

Al examen físico, se evidenció abdomen globoso a expensas de líquido ascítico, blando, depresible y no doloroso a la palpación. Por lo que se le indica la realización de estudios complementarios (ultrasonido abdomino-pélvico evidenciándose tumor en ovario derecho y niveles séricos de CA125 con un valor superior a 1 000 U/mL). Ante la impresión diagnóstica de carcinoma de ovario, se procedió a la realización de laparotomía exploradora con hallazgos intraoperatorios concluyentes de carcinoma epitelial de ovario bilateral estadio IIIC, razón por la cual fue sometida a cirugía citorreductora (mayo/2010) más quimioterapia adyuvante con 8 ciclos de bevacizumab y paclitaxel. Manteniendo valores séricos elevados de CA125 reinició 8 ciclos de quimioterapia con irinotecan y bevacizumab más radioterapia concurrente que culmina en diciembre de 2011.

En seguimiento se realizó ultrasonido abdominal (febrero/2012) donde se evidencia lesión ocupante de espacio (LOE) en cara superior de la vena porta. Se realiza PET-CT con el objeto de reestadificación posterior a tratamiento y rastreo de presuntas lesiones recidivantes; luego de la administración del 18 F-FDG vía endovenosa, se adquiere imagen de cuerpo entero con posterior reconstrucción y fusión, evidenciándose un aumento de la concentración de la glucosa radio-marcada con correlación en las imágenes anatómicas correspondientes a adenopatías: para-aórtica izquierda de 18 mm con SUV máxima de 8,4 (Figura 1), ílfaca común derecha de 13 mm con SUV máxima de 5,9 (Figura 2) e ílfaca común izquierda de 14 mm con SUV máxima de 6,3 (Figura 3). Impresión diagnóstica: persistencia de enfermedad ganglionar limitada a región

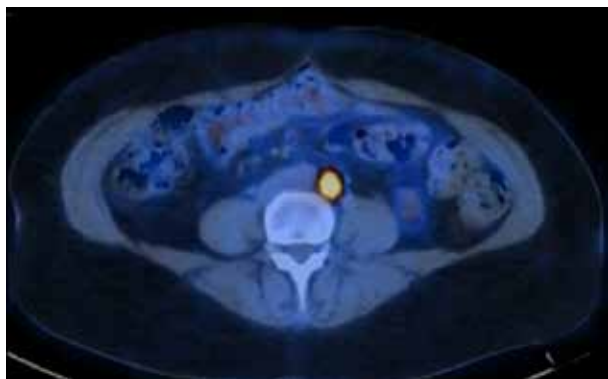


Figura 1. PET CT de abdomen con inyección intravenosa de dosis estándar de F18 FDG que demuestra persistencia intensa de FDG en las imágenes correspondientes a linfadenopatía para-aórtica de 18 cm en tamaño con SUV máximo de 8,4.

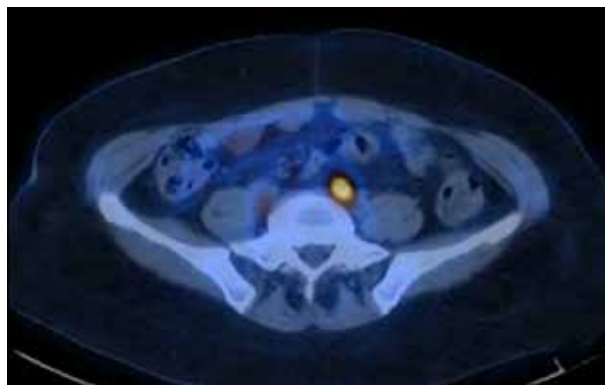


Figura 3. PET CT de pelvis con inyección intravenosa de dosis estándar de F18 FDG que demuestra persistencia de captura de FDG en las imágenes correspondientes a linfadenopatía iliaca común izquierda de 14 mm en tamaño con SUV máximo de 6,3.

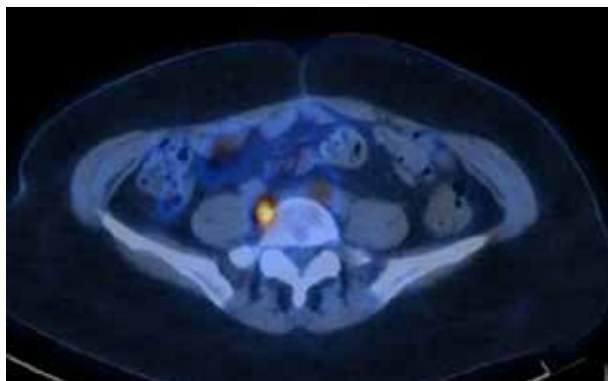


Figura 2. PET CT de abdomen con inyección intravenosa de dosis estándar de F18 FDG que demuestra persistencia de captura de FDG en las imágenes correspondientes a linfadenopatía iliaca común derecha de 13 mm en tamaño con SUV máximo de 5,9.

para-aórtica izquierda e ilíacas metabólicamente activas.

DISCUSIÓN

La PET es una de las exploraciones más avanzadas y novedosas dentro de la medicina nuclear. La principal ventaja sobre el resto de exploraciones de diagnóstico por imagen radica en la posibilidad de detectar las alteraciones del metabolismo que se producen en el desarrollo de la enfermedad y que pueden ser observadas mediante PET antes de producirse cambios morfológicos o anatómicos. Por lo tanto, permite diagnosticar lesiones sospechosas que mediante otras técnicas de imagen requerirían de un método invasivo para su diagnóstico ⁽⁷⁾.

En la literatura científica se describe una sensibilidad y una especificidad superiores al 80 % para la PET-FDG en el diagnóstico de recurrencias de carcinoma de ovario, mientras que la TAC presenta valores de sensibilidad y especificidad del 40 %-63 % y 50 %-94 %

respectivamente, presentando limitaciones tanto en la detección de enfermedad menor de 1 cm como en el diagnóstico diferencial entre recurrencia y cambios tisulares secundarios a tratamiento, careciendo de sensibilidad y especificidad necesarias para el diagnóstico precoz de las recidivas. En cuanto al CA125, este presenta una sensibilidad del 75 %-95 % y especificidad del 90 %, sin embargo, niveles normales tienen escaso valor debido a que más de la mitad de los pacientes con marcador negativo y exploración clínica negativa tienen enfermedad menor de 2 cm e incluso hasta 1/3 de los pacientes pueden tener niveles negativos con enfermedad mayor a 2 cm ⁽⁷⁾.

En las pacientes en las que los medios diagnósticos convencionales detectan lesiones susceptibles de rescate quirúrgico, la PET-FDG permite establecer con más exactitud la extensión tumoral real, modificando el manejo terapéutico hasta en la mitad de las pacientes, evitando cirugías innecesarias o añadiendo tratamientos complementarios ⁽¹⁾, tal como se evidenció en el presente caso donde, ante la elevación del marcador tumoral CA125 (por encima del valor que presentaba posterior al cumplimiento de los ciclos de quimioterapia y radioterapia indicados) y un ultrasonido abdominal con un resultado impreciso, se logró confirmar la persistencia de la enfermedad ganglionar limitada a regiones para-aórtica e ilíacas, modificando la estrategia quimioterapéutica que hasta el momento se había indicado.

La FDG-PET se presenta como una exploración diagnóstica por imagen con un alto rendimiento en el seguimiento de las pacientes con cáncer de ovario en estadios avanzados, siendo muy útil en el diagnóstico de focos tumorales pequeños pero metabólicamente activos, no detectados con otros métodos diagnósticos. Por tanto, basados en su alta sensibilidad y especificidad para seguimiento, detección de recidivas o remanentes de malignidad, medición

de respuesta al tratamiento, valoración de criterios quirúrgicos de resecabilidad tumoral determinando la presencia de extensión a estructuras vasculares, neurológicas, linfáticas o metástasis a distancia, se confirma la eficacia y versatilidad actual del PET-CT como método diagnóstico, para estadificación, pronóstico y seguimiento en pacientes oncológicos y de vital importancia en el cáncer de ovario.

REFERENCIAS

1. Cuenca JI, Borrego I, Vázquez R, Gomez P, Sanz S, Fernandez R. Clinical impact of FDG-PET in patients with suspected recurrent ovarian cancer. *Rev Esp Med Nucl*. 2008;27(6):411-417.
2. Sironi S, Messa C, Mangili G, Zangheri B, Aletti G, Garavaglia E, et al. Integrated FDG PET/CT in patients with persistent ovarian cancer: Correlation with histologic findings. *Radiology*. 2004;233(2):433-440.
3. Zimny M, Siggelkow W, Schröder W, Nowak B, Biemann S, Rath W, et al. 2-[Fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the diagnosis of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2001;83(2):310-315.
4. Kole A, Nieweg O, Pruim J, Hoekstra H, Koops HS, Roodenburg J, et al. Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. *Cancer*. 1998;82(6):1160-1116.
5. Borrego Dorado I, Gómez Camarero P, Ruiz Franco-Baux J, Vázquez Albertino R. Evaluation of efficacy and clinical impact of FDG-PET in patients with suspicion of recurrent colorectal cancer. *Rev Esp Med Nucl*. 2004;23(5):313-323.
6. Al-Sugair A, Coleman RE. Applications of PET in lung cancer. *Semin Nucl Med*. 1998;28(4):303-319.
7. García Velloso MJ, Boán García JF, Villar Luque LM, Aramendía Beitia JM, López García G, Richter Echeverría JA. F-18-FDG positron emission tomography in the diagnosis of ovarian recurrence. Comparison with CT scan and CA 125. *Rev Esp Med Nucl*. 2003;22(4):217-223.

TUMOR FILODES ASOCIADO A CARCINOMA. REPORTE DE DOS CASOS Y REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

RONALD CASTILLO GUZMÁN, VILMA MUÑOZ, FELIPE SALDIVIA, JOSÉ PRINCE, EDY V MORA, ALDO REIGOSA, CARLOS GADEA

SERVICIO DE PATOLOGÍA MAMARIA. INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO". VALENCIA, VENEZUELA

RESUMEN

La literatura ha reportado muy pocos casos de tumor filodes asociados a componente epitelial maligno, ductal *in situ* o lobulillar *in situ*. El carcinoma puede estar por dentro del tumor o alrededor del tejido neoplásico fibroepitelial. El componente epitelial de un tumor filodes, raramente puede transformarse en carcinoma. Los tipos de carcinoma publicados incluyen carcinoma *in situ*, y formas invasivas ductal, lobulillar, tubular y carcinoma escamoso. Es importante mencionar que este componente epitelial junto a los tumores filodes es usualmente menos agresivo que su forma única. **CASO CLÍNICO 1:** Tumor filodes asociado a carcinoma ductal *in situ*. **CASO CLÍNICO 2:** Tumor filodes asociado a carcinoma ductal infiltrante. La asociación del tumor filodes y carcinoma es muy rara. El 81 % de los casos están representados por carcinoma lobulillar *in situ*, usualmente con localización en el interior del tumor o en su adyacencia. En la literatura se han reportado un total de 33 casos. Otros subtipos de cáncer que han estado asociados al tumor filodes, son el carcinoma escamoso y el tubular. El pronóstico del carcinoma originado en un tumor filodes, es bueno por lo general. **CONCLUSIÓN:** El tumor filodes asociado a carcinoma ductal *in situ* o infiltrante es una entidad muy poco frecuente, por lo que la presentación, estudio y seguimiento de estos pacientes es imprescindible. Estos dos casos son los primeros reportados en nuestro país.

PALABRAS CLAVE: Mama, filodes, carcinoma, lobulillar, ductal.

SUMMARY

The literature has reported a few cases of the phyllodes tumor associated with malignant epithelial component, the ductal *in situ* or the lobulillar *in situ*. The carcinoma can be tucked around the tumor or the neoplastic tissue fibroepithelial. The epithelial component of phyllodes tumor, can rarely transform into carcinoma. The published rates include carcinoma *in situ* and invasive ductal forms, lobular, tubular and the squamous carcinoma. It is noteworthy that this epithelial component with the phyllodes tumors is usually less aggressive than its unique shape. **CLINICAL CASE 1:** The phyllodes tumor is associated with the ductal carcinoma *in situ*. **CLINICAL CASE 2:** The phyllodes tumor is associated with the invasive ductal carcinoma. The association of cancer and phyllodes tumor is very rare. The 81 % of the cases are represented by the lobulillar *in situ* carcinoma usually located inside the tumor or its adjacency. In the literature review we have reported a total of 33 cases. Other subtypes of cancer that have been associated with the phyllodes tumor are the squamous cell carcinoma and the tubular. The prognosis of carcinoma arising in phyllodes tumor, is usually good. **CONCLUSION:** The phyllodes tumor associated with the ductal carcinoma *in situ* or invasive is a rare entity, so the presentation, study and monitoring of these patients is essential. These two cases are the first reported in our country.

