



Revista Venezolana de

Oncología

Organo Divulgativo Oficial de la
Sociedad Venezolana de Oncología

Depósito legal: pp 19892DF538

Depósito legal: ppi 201402DC4448

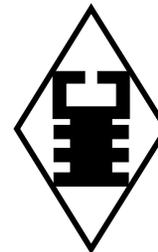
ISSN:0798-0582

ISSN:E 2343-6239

Vol. 29, No. 1

Enero - Marzo 2017

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



SUMARIO

EDITORIAL

Inicio de otro año. Ingrid Nass de Ledo 1

ARTÍCULOS ORIGINALES

Radioterapia intraoperatoria con Intrabeam experiencia de la Unidad de Mastología Clínica Leopoldo Aguerrevere y Oncobeam. Ricardo Paredes H, Gerardo Hernández M, Alecia Cosson B, Claudia González C, Juan Hernández R, José Ghalebr, Francisco Dona, Giuseppe Pasquale, Adriana Pesci-Feltri, Álvaro Gómez, Elizabeth González, María Mercedes Benítez, Wendy Hurtado, Néstor