KEY WORDS: Breast, phyllodes, carcinoma, lobular, ductal.

Recibido: 18/02/2016 Revisado:12/03/2016

Aceptado para publicación:30/04/2016

Correspondencia: Dra. Vilma Muñoz. Hospital Miguel Pérez Carreño. Antigua Colonia Psiquiátrica de Bárbula,

Pabellón 15, Valencia, Estado Carabobo. Tel:+58-414-4147056. E-mail:vsmsusana@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los tumores filodes son neoplasias bifásicas, compuestas por elementos del estroma y epitelio. Estos conforman el 1 % de los tumores de mama, y 2 %-3 % de los tumores fibroepiteliales. El acompañamiento de estos tumores con neoplasias epiteliales malignas es muy raro ^(1,2). La primera denominación de este tumor fue dada por Johannes Muller en 1838 como cistosarcoma filodes, sin embargo, este término actualmente es inapropiado. Estos tumores ocurren en una edad mayor a los fibroadenomas, y menor al cáncer infiltrante de mama. La edad media es de 40-45 años. Los tumores filodes tienen un amplio rango de comportamiento biológico, desde su forma benigna, hasta variantes que pueden llegar a metastizar. Desde 1982 la OMS decide nombrar este tipo de tumor como tumor filodes, concepto que es ampliamente aceptado actualmente ^(3,4).

Tradicionalmente el tumor filodes se clasifica según los hallazgos histológicos en benigno, *borderline* y maligno, entre los parámetros que se toman en cuenta esta la actividad mitótica, la atipia celular estromal, sobrecrecimiento estromal y el borde del tumor ⁽⁵⁾.

El tumor filodes tiene un comportamiento biológico bastante amplio, en su forma menos agresiva, el comportamiento es bastante similar al de un fibroadenoma y en su forma más agresiva puede llegar a metastizar e inclusive puede desdiferenciarse histológicamente en una lesión sarcomatosa. Usualmente en el componente epitelial de estos tumores podemos encontrar hiperplasia, hiperplasia atípica o metaplasia ⁽⁶⁻⁸⁾. Los elementos del estroma son clave para diferenciar un fibroadenoma de los diferentes tipos de filodes (benigno, *borderline* o maligno). Desafortunadamente la clasificación histológica, no predice en la mayoría de los

casos, el comportamiento clínico. Sin embargo, el sobrecrecimiento estromal está asociado a recurrencia local y metástasis a distancia ⁽⁹⁾.

Se ha estudiado la expresión de marcadores biológicos, incluyendo p53, receptores hormonales, marcadores de proliferación, marcadores asociados con angiogénesis, c-kit, CD10 y receptor del factor del crecimiento epidérmico. Han sido explorados y se ha demostrado su presencia en los distintos grados del tumor, sin embargo, el valor en predecir el comportamiento y su respuesta a terapias dirigidas, como hormonales ha sido incierto ⁽¹⁰⁾.

El diagnóstico previo a la biopsia excisional o lumpectomía es poco común, porque es indistinguible de un fibroadenoma por mamografía, ecografía mamaria y resonancia magnética y es difícil diferenciarlo por punción con aguja fina y biopsia con aguja gruesa ⁽¹¹⁾.

El tratamiento del tumor filodes es la resección amplia con un margen libre de 1 cm. La mastectomía parcial es el abordaje preferido, la mastectomía total se recomienda cuando no se puede dar el margen libre con cirugía conservadora y el vaciamiento axilar no es recomendado de rutina, porque el tumor filodes raramente da metástasis a los ganglios linfáticos de la axila. Solo en casos en donde se palpen adenopatías axilares, el vaciamiento axilar está indicado ⁽¹²⁾.

El tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia no está claramente definido, y debe ser estudiado cuidadosamente para clasificar a nuestros pacientes e individualizar su tratamiento.

La literatura ha reportado muy pocos casos de tumor filodes asociado a componente epitelial maligno, ductal *in situ* o lobulillar *in situ*. El carcinoma puede estar por dentro del tumor o alrededor del tejido neoplásico fibroepitelial.

El tratamiento de estos tumores depende de las características del componente epitelial y fibroepitelial. La resección del tumor con

adecuado margen puede ser suficiente. Cuando el tumor filodes, es de gran tamaño, una mastectomía simple puede ser suficiente ⁽¹³⁾.

El componente epitelial de un tumor filodes, raramente puede transformarse en carcinoma. Los tipos de carcinoma publicados incluyen carcinoma *in situ*, y formas invasivas ductal, lobulillar, tubular y carcinoma escamoso. Es importante mencionar que este componente epitelial junto a los tumores filodes es usualmente menos agresivo que su forma única ⁽¹⁴⁾.

CASO CLÍNICO 1

Se trata de paciente femenino de 44 años de edad quien refiere inicio de enfermedad actual seis meses previos a su ingreso, presentando nódulo en mama derecha, acude a facultativo, realizan punción aspirado con aguja fina que reporta fibroadenoma, por lo que realizan biopsia excisional, con biopsia intraoperatoria que reporta tumor filodes y difieren si es de componente maligno, posteriormente es referida a nuestro centro. Menarquía 11 años. Nuligesta. Sin antecedentes familiares de cáncer de mama. Al examen físico de ingreso mamas asimétricas, cicatriz periareolar derecha sin evidencia de lesiones, no se palpan nódulos en mamas, axilas negativas, fosa supraclavicular sin adenopatías (Figura 1).

La biopsia definitiva reportó tumor filodes de 9 cm x 6 cm x 5 cm asociado a carcinoma intraductal de alto grado vs., carcinoma sarcomatoide (Figura 2 y 3).

La inmunohistoquímica reporta: carcinoma ductal *in situ*, multifocal, asociado a mastopatía fibroquística con áreas de filodes. Sin áreas de carcinoma infiltrante en el material remitido. Se realiza ecografía mamaria y en mama izquierda, unión de cuadrantes externos, 1 cm por fuera de la areola, imagen sólida, de bordes lisos, bien delimitada hipoeoica de 0,8 cm x 0,5 cm. Se realiza punción con aguja fina de la lesión en mama izquierda, células ductales sin atipias.



Figura 1. Paciente femenina con mamas asimétricas, sin nódulos palpables en mamas.

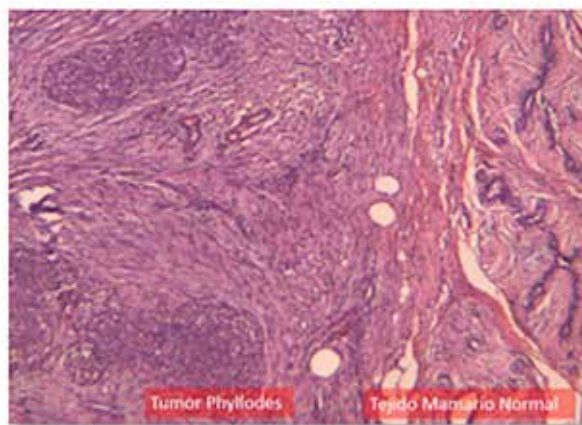


Figura 2. Histología del tumor filodes, mostrando componente epitelial normal.

Se solicitó tomografía de tórax y se observa pequeño granuloma calcificado de apariencia residual en el segmento anterior del lóbulo superior derecho. Se realizó una mastectomía total preservadora de piel en mama derecha, y adenomastectomía reductora de riesgo en la mama izquierda, con reconstrucción inmediata

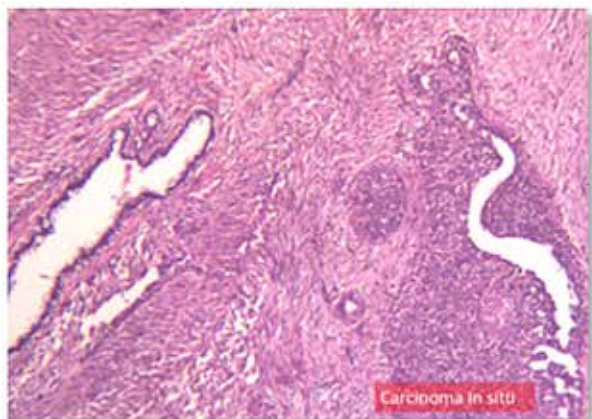


Figura 3. Histología del tumor filodes y se muestra el componente epitelial maligno.

con colgajo del músculo dorsal ancho en región mamaria derecha y se coloca de prótesis mamaria bilateral (Figura 4).

La biopsia definitiva reporta hiperplasia ductal en ambas mamas, sin evidencia de malignidad.

CASO CLÍNICO 2

Se trata de paciente femenina de 48 años de edad, quien refiere masa palpable en mama derecha desde hace 4 años, que aumenta de tamaño progresivamente, por lo que acude a facultativo, y es evaluada. Al examen físico presenta gran masa que ocupa la totalidad de la mama derecha, dura, con áreas renitentes hacia cuadrantes externos midiendo en su totalidad 18 cm x 14 cm. En mama izquierda no se palpan nódulos. Se realiza mamografía y se observa en mama derecha aumento difuso de la densidad con imágenes macronodulares de bordes definidos que ocupa el cuadrante superior externo y región centro mamario (Figura 5).

Se realiza ecografía mamaria y se observan tres imágenes redondeadas de bordes lisos en unión de cuadrantes externos de mama derecha, de 10 cm x 9 cm la de mayor tamaño. Se realiza

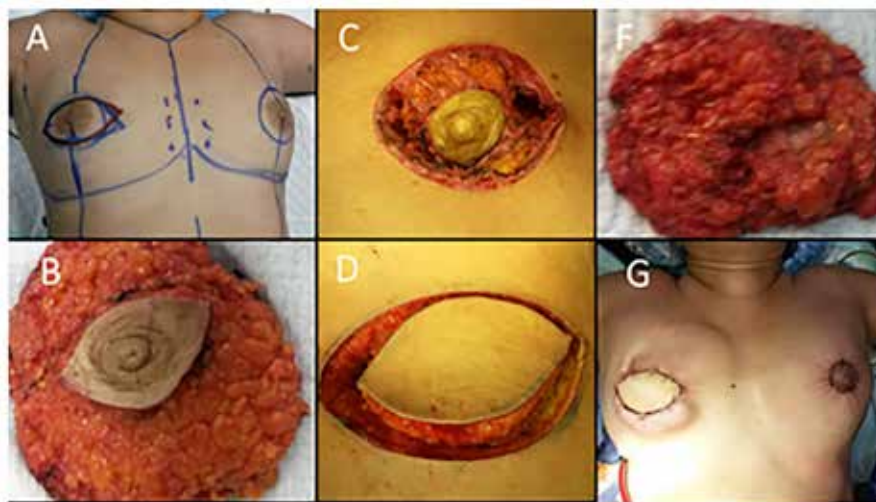


Figura 4. A. Planificación de abordajes. B. Mastectomía derecha preservadora de piel. C. Mastectomía izquierda reductora de riesgo. D. Colgajo del músculo dorsal derecho. E. Colgajo del músculo dorsal izquierdo. F. Glándula mamaria izquierda. G. Posoperatorio inmediato.

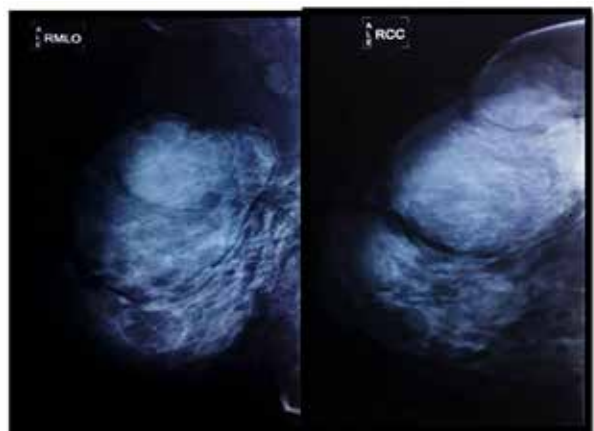


Figura 5. Mamografía. A. Proyección oblicua. B. Proyección cráneo caudal.



Figura 6. Paciente femenino del caso clínico número 2.

biopsia con aguja gruesa y reporta: tumor filodes benigno. Se planifica mastectomía simple de mama derecha, y la biopsia definitiva reporta foco de adenocarcinoma lobulillar infiltrante en tumor filodes. Tamaño tumoral 11,5 cm x 9 cm x 8,5 cm, con margen libre de neoplasia, profundo 0,3 cm. En vista de los resultados se realiza vaciamiento axilar derecho, de los niveles I-II, obteniendo 12 ganglios, sin presencia de enfermedad. Un mes después de esta cirugía es evaluada en nuestro centro. Al examen físico de ingreso, se observa ausencia de mama derecha, por antecedente quirúrgico, sin evidencia de enfermedad local y regional, axila sin adenopatías, mama izquierda sin alteraciones, fosa supraclavicular sin adenopatías (Figura 6).

Se solicita inmunohistoquímica que reporta receptor de estrógeno 60 %, receptor de progesterona 4 %, Ki67 28,75 %, Her2neu negativo. Se realizó revisión de la biopsia anterior (mastectomía), y se observa foco de adenocarcinoma ductal infiltrante dentro de tumor filodes, que no rebasa su cápsula (Figura 7).

Se realiza el diagnóstico de tumor filodes con adenocarcinoma ductal infiltrante poco

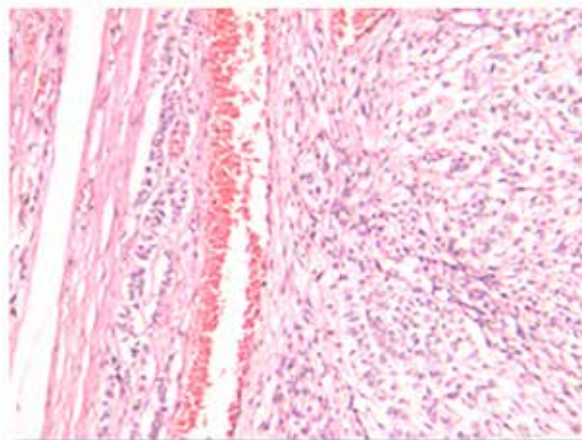


Figura 7. Foco de adenocarcinoma ductal infiltrante dentro de tumor filodes, que no rebasa su cápsula.

diferenciado, recibe tratamiento adyuvante con radioterapia externa a pared costal, 5 000 cGy con energía de fotones, y es valorada por el servicio de medicina oncológica y se indica tratamiento con acetato de goserelin y tamoxifeno por 5 años.

DISCUSIÓN

La metástasis del tumor filodes usualmente es por vía hematógena, y está presente en 13 % de los casos en tumores filodes malignos; por tanto, la disección axilar no es recomendada. La recurrencia local es común incluso en los casos benignos, y está presente en el 8 % de los casos, sin embargo, es importante mencionar que la recurrencia local es más frecuente en las formas *borderline* y maligno ⁽¹⁵⁾.

La asociación del tumor filodes y carcinoma es muy rara. El 81 % de los casos están representados por carcinoma lobulillar *in situ*, usualmente con localización en el interior del tumor o en su adyacencia. En la literatura se han reportado un total de 33 casos. Otros subtipos de cáncer que han estado asociados al tumor filodes, son el carcinoma escamoso y el tubular. El pronóstico del carcinoma originado en un tumor filodes, es bueno por lo general ⁽¹⁶⁾.

En casos sincrónicos e independientes, donde se encuentre el tumor filodes en una mama y el carcinoma en otra mama, se recomienda tratar el filodes según las características y estadio del carcinoma. Sin embargo, en el caso de que el carcinoma se encuentre en el interior del tumor filodes, en vista del buen pronóstico que tiene por lo general la lesión epitelial, el tratamiento orientado al tumor filodes es suficiente ⁽¹⁷⁾.

En el caso clínico número 1 la disección axilar derecha fue un tema controversial, en vista del gran volumen tumoral y la presencia del componente *in situ*. En nuestro caso no la realizamos por no palpar adenopatías axilares, sin embargo, se presentó la discusión del beneficio de una disección axilar o ganglio centinela.

En el caso clínico número 2, es importante mencionar que a pesar del componente epitelial infiltrante y el gran tamaño del tumor, el vaciamiento axilar de 12 ganglios, fue negativo para malignidad, lo que refuerza la teoría de la literatura revisada del buen pronóstico que

pueden tener los carcinomas asociados a tumor filodes.

Los pocos casos publicados hablan de tratar este tipo de lesiones como un tumor filodes, por lo que no recomiendan disección axilar al menos de que haya adenopatías palpables, pero es importante mencionar que los pocos casos publicados son insuficientes para plantear un protocolo.

En relación al tratamiento del tumor filodes, la cirugía generalmente es suficiente. Algunos autores han propuesto el tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia en algunos casos, la indicación y beneficios de estas no está bien clara.

La extirpación quirúrgica con un margen de 10 mm es suficiente, la mastectomía se recomienda en el caso de que no se pueda realizar una cirugía conservadora ⁽¹⁷⁾.

La extirpación del tumor en fragmentos no se recomienda, es frecuentemente realizada por su similitud con el fibroadenoma y la dificultad del diagnóstico histológico preoperatorio.

El tumor filodes asociado a carcinoma ductal *in situ* o infiltrante es una entidad muy poco frecuente, por lo que la presentación, estudio y seguimiento de estos pacientes es imprescindible. Estos dos casos son los primeros reportados en nuestro país.

REFERENCIAS

1. Sheen-Chen S, Hsu W, Eng H, Huang, Ko S. Intratumoral hemorrhage of mammary phyllodes tumor after menstrual induction: A puzzling presentation. *Tumori*. 2007;93(6):631-633.
2. Ribeiro-Silva A, Zambelli Ramalho L, Zucoto S. Phyllodes tumor with osteosarcomatous differentiation. A comparative immunohistochemical study between epithelial and mesenchymal cells. *Tumori*. 2006;92(4):340-346.
3. Chaney A, Pollack A, Mcneese M, Zagars G, Pisters P, Pollock R, et al. Primary treatment of cystosarcoma

- phyllodes of the breast. *Cancer*. 2000;89(7):1502-1511.
4. Tavassoli F, Devilee P, editores. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyons: IARC Press; 2003.
 5. Khosravi-Shahi P. Management of non metastatic phyllodes tumors of the breast: Review of the literature. *Surg Oncol*. 2011;20(4):e143-148.
 6. Isimbaldi G, Sironi M, Declich P, Galli, Assi A. A case of malignant phyllodes tumor with muscular and fatty differentiations. *Tumori*. 1992;78(5):351-352.
 7. Nomura M, Inoue Y, Fujita S, Sakao J, Hirota M, Souda S, et al. A case of noinvasive ductal carcinoma arising in malignant phyllodes tumor. *Breast Cancer*. 2006;13(1):89-94.
 8. Parfitt J, Armstrong C, O'malley F, Ross J, Tuck AB. In situ and invasive carcinoma within a phyllodes tumor associated with lymph node metastases. *World J Surg Oncol*. 2004;2:46.
 9. Kodama T, Kameyana K, Mukai M, Sugiura H, Ikada T, Okada Y. Invasive lobular carcinoma arising in phyllodes tumor of the breast. *Virchows Arch*. 2003;442(6):614-616.
 10. Fou A, Schnabel F, Hamele-Bena D, Wei X, Cheng B, El Tamer M, et al. Longterm outcomes of malignant phyllodes tumors patients: An institutional experience. *Am J Surg*. 2006;192(4):492-495.
 11. Gradishar W, Anderson B, Balassanian R, Blair S, Burstein H, Cyr A, et al. Breast cancer Version 2. 2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(4):448-475.
 12. Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R, Delledonne V, Grassi M, Rovini D, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *Cancer*. 1989;63(12):2532-2536.
 13. Auerbach L. Concomitant phyllodes tumour and homolateral breast cancer. *Lancet Oncol*. 2002;3(5):279.
 14. Parfitt J, Armstrong C, Omalley F, Ross J, Tuck A. In situ and invasive carcinoma within a phyllodes tumor associated with lymph node metastases. *World J Surg Oncol*. 2004;2:46.
 15. De rosa G, Ferrara G, Goglia P, Ghicas C, Zeppa P. In situ and microinvasive carcinoma with squamoid differentiation arising in a phyllodes tumor: Report of a case. *Tumori*. 1989;75(5):514-517.
 16. Chaney A, Pollack A, Mcneese M, Zagars G, Pisters P, Pollock R, et al. Primary treatment of cystosarcoma phyllodes of the breast. *Cancer*. 2000;89(7):1502-1511.
 17. Zurrida S, Bartoli C, Galimberti V, Squicciarini P, Delledonne V, Veronesi P, et al. Which therapy for unexpected phyllodes tumor of the breast? *Eur J Cancer*. 1992;28(2-3):664-657.

METÁSTASIS EN QUISTE BRANQUIAL DE CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES. A PROPÓSITO DE UN CASO

PEDRO LUIS MÁRQUEZ, JUAN FRANCISCO LIUZZI, CARMEN SILVA, MARÍA JOSÉ ESPINOZA, YANIRA VUOLO, LUIS ALEMÁN

SERVICIO DE CABEZA Y CUELLO, SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA. SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO IVSS

RESUMEN

OBJETIVO: Paciente masculino de 72 años de edad, con antecedente de tiroidectomía total en el año 2002 por carcinoma papilar de tiroides, que invadía la cápsula del lóbulo izquierdo de la glándula; recibió 200 mCi de ¹³¹I.

CASO CLÍNICO: En el año 2010 acudió a nuestro centro por presentar nódulo subcutáneo a nivel de cicatriz, se procedió a la resección del mismo, cuya biopsia reportó: infiltración por carcinoma papilar. Referido a medicina nuclear, indican 200 mCi de ¹³¹I en el 2011. Permaneció en control por cabeza y cuello y endocrinología, con terapia supresiva, manteniéndose con niveles de TG menores de 2 ng/mL (VR: 0-5 ng/mL). En septiembre 2010 presentó elevación de niveles de TG: 8 ng/mL, sin adenopatías palpables. Acudió nuevamente en octubre, presentando adenopatía palpable en nivel III izquierdo. Ultrasonido cervical: lesión heterogénea sólido-quística sin atenuación al paso del sonido en región latero cervical izquierda sugestiva de MT. PAAF: insatisfactoria. Llevado a mesa operatoria y se realizó resección del nódulo + corte congelado (positivo) + DCS niveles II- V izquierdo. Hallazgos intraoperatorios: 1. Tumor quístico de 3 cm nivel III izquierdo. 2. Múltiples adenopatías II-IV izquierdo. Biopsia definitiva: carcinoma papilar de tiroides metastásico, ubicado en la pared de quiste branquial, no se evidenció ganglio linfático. Inmunohistoquímica: vimentina, TTF1, citoqueratina AE1/AE3, tiroglobulina, citoqueratina 7: positiva. **CONCLUSIÓN:** La metástasis de un carcinoma papilar en un quiste branquial es una entidad poco común y hay pocos casos descritos en la literatura Venezolana.

PALABRAS CLAVE: Quiste, branquial, carcinoma papilar, tiroides, metástasis.

SUMMARY

OBJECTIVE: We presented a 72 years old male patient, with a history of total thyroidectomy in the year 2002 by thyroid papillary carcinoma, which invaded the capsule of the left lobe of the gland; He received 200 mCi of ¹³¹I.

CLINICAL CASE: In the year 2010 came to our center by subcutaneous nodule at the level of scar, resection of the same, whose biopsy reported were: Infiltration by papillary carcinoma. Referred to nuclear medicine, indicate 200 mCi of ¹³¹I in 2011. It remained in control for head and neck and endocrinology, with suppressive therapy, in keeping with TG levels less than to 2 ng/mL (VR: 0-5 ng/mL). In September 2010 presented elevated TG levels: 8 ng/mL, non-palpable adenopathy. He came back in October, presenting palpable adenopathy in level III left. Ultrasound cervical: heterogeneous lesion solid - cystic non fading to the passage of sound in region lateral cervical suggestive left of MT. FNP: unsatisfactory. Led to operating table and resection of the nodule was performed + (positive) frozen cut + DCS levels II - left V. Intraoperative findings: 1. cystic tumor 3 cm left III level. 2. Multiple adenopathy's left II-IV. Biopsy definitive: Papillary carcinoma of thyroid metastatic, located in the wall of branchial cyst, not evidenced lymph node. Immunohistochemistry: Vimentin, TTF1, cytokeratin AE1/AE3, thyroglobulin, cytokeratin 7: Positive. **CONCLUSION:** Metastasis from papillary carcinoma in a branchial cyst is a rare entity and there are few cases described in the Venezuelan literature.

KEY WORDS: Branchial, cyst, carcinoma, papillary, thyroid, metastasis.

Recibido: 12/02/2016 Revisado: 18/03/2016

Aceptado para publicación: 13/05/2016

Correspondencia: Dr. Pedro Luis Márquez Marcano.
Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Urb. Los

Castañón, Calle Alejandro Calvo Laird, PB. El Cementerio, Caracas, Venezuela. Tel: 04148513914
E-mail: pmarquez80@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El carcinoma papilar de tiroides es la afectación maligna más frecuente de la glándula tiroides (68 %-74 %), la de mejor pronóstico por delante del carcinoma folicular, medular y anaplásico y está asociada a metástasis cervicales en un 30 % - 90 % de los pacientes en el momento del diagnóstico. Las metástasis quísticas cervicales son infrecuentes, siendo el origen del tumor primario más común a nivel de orofaringe: amígdalas palatinas (33 %-64 %) y base de lengua (37 %-60 %), seguido del carcinoma papilar de tiroides ⁽¹⁾.

A continuación presentamos las características clínico patológicas de esta rara entidad en un caso clínico.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente masculino de 72 años de edad, con antecedente de tiroidectomía total en el año 2002 por carcinoma papilar de tiroides, que invadía la cápsula del lóbulo izquierdo de la glándula; recibió 200 mCi de ¹³¹I. En el año 2010 acudió a nuestro centro por presentar nódulo subcutáneo a nivel de cicatriz, se realizó punción aspiración con aguja fina (PAAF) que resultó insatisfactoria, y se procedió a la resección del mismo, cuya biopsia reportó: infiltración por carcinoma papilar. Referido a medicina nuclear, indican 200 mCi de ¹³¹I en el 2011. Permaneció en control por cabeza y cuello y endocrinología, con terapia supresiva con levotiroxina 150 µg, manteniéndose con niveles de tiroglobulina (TG) menores de 2 ng/mL (VR: 0-5 ng/mL). En septiembre 2010 presentó elevación de niveles de TG: 8 ng/mL, sin adenopatías palpables; se solicitó rastreo corporal con ¹³¹I, el cual no se pudo realizar por no disponer en el país. Acudió nuevamente en octubre, presentando adenopatía

palpable en nivel III izquierdo. Ultrasonido cervical: lesión heterogénea sólido-quística sin atenuación al paso del sonido en región latero cervical izquierda sugestiva de metástasis. Se realizó PAAF obteniéndose 2 cm³ de líquido de color oscuro que reportó: insatisfactoria. Llevado a mesa operatoria se realizó resección del nódulo + corte congelado (positivo) + DCS niveles II-V izquierdo. Hallazgos intraoperatorios: 1. Tumor quístico de 3 cm nivel III izquierdo. 2. Múltiples adenopatías II-IV izquierdo. Biopsia definitiva: carcinoma papilar de tiroides metastásico ubicado en la pared de quiste branquial. Inmunohistoquímica: vimentina, TTF1, citoqueratina AE1/AE3, tiroglobulina, citoqueratina 7: positiva. Conclusión: carcinoma papilar metastásico.

DISCUSIÓN

Los tumores quísticos cervicales corresponden en su mayoría a lesiones benignas congénitas, no obstante, en ocasiones metástasis de neoplasias de vías aerodigestivas superiores y glándula tiroides pueden simular estas. Ante el resultado anatomopatológico de carcinoma papilar en un quiste cervical es necesario discernir entre metástasis o carcinoma primario en tejido tiroideo aberrante dentro de un quiste branquial para orientar adecuadamente el tratamiento ⁽²⁾.

La incidencia de las metástasis quísticas de origen papilar con respecto a todos los quistes cervicales es del 11 %. Mientras que el tumor primario es más frecuente en mujeres en razón 3:1, los quistes metastásicos de extirpe papilar predominan en varones a partir de la 5ª década ⁽³⁾. Existen dos teorías que expliquen la aparición de un carcinoma papilar en un quiste branquial: carcinomas en tejido tiroideo ectópico dentro de un quiste branquial, defendida por algunos autores ⁽²⁾ o metástasis tiroidea con tumor primario oculto, defendida por la mayoría ⁽⁴⁾.

Tejido tiroideo ectópico es reportado en el 7 % de los adultos y se encuentra con frecuencia a lo largo del curso del conducto tirogloso o alrededor de los dos lóbulos de la glándula. Otras posibles partes de la localización ectópica son lengua anterior, la laringe, la tráquea, esófago, mediastino, pericardio, diafragma y, rara vez en el cuello y quiste branquial. Informes anteriores demostraron que tejido tiroideo ectópico puede presentar metástasis de tiroides carcinoma, y muy rara vez puede albergar un primario carcinoma de tiroides. Unos 100 casos se han descrito, pero hasta ahora en la literatura la mayoría de ellos han demostrado que se producen en el conducto tirogloso, 1 % a cabo de todos los quistes tirogloso los carcinomas son carcinomas papilares. Solo cuatro casos de carcinomas tiroideos primarios que surgen en el cuello quiste branquial se han descrito por Balasubramaniam, en 1992, Jadusingh y col., en 1996, Matsumoto y col., en 1999, y Cappellani y col., 2004 ⁽⁵⁾.

Aunque en la punción el líquido amarillento es característico de quistes benignos y el marrón de quistes metastásicos, como lo presentó nuestro caso, existe un 50 %-67 % de falsos negativos ⁽⁴⁾. Hay estudios que sugieren que la concentración alta de TG en el líquido aspirado es específica del carcinoma papilar primario ⁽²⁾.

Medición de TG y la determinación mRNA por PCR en el líquido de la PAAF del quiste branquial, aunque son capaces de reconocer la presencia de tejido tiroideo ectópico, no es capaz de discriminar entre una lesión benigna y otra maligna. En tal situación, solo el estudio histológico después de la cirugía puede proporcionar un diagnóstico definitivo de la lesión ⁽⁵⁾. La metástasis de un carcinoma papilar en un quiste branquial es una entidad poco común y hay muy pocos casos descritos en la literatura venezolana.

REFERENCIAS

1. Caron NR, Clark OH. Papillary thyroid cancer: Surgical management of lymph node metastases. *Curr Treat Options Oncol.* 2005;4:311-322.
2. Nakagawa T, Takashima T, Tomiyama K. Differential diagnosis of a lateral cervical cyst and solitary cystic lymph node metastasis of occult thyroid papillary carcinoma. *J Laryngol Otol.* 2001;115(3):240-242.
3. Torres L, Tavarez J, Mena E, Bauer M, Benito J, Moraiz D. Metástasis quística papilar versus carcinoma tiroideo ectópico en un quiste branquial. *Rev Soc Otorrinolaringol Castilla Leon Cantab La Rioja.* 2012;3(20):190-193.
4. Sidhu S, Lioe TF, Clements B. Thyroid papillary carcinoma in lateral neck cyst: Missed primary tumor or ectopic thyroid carcinoma within a branchial cyst. *J Laryngol Otol.* 2000;114(9):716-718.
5. Fumarola A, Trimboli P, Cavaliere R, Coletta I, Veltri A, Di Fiore A, et al. Thyroid papillary carcinoma arising in ectopic thyroid tissue within a neck branchial cyst. *World J Surg Oncol.* 2006;4:24.

MELANOMA DEL PEZÓN A PROPÓSITO DE UN CASO

BAHIA MAHMOUD, VILMA MUÑOZ, FELIPE SALDIVIA, CARLOS GADEA, CÉSAR RAMOS, EDY V MORA, JOSÉ PRINCE

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

RESUMEN

OBJETIVO: El melanoma maligno cutáneo es la neoplasia de piel con mayor letalidad, pero su detección temprana permite realizar una resección quirúrgica con excelentes posibilidades de curación, siendo raro el del pezón-areola, que se asocia con un mejor pronóstico. **CASO CLÍNICO:** Se presenta el caso de paciente de 40 años de edad, quien acude por presentar nódulo mamario palpable izquierdo de larga data (paciente no precisa). Al examen físico mamas simétricas con lesión ulcerada en región central de pezón derecho, sin lesiones nodulares palpables, axila negativa, mama izquierda con nódulo en unión cuadrantes superiores de 2 cm x 1,5 cm con axila negativa. Se decide realizar estudios de imagen y anatomopatológicos, que orientan al diagnóstico de melanoma motivo por el cual se lleva a cabo resección amplia del complejo areola pezón derecho y en un segundo tiempo, disección de los niveles I-II y III de la axila. **CONCLUSIÓN:** Actualmente, la escisión amplia con disección de los ganglios linfáticos axilares o empleo de la biopsia del ganglio centinela suele ser la conducta adecuada a tomar. El estándar actual para las lesiones de menos de 1 mm de profundidad es la escisión con 1 cm de márgenes, para las lesiones grosor intermedio (1 mm a 4 mm) 2 cm de márgenes, y en los casos donde el margen profundo sea mayor de 4 mm debe ser extirpado con 2 cm-3 cm y puede requerir la resección de la fascia subyacente.

PALABRAS CLAVE: Melanoma, Paget, cutáneo, neoplasia, pezón, mama.

SUMMARY

OBJECTIVE: The cutaneous malignant melanoma is the malignancy of skin with greater lethality, but the early detection allow us to perform a surgical resection with excellent possibilities for healing, it is being rare localized on the nipple areola, which is associated with a better prognosis. **CLINICAL CASE:** The case of 40 year old women patient, who goes by present left palpable breast, nodule of long standing (does not precise for the patient) is presented. The physical examination: Breast symmetrical with ulcerated lesion in central of the right nipple, palpable nodular lesions, negative axilla, left breast with nodule in union upper quadrants of 2 cm x 1.5 cm with negative axilla. It was decided to perform imaging and pathological, studies that orient the diagnosis of melanoma reason why is carried out wide resection of the complex and in a second time the right nipple-areola, dissection of the levels I-II and III of the axilla. **CONCLUSION:** Currently, the wide excision with lymphatic node dissection with use of sentinel lymph node biopsy or axillary lymph node dissection is usually appropriate behavior to take. The current standard for lesions of less than 1 mm in depth is excision with 1 cm margins, for injuries (1 mm to 4 mm) intermediate thickness 2 cm margins, and in cases where the deep margin greater than 4 mm must be removed with 2 cm - 3 cm and may require resection of the underlying fascia.

KEY WORDS: Melanoma, Paget, skin, neoplasia, nipple, breast.

Recibido: 22/01/2016 Revisado: 23/03/2016

Aceptado para publicación: 15/06/2016

Correspondencia: Dra. Bahía Mahmoud. Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño" Urb. la

Esmeralda, conjunto residencial Terrazas de San Diego. Torre 34, Apto. 34. San Diego, Estado Carabobo. Tel: 0424-4002735. E-mail: bahiamahmoud@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

E

l melanoma maligno cutáneo es un tumor que nace en melanocitos de la capa basal de la epidermis, cuya frecuencia se incrementa marcadamente y se distribuye en

cualquier lugar del cuerpo sobre todo en partes expuestas al sol porque la luz solar desempeña un importante rol en el desarrollo de esta enfermedad a través de la radiación ultravioleta Beta ⁽¹⁾. El melanoma maligno se puede originar en la piel o en los tejidos de la glándula mamaria, poco frecuente esta última, estimándose entre 1 %-5 % de todos los melanomas. Más raro aún es el melanoma maligno del pezón-areola, muy ocasional y que se asocia con un mejor pronóstico ⁽²⁾.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de paciente de 40 años de edad, quien acude por presentar nódulo mamario palpable izquierdo de larga data (paciente no precisa). Al examen físico se evidencia el 20/05/2015 mamas simétricas con lesión ulcerada en región central de pezón derecho, sin lesiones nodulares palpables, axila negativa, mama izquierda con nódulo en unión de cuadrantes superiores (UCS) de 2 cm x 1,5 cm con axila negativa.

Se decide solicitar estudios de imagen, entre ellos: ecografía mamaria realizada el día 25/02/15 que reporta imágenes redondeadas de paredes definidas, con sombras laterales que miden 11 mm x 7 mm en unión de cuadrantes externos y en cuadrante superior interno en R11 de 31 mm x 20 mm, e imagen redondeada hipoeoica con sombras laterales de 11 mm x 9 mm en UCS. Mama derecha con imagen quística de 6 mm x 4 mm. Mamografía 11/03/15: mamas con abundante tejido glandular. En ambas mamas se evidenciaron opacidades nodulares

de diferentes tamaños, de bordes confluentes en prolongación axilar izquierda de 25 mm x 20 mm sin microcalcificaciones ni especulaciones y en la derecha en los cuadrantes internos de 8 mm x 8 mm. Tomosíntesis 12/05/15: mamas heterogéneas con sensibilidad disminuida, patrón con cambios adenósicos, imagen focal nodular en UCS de mama izquierda.

Se decide realizar estudios anatomo-patológicos, los cuales concluyeron: frotis de lesión del pezón derecho C-15-1386 22/04/15: sugestivo de enfermedad de Paget, láminas que fueron posteriormente llevadas a revisión reportando sugestivo de neoplasia maligna con proceso inflamatorio crónico sobre agregado (sugieren descartar melanoma intraepitelial vs., Paget)

PAAF y BAG de nódulo mamario izquierdo B15-1003 04/05/15: compatibles ambos con fibroadenoma.

Biopsia incisional del pezón derecho B15-1249 28/05/15: piel ulcerada con infiltración por células neoplásicas en el epitelio escamoso sugestivas de enfermedad de Paget y presencia de émbolos vasculares linfáticos. Se solicita inmunohistoquímica reportándose el 23/06/15 compatible con melanoma ulcerado. Ki67: 40 %, D2-40: -, citoqueratina AE1/AE3: +, citoqueratina 7: +, Melan A: +, HMB45: +, Proteína S100: +.

En linfocintigrafía del día 08/07/15 se evidencia migración del trazador a ganglio de axila derecha a los 10 min, con posterior migración a cadena ganglionar en número de 5 a nivel del drenaje de la subclavia.

El día 09/07/15 se decide llevar a la paciente a quirófano, evidenciándose lesión ulcerativa de 0,3 cm aproximadamente en pezón derecho. Rastreo con gamma sonda: tumor 2600 cps, punto caliente 260 cps. Ganglio centinela teñido de azul patente en nivel I con 260 cps a la colocación de la gamma sonda (en biopsia intraoperatoria resultó negativa). Llevándose a cabo resección

amplia del complejo areola pezón derecho y en un segundo tiempo, disección de los niveles I-II y III de la axila.

DISCUSIÓN

El melanoma maligno cutáneo es la neoplasia de piel con mayor letalidad, pero su detección temprana permite realizar una resección quirúrgica con excelentes posibilidades de curación. La incidencia de la enfermedad está incrementándose a nivel mundial ⁽¹⁻⁶⁾. La educación pública sobre factores de riesgo y signos tempranos de evolución de la lesión es de singular importancia promoviendo la responsabilidad de los pacientes para así poder diagnosticar tumores resecables reduciendo la morbilidad y mortalidad ^(7,8).

La melanosis de la areola y pezón se han reportado raramente y se piensa que es menos común que la melanosis de la mucosa de la vulva, pene o mucosa oral. La asimetría con irregularidad en forma y color, y aumento de tamaño a lo largo del tiempo son hallazgos clásicos de melanoma y enfermedad de Paget mamaria, pero también de melanosis benigna ^(5,6).

El diagnóstico diferencial del melanoma de areola y pezón se debe establecer con otras entidades tales como la hiperqueratosis areolar nevoide, acrocordones, verrugas vulgares, neurofibromas, leiomiomas, leiomiosarcomas, linfocitomas, enfermedad de Fox-Fordyce y placas de eczema, entre otros ⁽²⁾.

Otra posibilidad diagnóstica es la de la enfermedad de Paget, en su variedad pigmentada, la que ocurre preferencialmente en hombres. En esta, la melanina puede estar presente no solo en las células tumorales sino también en el carcinoma ductal subyacente ^(2,5).

Actualmente, la escisión amplia con disección de los ganglios linfáticos axilares o empleo de la biopsia del ganglio centinela suele ser la conducta

adecuada a tomar ⁽³⁾.

El estándar actual para las lesiones de menos de 1 mm de profundidad es la escisión con 1 cm de márgenes, para las lesiones grosor intermedio (1 mm a 4 mm) 2 cm de márgenes, y en los casos donde el margen profundo sea mayor de 4 mm debe ser extirpado con 2 cm-3 cm y puede requerir la resección de la fascia subyacente ⁽⁴⁾.

En la mama, la mayoría de los linfáticos drenan a la axila, independientemente de su ubicación en la glándula, sin existir consenso aún si es de forma directa o a través del plexo sub-areolar. Ningún estudio hasta la actualidad ha demostrado el número de troncos linfáticos que drenan a un específico ganglio axilar y ninguno ha encontrado respuesta a si cada cuadrante de la mama tiene un tronco linfático específico ⁽⁷⁾.

La inmunohistoquímica por lo general debe detectar los anticuerpos marcadores: HMB-45, Ag S100, p53, y cromogranina A, como ayuda diagnóstica y pronóstica ⁽⁸⁾.

REFERENCIAS

1. León Rivera M, Guerra H, Dyer R, León LA, Vigil RC, Velarde RG, et al. Melanoma maligno de la región mamaria en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas: 50 Años. *Acta Cancerológica*. 2003;32(2):32-42.
2. Driban N, Bassotti A. Melanoma amelanótico del pezón en un varón. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Arch Argent Dermatol*. 2008;58:113-115.
3. Kurul S, Taş F, Büyükbabani N, Mudun A, Baykal C, Çamlıca H. Different manifestations of malignant melanoma in the breast: A report of 12 cases and a review of the literature. *Jpnj Clin Oncol*. 2005;35(4):202-206.
4. Kinoshita S, Yoshimoto K, Kyoda S, Hirano A, Shioya H, Kobayashi S, et al. Malignant melanoma originating on the female nipple: A case report. *Breast Cancer*. 2007;14(1):105-108.
5. Káram OM, Pichardo P, Fonte V, Toussaint S, Ortiz CH, Vega EME. Enfermedad de Paget mamaria: Comunicación de un caso y revisión de la literatura. *Gac Méd Méx*. 2006;142 (3):243-246.

-
6. Isbary G, Coras-Stepanek B, Dyll-Smith D, Guther S, Tillmann A, Stolz W. Melanosis de pezón y aréola que simula melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(9):1251-1254.
 7. Aponte Rueda MA, Saade C. Linfadenectomía axilar en el cáncer de mama y melanoma. *Gac Méd Caracas*. 2009;117(2):117-123.
 8. Barrionuevo C, SeminarV, Maita R, Rosas R, JaraD, Victori J, et al. Inmunohistoquímica en lesiones cutáneas melanocíticas: Utilidad de los marcadores antígeno S100, HMB-45, cromogranina A y proteína p53. *An Fac Med*. 1999;60(4):257-264.

BIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA

DIMAS E. HERNÁNDEZ

CÁTEDRA DE CLÍNICA MÉDICA Y TERAPÉUTICA "B", ESCUELA JOSÉ MARÍA VARGAS, UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA, CARACAS

RESUMEN

La biología del cáncer de mama es actualmente imprescindible para poder entender su comportamiento y las estrategias terapéuticas actuales. En este artículo se describe la carcinogénesis, la secreción autocrina y paracrina junto a los factores de crecimiento, genes supresores, oncogenes, HER-2, el receptor de estrógeno, la vía de señalización mTOR, la angiogénesis, la invasión y metástasis, la letalidad sintética y las células del estroma. Después de haber descrito los aspectos más relevantes, podemos desarrollar el siguiente esquema referente al proceso de carcinogénesis: factores de riesgo (herencia, estrógenos endógenos y exógenos, carcinógenos físicos y químicos) → ADN + errores espontáneos durante su replicación + ↓ actividad genes supresores + ↑ actividad oncogenes → célula iniciada (factores promotores: estrógenos + factores de crecimiento + angiogénesis) → fenotipo neoplásico → heterogeneidad e inestabilidad genética + interacción recíproca con las células del estroma → invasión y metástasis. Se puede concluir, que existen grandes avances en la biología del cáncer de mama que permitirán tratamientos más selectivos para beneficio de las pacientes.

PALABRAS CLAVE: Biología, cáncer, mama, genes, receptores

SUMMARY

Actually, it is necessary the knowledge of the biology of the breast cancer in order to understand the behavior of the cell and the therapeutic modalities developed. In this paper it is described: carcinogenesis, the autocrine and paracrine secretion along with the growth factors, suppressor genes, oncogenes, mTOR pathway, the angiogenesis, the invasion and metastasis, the synthetic lethality and the stromal cells. After the basic aspects were described, a scheme of the process of carcinogenesis of the breast cancer was developed: the risk factors (inheritance, endogenous and exogenous estrogens, chemical and physical carcinogens) → DNA + spontaneous mistakes during the replication + ↓ activity of suppressor genes + ↑ activity of oncogenes → initiated cell (promoter factors: estrogens + growth factors + angiogenesis) → neoplastic phenotype → heterogeneity and genetic instability + stromal cells → invasion and metastasis. It can be concluded that there are great advances in the biology of breast cancer which allow the use of more selective treatments for the benefits of our patients.

KEY WORDS: Biology, cancer, breast, genes, receptors

Recibido: 26/03/2016 Revisado: 05/04/2016
Aceptado para publicación: 15/05/2016

Correspondencia: Dr. Dimas E. Hernández, Escuela José María Vargas, San José, Caracas, telefax: 0212-5629928.
E-mail:dimas78@hotmail.com.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de la biología del cáncer de mama (CM) ha alcanzado un gran desarrollo en los últimos años, debido a los importantes avances en las técnicas de biología molecular las cuales han permitido descifrar las múltiples interacciones entre ligando, receptores, vías de señalización, genes supresores y oncogenes. Para los médicos clínicos es difícil tener acceso a toda esta información y poder asimilarla, sin tener en su formación los conocimientos necesarios en el área de la biología celular y molecular. Por estas razones, se tomó como objetivo el desarrollar un manuscrito sobre la biología celular del CM, realizado de una manera didáctica, aclarando los conceptos básicos, para que sirva como material de instrucción para los médicos que realizan su especialización en un área de la oncología. El trabajo está dividido en los siguientes tópicos: carcinogénesis, secreción autocrina, paracrina y factores de crecimiento, genes supresores, oncogenes, HER-2, el receptor de estrógeno, la vía de señalización mTOR, la angiogénesis, la invasión y metástasis, la letalidad sintética y las células del estroma. Espero que este trabajo sea útil y cumpla su objetivo de colaborar con la formación de nuestros médicos especialistas.

CARCINOGENÉISIS

Es el mecanismo mediante el cual se originan las neoplasias, y en este proceso debemos definir dos conceptos: iniciación y promoción. En la iniciación ocurre una alteración irreversible de la estructura molecular del ADN nativo, esta alteración puede deberse a una unión covalente entre el ADN y el iniciador y/o uno de sus metabolitos, o también, a una distorsión de la estructura del ácido nucleico. Además, en

este proceso se pueden causar rupturas en las cadenas y/o defectos en la capacidad de reparar el ADN; sin embargo, a pesar de estos cambios estructurales, ellos solos no son suficientes para la transformación neoplásica. En la promoción, un agente promotor es aquel que altera la expresión genética de la célula; entre ellos se incluyen: hormonas, drogas, productos biológicos, etc., estos agentes no actúan directamente sobre el material genético sino que afectan su expresión. El mecanismo involucrado incluye la interacción con receptores de membrana, citoplasmáticos, o proteínas nucleares. De acuerdo con estas definiciones, un carcinógeno completo ejerce actividad iniciadora y promotora, mientras que uno incompleto solo ejercerá función iniciadora alterando en forma irreversible el ADN o función promotora sobre su expresión. Con referencia al CM, el estrógeno a través de su metabolismo origina productos genotóxicos, y es capaz de ejercer su actividad como carcinógeno completo; en cambio, la progesterona y la prolactina, actúan como carcinógenos incompletos porque actúan en la promoción de la célula iniciada. Durante cada ciclo menstrual, el estrógeno normalmente estimula la proliferación de las células que forman la capa profunda del tejido glandular en la mama. Si el embarazo no ocurre, bajan los niveles de estrógeno y estas células mueren. Este hecho significa que la mujer tiene cientos de ciclos similares en un período de 40 años entre la pubertad y la menopausia. En algún momento de estos ciclos puede ocurrir algún error en la replicación del ADN originando mutaciones. Si alguna de estas mutaciones espontáneas ocurre en genes involucrados en la mitosis y/o en el control del crecimiento celular, esto puede conducir a la aparición de cáncer. Además, el estrógeno es capaz de aumentar la proliferación de estas células mutadas expresándose el fenotipo neoplásico ^(1,2).

SECRECIÓN AUTOCRINA Y PARACRINA FACTORES DE CRECIMIENTO

Una de las características que define a la célula tumoral es el control autocrino en su crecimiento. En este caso, la célula tumoral produce factores de crecimiento que actúan sobre receptores en la misma célula, esto conlleva a que el crecimiento tumoral sea independiente de la administración exógena de factores de crecimiento. Además, podemos observar un control paracrino, en el cual el factor de crecimiento liberado por la célula tumoral actúa sobre las células vecinas las cuales poseen los receptores de membrana adecuados para ser estimulados por los factores liberados (Figura 1). Entre los factores de crecimiento secretados por la célula tumoral del CM y que ejercen un control autocrino podemos mencionar: el factor similar a la insulina, la prolactina, el factor liberador de la hormona de crecimiento (GhRH), el factor epidérmico de crecimiento (EGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y el factor transformador del crecimiento (TGF). Estos factores también

pueden ejercer un control paracrino en las células vecinas. Referente a los factores de crecimiento podemos decir que ellos actúan sobre receptores de membrana específicos, y esta interacción activa vías de señalización corriente abajo que llegan al núcleo, promueven la síntesis de ARN mensajero el cual se encarga de la síntesis de proteínas responsables del crecimiento y proliferación de la célula tumoral ^(1,3).

GENES SUPRESORES

Los genes supresores ejercen una función vital para mantener la integridad del genoma y evitar que células mutadas proliferen. Estos genes son capaces de inducir la apoptosis de la célula alterada y controlar en diversos puntos el buen funcionamiento del ciclo celular. La alteración de estos genes supresores, predominantemente por mutaciones, elimina este mecanismo de protección y favorece la proliferación de las células mutadas lo cual conduce al desarrollo de las neoplasias. La proteína del retinoblastoma (pRb) fue el primer gen supresor descrito, es responsable del control de la apoptosis, y se

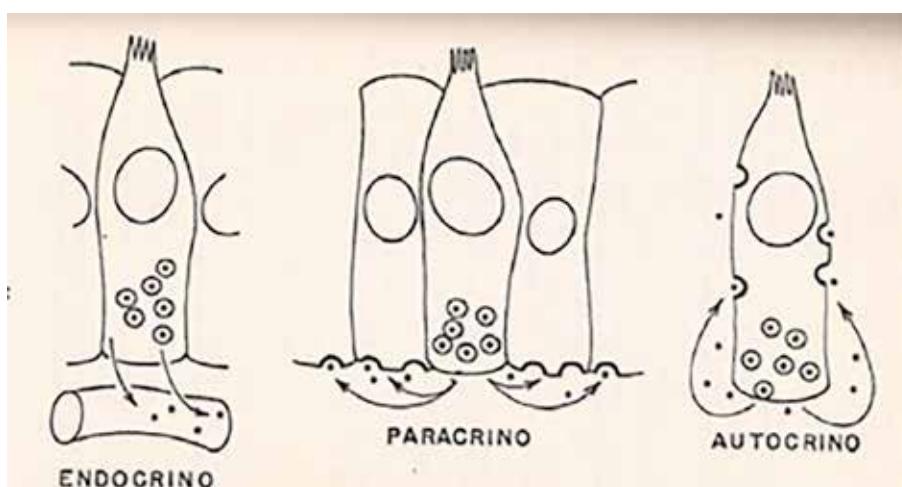


Figura 1. Representación de la secreción autocrina, paracrina y endocrina. Las sustancias regulatorias se muestran en forma latente dentro de la célula. Las áreas semicirculares gruesas sobre la membrana representan los receptores ⁽¹⁾.

encuentra mutado en el 30 % de las pacientes con CM. El gen p53 es un gen supresor que se encuentra mutado en el 20 % a 30 % de las pacientes con CM. Se ha llamado el “guardián del genoma” y detiene el ciclo celular, en caso de una mutación, en dos puntos de control; el paso de la fase de G1 a S o G2 a M. Inicialmente el p53 activa las enzimas de reparación del ADN; si el daño no puede ser reparado, entra la célula en un proceso de apoptosis o senescencia. Este gen, tiene mayor afinidad por los promotores de los genes de reparación del ADN que por los promotores de los genes proapoptóticos, primero se activa la reparación del ADN, sino es efectiva, se activan los genes proapoptóticos (Figura 2). Existe un síndrome hereditario, el Li-Fraumeni, en el cual se encuentra mutado el gen p53, y estos pacientes tienen una elevada predisposición para desarrollar CM, sarcomas, leucemias y tumores cerebrales. Los genes BRCA, son genes supresores que están relacionados con el aumento del CM en familias que presentan mutaciones de ellos. El BRCA1 se encuentra localizado en el cromosoma 17 y en él se han descrito más de 200 mutaciones. Entre un 50 % y 85 % de las

pacientes con mutaciones del BRCA1 desarrolla a lo largo de su vida CM. Las hebreas Askenazi tienen mutaciones en el BRCA1 en 1 de cada 40 mujeres; en cambio, en la población general es de 1 de cada 500 mujeres. La frecuencia del BRCA1 mutado es 10 % a 20 % de las pacientes con CM. El BRCA2 se encuentra ubicado en el cromosoma 13 y en él se han descrito aproximadamente 100 mutaciones, el riesgo de desarrollar CM es similar a las mutaciones del BRCA1; así como, la frecuencia de mutaciones en las hebreas Askenazi; en cambio, su frecuencia es menor en la población general (1:800). El PALB2 (*Partner and Localizer of BRCA2*) es un gen supresor cuya relación con el CM se estableció en el año 2007. Se encuentra ubicado en el cromosoma 16 y su proteína interactúa en el núcleo con la proteína del BRCA2 y favorece la localización y acumulación estable del BRCA2. El PALB2 se encarga de reparar la doble cadena dañada del ADN o sea “mantiene el genoma”. La mutación de este gen favorece el desarrollo de CM hereditario, ha sido detectado en el 1 % de las pacientes con CM en Finlandia y en un 6 % de los CM en Canadá. El PALB2 no ejerce un riesgo de CM tan alto como los BRCA. Estudio en 362 mujeres provenientes de 154 familias que tenían mutación del PALB2, mostraron un riesgo de CM de 33 %, sin historia familiar de CM, y de un 58 % con historia familiar. Actualmente, se está considerando el PALB2 como el BRCA3. El PTEN es un gen supresor que ejerce una regulación negativa en la vía de señalización mTOR, cuando pierde su función este gen, se activa esta vía de proliferación. Se encuentra mutado en el 2 % a 3 % de las pacientes con CM y en el síndrome de Crowden, en el cual existe una predisposición para desarrollar CM y tiroides. El gen supresor P27 y Skp2 se encuentran mutados en el 1 % de las pacientes con CM, y su función normal radica en retardar la progresión del ciclo celular ⁽⁴⁻⁶⁾.



Figura 2. El gen supresor p53: activación y funciones.

ONCOGENES

Los oncogenes son secuencias del ADN capaces de originar transformación neoplásica, el término protooncogén ha sido creado debido a que existen secuencias en el genoma humano que requieren de un mecanismo de activación para transformarse en oncogén. Posiblemente estos protooncogenes ejercen su influencia durante el desarrollo embrionario, y al terminar este proceso, dejan de ejercer alguna función. Se han descrito 5 mecanismos que son capaces de producir la activación de los protooncogenes celulares. El primer mecanismo produce la expresión exagerada de un protooncogen debido a la adquisición de un nuevo promotor de la transcripción y esta activación se mide por el aumento del nucleótido codificado por la secuencia. El segundo mecanismo se refiere a un incremento en el número de copias de la secuencia, tal es el caso de la amplificación del *c-myc*. El tercer mecanismo es el incremento de la transcripción, por tanto aumenta el producto del gen debido a secuencias adyacentes al protooncogen que pueden actuar como facilitadores de la transcripción. El cuarto mecanismo es una translocación de la secuencia del protooncogen a otro sitio del ADN, lo cual conlleva a un cambio en los nucleótidos producidos con propiedades diferentes. El quinto mecanismo implica una mutación a nivel del protooncogen lo cual le imprime funciones diferentes. El oncogen *c-myc* se encuentra ubicado en el cromosoma 8, esta secuencia codifica una fosfoproteína nuclear que actúa en proliferación, diferenciación celular y apoptosis. Se encuentra amplificado en el 15 % a 25 % de las pacientes con CM y hay evidencias de que establece un peor pronóstico. Los genes de las ciclinas D1 y E también se consideran oncogenes, están ubicados en el cromosoma 11 y su función es controlar el paso de la célula de la fase G0 al ciclo celular. Los productos de estos genes fosforilan e inactivan la proteína

del retinoblastoma eliminando la función de un gen supresor que vigila las alteraciones de las células durante la fase S de síntesis del ADN. Se encuentran amplificados en el 10 % a 20 % de las pacientes con CM; y en un estudio retrospectivo, se demostró un peor pronóstico en aquellas pacientes con el gen de la ciclina E amplificado ^(7,8).

HER-2 (HUMAN EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR)

El HER-2 es un oncogén que pertenece a la familia de los factores de crecimiento epidérmico, se encuentra ubicado en el cromosoma 17 y está amplificado y sobre expresado en el 30 % de las pacientes con CM. La familia de los factores de crecimiento epidérmico está compuesta por 4 receptores de membrana asociados a la tirosina-quinasa, los 4 poseen un dominio extracelular que sirve de ligando, uno transmembrana y otro intracelular que tiene actividad tirosina-quinasa. El HER-2 se puede dimerizar con cualquiera de los 3 receptores de membrana, y al dimerizarse, fosforila la tirosina-quinasa e inicia señales de transducción corriente abajo que activan las MAP-quinasas (quinasas activadas por mitógenos), la vía de la mTOR y otras vías responsables de la proliferación, sobrevivencia, movilidad, invasividad y apoptosis de la célula. Estas vías están estrechamente reguladas para prevenir el crecimiento incontrolado (Figura 3). La sobreexpresión del HER-2 se evalúa por técnicas inmunohistoquímicas, las cuales miden la cantidad de proteínas presentes, y la amplificación se estudia a través de la hibridación y fluorescencia *in situ* que cuantifica las copias del gen. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor HER-2 y el pertuzumab es otro monoclonal que impide la dimerización del HER-2 con otros receptores. El lapatinib es un inhibidor de la tirosina-quinasa con lo cual se impide la señalización corriente abajo del

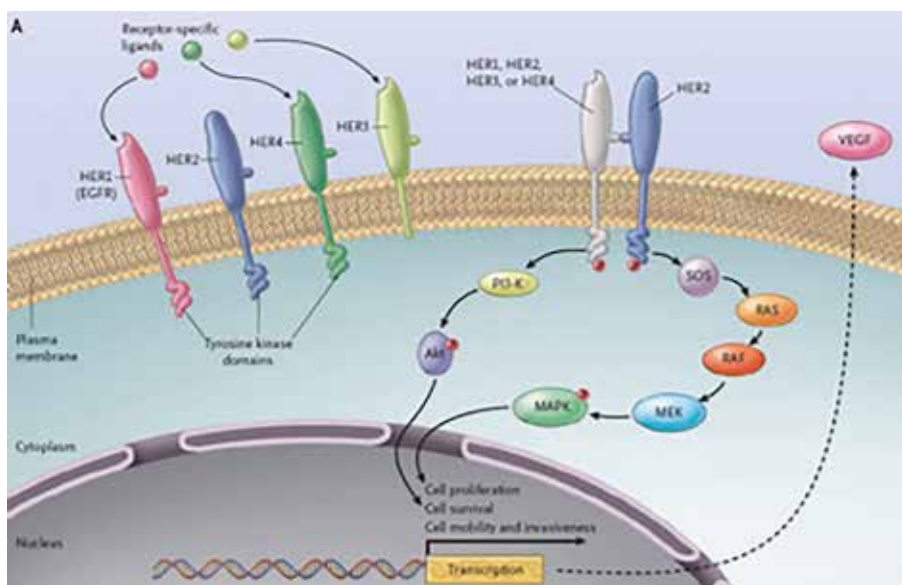
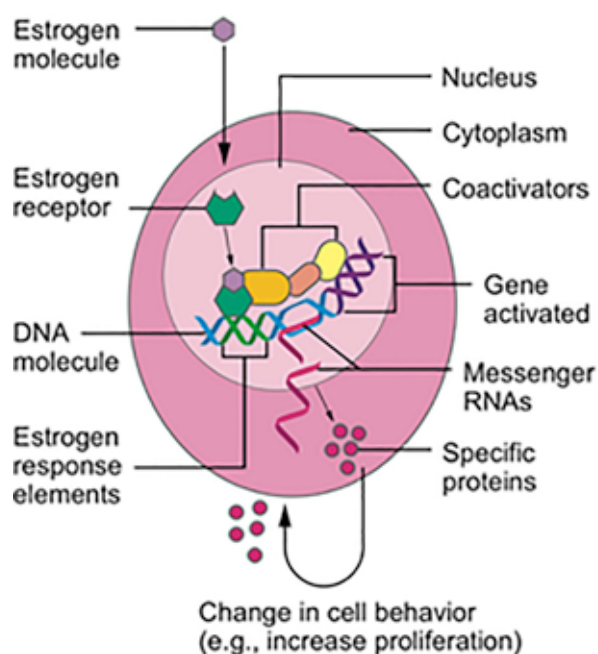


Figura 3. La familia de los receptores HER: su interacción y vías de señalización ⁽⁹⁾.

HER-2. Estos 3 medicamentos se han aprobado para el tratamiento del CM que sobre expresa el receptor HER-2 ⁽⁹⁾.

RECEPTOR DE ESTRÓGENO (RE)

Los RE son un grupo de proteínas localizadas en el interior de la célula, las cuales son activadas por el estrógeno. Existen 2 clases de RE: RE nucleares (α y β) y los RE de membranas. Los RE α y β son codificados por genes independientes. Una vez activado el receptor por el estrógeno, forman un complejo que se acopla en diferentes genes del ADN junto a varios cofactores. Esta unión activa la síntesis de ARN mensajeros y por consiguiente la síntesis de proteínas responsables de la replicación del ADN, la división y proliferación celular de la glándula mamaria (Figura 4). Durante estos procesos se pueden generar errores en el ADN, que si no se corrigen pueden originar CM. Además, el metabolismo del estrógeno genera productos genotóxicos que pueden actuar como carcinógenos en la célula



Artwork by Jeanne Kelly. © 2010.

Figura 4. El receptor de estrógeno: activación y funciones ⁽¹⁰⁾.

de la glándula mamaria. Los RE se encuentran sobre expresados en el 70 % de las pacientes con CM, y esto hecho le confiere a estas pacientes un mejor pronóstico; además, permite el uso de la terapia hormonal con tamoxifeno o inhibidores de aromataza los cuales constituyen uno de los tratamientos más efectivos para este grupo de pacientes ^(10,11).

mTOR (MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN)

La mTOR es una vía de señalización muy importante en la célula, la cual es activada por la insulina, aminoácidos (principalmente leucina), factores de crecimiento, ácido fosfatídico y estrés oxidativo. Una vez activada la mTOR, se producen señales de transducción corriente abajo responsables del incremento de la síntesis de proteínas, metabolismo, proliferación, crecimiento y supervivencia celular. Esta vía está controlada por el gen supresor PTEN, por lo tanto si este gen muta, se incrementan todas las señales de transducción de esta vía (Figura 5). La mTOR interactúa con el RE, y se ha descrito un novedoso mecanismo de resistencia al

tratamiento hormonal debido a una señalización aberrante a nivel de la mTOR. Un sustrato de la mTOR, la S6 quinasa 1, fosforila y bloquea la activación del dominio 1 del RE. Actualmente se ha desarrollado el everolimus, el cual es capaz de inhibir la mTOR, y de esta manera revertir la resistencia al tratamiento hormonal ^(12,13).

ANGIOGÉNESIS

La angiogénesis es el proceso fisiológico que origina nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos pre-existentes. Hay que diferenciar la angiogénesis de la vasculogénesis, esta última es el proceso de formación de vasos sanguíneos *de novo* a partir de las células del mesodermo. La angiogénesis fisiológica se observa en los procesos de cicatrización y durante el desarrollo embrionario; además, durante breves períodos puede ocurrir angiogénesis en el cuerpo lúteo, testículo, riñón, retina, piel y glándula salival. Pruebas inmunológicas, como las intradermorreacciones, son capaces de producir angiogénesis. La relación entre la angiogénesis y el desarrollo del tumor se planteó en el año 1971 cuando se observó que células tumorales implantadas en la córnea de un conejo eran capaces de dirigir la neo-vascularización hacia las células tumorales. Trabajos recientes han demostrado que los tumores son angiogénesis-dependientes, pudiendo enunciarse el siguiente concepto: “cada incremento de la masa tumoral debe ser precedido por neo-vascularización que converge sobre el tumor”, angiogénesis precede a la tumorogénesis. En el proceso de angiogénesis ocurre una “migración direccional de las células endoteliales” amplificada por la heparina; posteriormente ocurre una lisis de la membrana basal de las vénulas mediada por el plasminógeno y las colagenasas liberadas por las células endoteliales; luego ocurre la formación de pequeños “procesos vellosos”, migración, síntesis de ADN y mitosis de las células endoteliales; finalmente se forma el lumen, las ramas y las

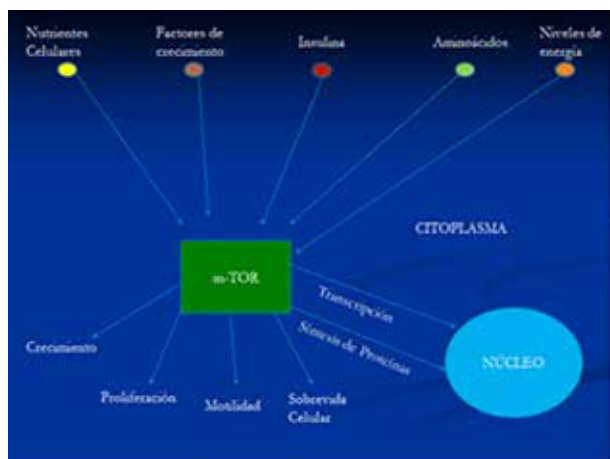


Figura 5. Vía de señalización mTOR: activación y funciones.

anastomosis originando un “asa” por la cual se establece la circulación. Si se logra frenar el proceso de angiogénesis, debemos detener el crecimiento del tumor. La célula tumoral es capaz de producir el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) el cual ejerce un control autocrino y paracrino. El VEGF, unido a su receptor, es capaz de promover crecimiento, proliferación, migración y supervivencia de la célula endotelial (Figura 6). El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante que se une e inhibe la actividad biológica del VEGF. Este anticuerpo ha sido aprobado para ser usado en combinación con la quimioterapia en el tratamiento del CM; sin embargo, hasta ahora solo se ha obtenido aumento de la sobrevida libre de progresión sin modificación de la sobrevida global ⁽¹⁴⁾.

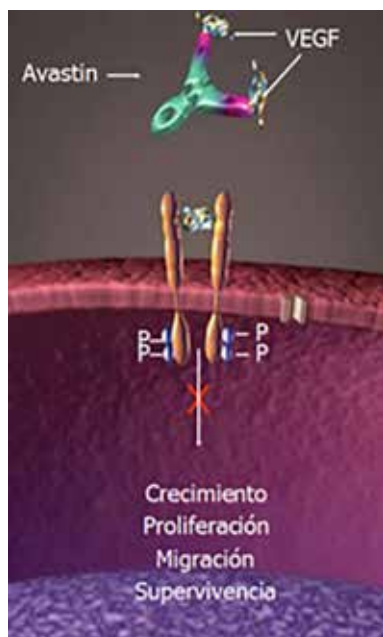


Figura 6. Interacción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) con su receptor: funciones e inhibición por el bevacizumab. (Cortesía laboratorio Roche).

INVASIÓN Y METÁSTASIS

El proceso de invasión y metástasis es muy complejo porque la célula que metastatiza debe tener la capacidad de desprenderse del tumor, alcanzar la vía linfática o sanguínea, escapar de los macrófagos tisulares y circulantes, llegar a un sitio “propicio” para su desarrollo, salir del lecho capilar para crecer e inducir el proceso de angiogénesis. En este proceso cobra mucha importancia la cathepsina D y las elastasas, las cuales son responsables de la degradación de la matriz extracelular y membranas basales, y este evento favorece la invasión de la célula tumoral. Se ha demostrado que ambas enzimas se encuentran amplificadas en aproximadamente un 5 % a 10 % de las pacientes con CM. Un concepto muy importante en el proceso de metástasis es: “La semilla necesita de un buen terreno para desarrollarse”, esto significa que no todos los tumores dan buenas semillas (células con potencial metastásico), ni todos los órganos son buen terreno para que ellas puedan crecer. Con referencia a esta última observación, en modelo experimental de melanoma en conejos, si se trasplanta tejido pulmonar en el músculo sóleo de las patas traseras, las metástasis del melanoma van a los pulmones y al tejido pulmonar trasplantado en el músculo sóleo. Esta experiencia refuerza el concepto de “semilla y terreno adecuado”, y elimina el concepto de que las metástasis se desarrollan en los tejidos donde llega el mayor flujo sanguíneo. Otra característica relevante del proceso metastásico es el concepto de “heterogeneidad e inestabilidad fenotípica”. Existen evidencias que en un tumor específico hay diferentes células que difieren en términos de su antigenicidad, cariotipo, sensibilidad a drogas, velocidad de crecimiento, productos metabólicos y capacidad de metastatizar. Las células con ese potencial de metastatizar son muy inestables fenotípicamente y se encuentran en equilibrio con las otras células tumorales; si ese equilibrio se pierde (pérdida de subpoblaciones celulares),

se generan nuevas variantes de células tumorales. La generación de metástasis no es un proceso al azar, en un tumor existe solo un pequeño grupo de células que tiene la potencialidad de originar metástasis, y también se sabe que el tamaño y la longevidad del tumor no son pre-requisitos para el desarrollo de la heterogeneidad tumoral. En este proceso de heterogeneidad tumoral e inestabilidad fenotípica, se ha descrito una mayor capacidad de error en la replicación del ADN asociado a deficientes mecanismos de reparación y a la producción de factores que ejercen un efecto paracrino en las células vecinas. Con base a los conceptos emitidos, podemos describir la siguiente evolución de la célula tumoral: cuando ocurre un cambio en una célula, que le imprime independencia en su proliferación, adquiere ventaja sobre otras células y su heterogeneidad determina la presencia de células con potencialidad metastásica, las cuales mientras estén dentro del tumor mantienen un equilibrio, y en cierto modo mayor estabilidad fenotípica. Al liberarse las metástasis y sembrarse, su proliferación genera una gran diversidad de fenotipos hasta alcanzar un nuevo equilibrio, este equilibrio es muy frágil y puede alterarse fácilmente con la quimioterapia; las células sobrevivientes adquieren una nueva fase de inestabilidad que origina diversas variantes fenotípicas. En un tumor de 1 cm existen 1 000 millones de células, si el tratamiento elimina el 99 % de ellas, aún sobreviven 10 millones de células las cuales desarrollarán nuevas variantes fenotípicas más resistentes a los tratamientos^(1,15).

LETALIDAD SINTÉTICA

El desarrollo de drogas que eliminen las células tumorales, sin dañar a otras células normales, es muy difícil por varias razones. En primer lugar, los oncogenes que se encuentran sobre-expresados en la célula tumoral están mutados, pero son discretamente diferentes a su contraparte normal, por lo tanto es muy difícil generar tratamientos

selectivos contra estos oncogenes sin hacer daño a los genes normales. En segundo lugar, es difícil restaurar farmacológicamente la actividad de los genes supresores mutados. Debido a estas dificultades, surgió la idea que la letalidad sintética podría ser útil en el desarrollo de terapia antineoplásica. Actualmente se dice que 2 genes se encuentran en letalidad sintética si la mutación en un solo gen no es letal para la célula, pero si lo es la mutación de ambos genes. Referente al CM, los genes supresores BRCA y el gen de la enzima poliadenosina-disfosfato-ribosapolimerasa1 (PARP1) se encuentran en letalidad sintética, y estos genes son responsables de la reparación del ADN e impiden la muerte celular. Si los BRCA están mutados, la PARP1 repara el ADN y la célula sobrevive, si los BRCA no están mutados y se bloquea la PARP1, los BRCA asumen la función de reparar el ADN. Ahora, si nos encontramos ante un CM con mutaciones de los BRCA e inhibimos la PARP1, no existe posibilidad de reparar el ADN y la célula muere (Figura 7). Esta modalidad de tratamiento se está ensayando actualmente con/sin la combinación de quimioterapia en las pacientes con CM que presentan mutaciones de los BRCA^(16,17).

CÉLULAS DEL ESTROMA

El estudio de las células del estroma es fundamental para comprender el crecimiento, proliferación, migración y metástasis de la célula tumoral. Existe una interacción bidireccional y recíproca entre las células del estroma y la célula tumoral. Ocurre reorganización de la matriz extracelular para promover la invasión, cambios en la expresión de las células del estroma, cambios en la expresión de los genes del estroma y cambios en la señalización hacia el estroma y desde el estroma. En el año 2002 se estableció un enlace entre la biología del estroma y la progresión del CM. Se encontró que las mamas densas tenían entre 2 a 6 veces incremento del riesgo de CM. En mamas densas,

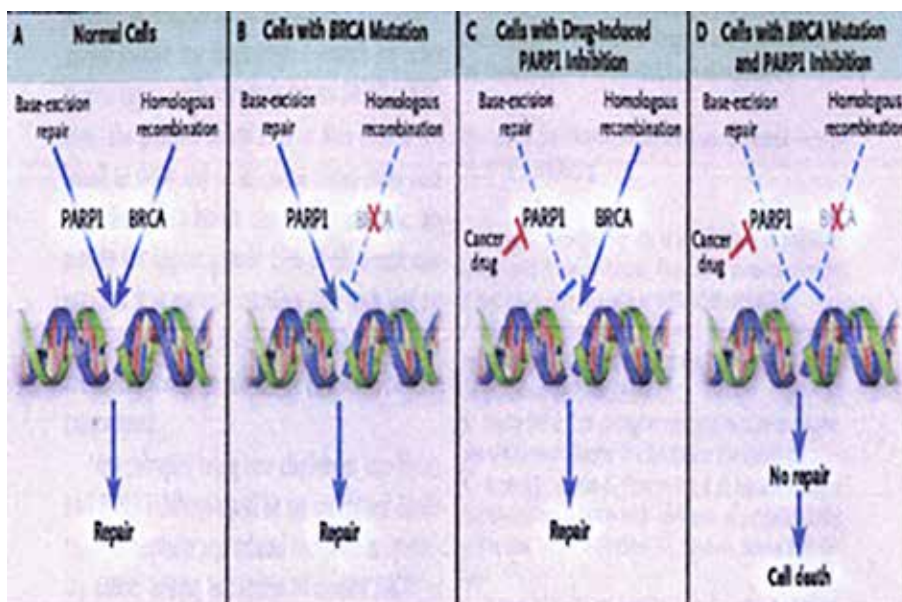


Figura 7. Letalidad sintética: interacción entre los BRCA y la PARP1 ⁽¹⁷⁾.

aumenta la celularidad y el colágeno, y esto es un factor de recurrencia localizada después de la radioterapia, pero no de metástasis a distancia. TACS (*Tumor Associated Collagen Signatures*): hay evidencias en modelos animales de CM, que existe proliferación y reordenamiento de las fibras de colágeno promovido por los proteoglicanos expresados en fibroblastos activados. Se definen 3 formas de firmas de colágeno asociadas al tumor. La TACS 1 determina proliferación del colágeno y reordenamiento de sus fibras, el TACS 2 alineación de las fibras de colágeno y el TACS 3 ordenamiento en forma de “avenida” por donde se desplaza la célula tumoral. Estas firmas de colágeno promueven migración, invasión y metástasis. Estos estudios se han realizado utilizando técnicas ópticas, no lineales de alta resolución, en 2 y 3 dimensiones, las cuales permiten visualizar *in vivo* al colágeno

y sus interacciones en detalle. Aunque estas descripciones se han hecho en modelos animales, también ocurren en humanos (Figuras 8 y 9). Además del colágeno, tenemos que describir las células del estroma que interactúan con la célula tumoral. Fibroblastos: son capaces de favorecer la iniciación, angiogénesis, invasión y metástasis, también promueven resistencia a los tratamientos. La activación de los fibroblastos puede ocurrir por factores como el factor de crecimiento tumoral β (TGF β) secretado por la célula tumoral o por una disminución de la actividad supresora del p53 y el PTEN. Existen mutaciones del p53 en estas células, y otras del estroma, que pueden favorecer la progresión del tumor y las metástasis ganglionares. Hay evidencias que la depleción de la proteína activadora de fibroblastos, expresada en el estroma, es capaz de frenar el crecimiento tumoral; en cambio, el

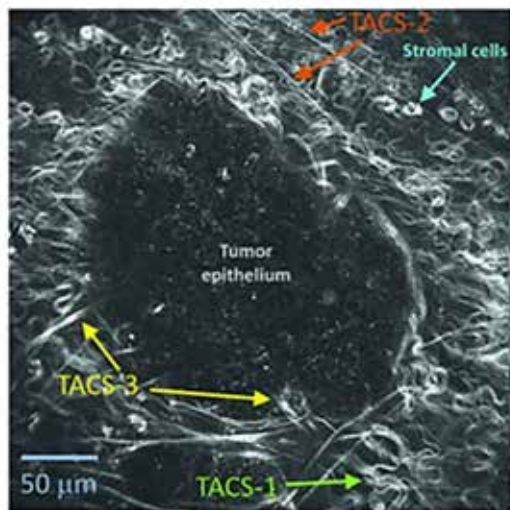


Figura 8. Firmas del colágeno asociadas al tumor (TACS). TACS 1: proliferación y reordenamiento del colágeno. TACS 2: alineación. TACS 3: ordenamiento en forma de “avenida” ⁽²⁰⁾.

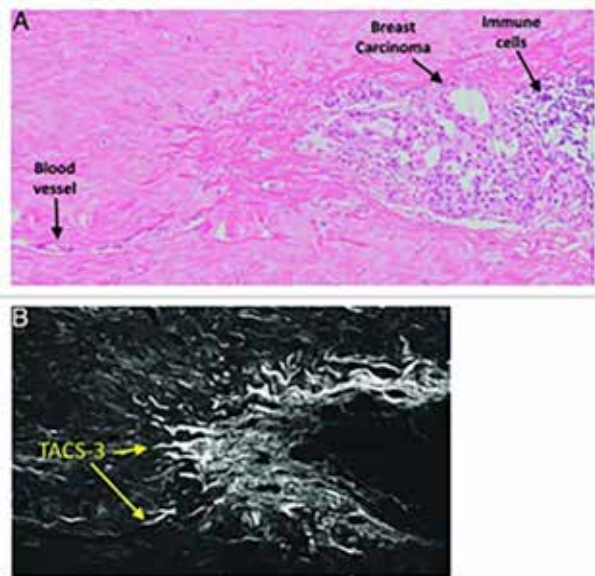


Figura 9. Alineación del colágeno en forma de “avenida” (TACS 3) para la invasión y metástasis. Coloración con hematoxilina y eosina muestran la migración de las células tumorales hacia el vaso sanguíneo ⁽²⁰⁾.

aumento de las metaloproteinasas, secretadas por los fibroblastos, son capaces de degradar la matriz extracelular y favorecer la progresión, invasión y la capacidad de originar metástasis por parte de la célula tumoral. Los fibroblastos pueden provocar resistencia a la quimioterapia secretando colágeno tipo I, el cual disminuye la captura del agente quimioterápico por parte de la célula tumoral; además, puede inducir resistencia al tratamiento hormonal alterando la función de la mitocondria en la célula tumoral. Macrófagos: liberan factores angiogénicos; además, quimosinas capaces de favorecer la adherencia, quimiotaxis, crecimiento y capacidad de metastatizar de la célula tumoral. El MIF (*Macrophage migration Inhibitory Factor*) es sobre-expresado por los macrófagos del estroma, este MIF es capaz de promover interacciones entre las células del estroma y la célula tumoral. La infiltración de macrófagos en el estroma se asocia con disminución de la supervivencia. Los macrófagos tienen el mismo linaje que los osteoclastos, ambos se originan de los monocitos; por lo tanto, se podrían utilizar los bifosfonatos para inducir la apoptosis de los macrófagos, y de esta manera los bifosfonatos se podrían convertir en la primera droga efectiva para tratar el estroma. Células endoteliales: contribuyen con el crecimiento e invasión de las células tumorales, a través de la liberación del factor de necrosis tumoral α (TNF α). Leucocitos: La infiltración de leucocitos puede ocurrir en zonas focales de la capa mioepitelial del carcinoma *in situ*; esta infiltración, ocasiona ruptura de la capa lo cual promueve la invasión de las células tumorales. La infiltración de los linfocitos TCD4+ favorece el crecimiento tumoral; en cambio, la infiltración de los linfocitos TCD8+ y los linfocitos BCD20+ son indicadores de mejor pronóstico. La infiltración de los linfocitos NK ha arrojado resultados contradictorios. Adipocitos: son células claves para la carcinogénesis y progresión del tumor a través de la liberación

de citoquinas las cuales regulan la función sobre otras células, inducen activación de receptores de membrana, proliferación, diferenciación celular, quimiotaxis y crecimiento. Esto se lleva a cabo principalmente por la liberación de la interleuquina 6 y 8 proveniente de los adipocitos activados. El papel de los adipocitos en la progresión del CM puede explicar por qué la obesidad es un factor independiente de pronóstico negativo.

Perfil de expresión genética del estroma: se han descrito cambios que ocurren en los genes del estroma donde se desarrolla el CM. Existen aproximadamente 26 genes amplificados en el estroma responsable de la interacción con la célula tumoral favoreciendo su desarrollo. Además, los cambios a nivel de estos genes ocurren en un 90 % en una fase temprana del desarrollo de la neoplasia (carcinoma ductal *in situ*); y han sido considerados predictores de pronóstico. Entre estos genes se encuentran aquellos que activan las metaloproteinasas encargadas de degradar la matriz extracelular, las quimosinas que favorecen adherencia y quimiotaxis; proteínas de la membrana, como la Sdc1 la cual participa en la proliferación y migración; y la caveolina la cual interviene en vías de señalización que disminuyen la actividad supresora de los genes p53 y PTEN. Finalmente, para algunos autores el perfil de expresión genética del estroma es un mejor predictor de la evolución de las pacientes con CM que el perfil de expresión genética de la célula tumoral ⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

CONCLUSIONES

Después de haber descrito los aspectos más relevantes de la célula tumoral y su estroma podemos desarrollar el siguiente esquema acorde con el proceso de carcinogénesis en CM: factores de riesgo (herencia, estrógenos endógenos y exógenos, carcinógenos químicos y físicos) → ADN + errores espontáneos durante la replicación + ↓ actividad de genes supresores

+ ↑ actividad de oncogenes → célula iniciada (factores promotores: estrógenos + factores de crecimiento + angiogénesis) → expresión del fenotipo neoplásico → heterogeneidad e inestabilidad genética + interacción con células del estroma → invasión y metástasis. Con este trabajo vemos los grandes avances y complejidad de la biología del CM, cuyo conocimiento es imprescindible para orientar terapias dirigidas con el objetivo de mejorar la sobrevida libre de progresión y finalmente la sobrevida global de las pacientes con CM.

REFERENCIAS

1. Hernández DE. Principios básicos en cáncer. Archivos del Hospital Vargas. Caracas Venezuela: Editorial Sucre; 1985.
2. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;354(3):270-282.
3. Dickson RB, Lippman ME. Growth factors in breast cancer. *Endocr Rev*. 1995;16(5):559-589.
4. Buchholz TA, Weill MM, Story MD, Strom EA, Brock WA, McNeese MD. Tumor suppressor genes in breast cancer. *Radiat Oncol Investig*. 1999;7(2):55-65.
5. Sherr CJ. Principles of tumor suppression. *Cell*. 2004;116(2):235-246.
6. Antoniou AC, Casadel S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkas K, Roberts J, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*. 2014;371(6):497-506.
7. Croce CM. Oncogenes and cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(5):502-511.
8. Keymars K, Tucker SL, Bucholz TA, Callister M, Ding Y, Hortobagyi GN, et al. Cyclin E and survival in patients with breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(20):1566-1575.
9. Hudis CA. Trastuzumab - mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med*. 2007;357(1):39-51.
10. Dahlman-Wright K, Cavailles V, Fuqua SA, Jordan VC, Katzenellenbogen JA, Korach KS, et al. International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors. *Pharmacol Rev*. 2006;58(4):773-781.

11. Vadlmudi RK, Wang RA, Mazumdar A, Kim Y, Shin J, Sahin A, et al. Molecular cloning and characterization of PELP1, a novel human coregulatory of estrogen receptor alpha. *J Biol Chem.* 2001;276(41):38272-38279.
12. Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM. Targeting the mTOR signaling network for cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2009;27(13):2278-2287.
13. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(6):520-529.
14. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med.* 2008;358(19):2039-2049.
15. Chiang AC, Massagué J. Molecular basis of metastasis. *N Engl J Med.* 2008;359(26):2814-2823.
16. Forg PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med.* 2009;361(12):123-134.
17. Iglehart JD, Silver DP. Synthetic lethality: A new direction in cancer drug development. *N Engl J Med.* 2009;361(12):189-191.
18. Boyd NF, Dite GS, Stone J, Gunasekara A, English DR, McCredie MRE, et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(12):886-894.
19. Mao Y, Keller ET, Garfield DH, Shen K, Wang J. Stromal cells in tumor microenvironment and breast cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2013;32(1-2):303-315.
20. Conklin MW, Keely PJ. Why the stroma matters in breast cancer: Insights into breast cancer patient outcomes through the examination of stromal biomarkers. *Cell Adh Migr.* 2012;6(3):249-260.

PRINCIPALES EVENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES

1. ESMO 18th World Congress on Gastrointestinal Cancer 2016. Del 29 de junio al 02 de julio de 2016. Barcelona, España. Mayor información: <http://congresos-medicos.com/congreso/esmo-18th-world-congress-on-gastrointestinal-cancer-2016-7102>.
2. 9th European Scientific Oncology Conference (ESOC-9). Del 07 de julio al 09 de julio 2016. Marbella, España. Mayor información: b.navarro@bnyco.com
3. XXIX Congreso Venezolano de Neumonología y Cirugía Torácica / VI Congreso Venezolano de Neumopediatría. Del 19 de julio al 21 julio 2016. Hotel Eurobuilding & Suites. Caracas, Venezuela. Mayor información: <http://sovetorax.org>.
4. ASTRO. Annual Meeting Boston Convention and Exhibition Center. Del 25 de septiembre al 28 de septiembre 2016. Boston, Massachusetts. Mayor información: <https://www.astro.org/Meetings-and-Events/Index.aspx>.
5. XVIII Congreso Venezolano de Ciencias Médicas XXII Reunión del Consejo Directivo de ALANAM. Del 27 de septiembre al 01 de octubre 2016. Hotel Renaissance Caracas. Mayor información: <http://www.tanyalasses-eventos.com/eventos/alanam/index.html>
6. 48th Congress of the International Society of Pediatric Oncology. Del 19 de octubre al 22 de octubre 2016. Dublin, Irlanda. Mayor información: <http://congresos-medicos.com/congreso/48th-congress-of-the-international-society-of-paediatric-oncology-5094>
7. XVII Congreso Venezolano de Oncología. Del 25 de octubre al 28 de octubre 2016. World Trade Center. Valencia, Estado Carabobo. Mayor información: Tel:+58-212-9798635. <http://www.oncologia.org.ve>
8. San Antonio Breast Cancer Symposium. Del 06 de diciembre al 10 de diciembre 2016. Texas, EE.UU. Mayor información: www.sabcs.org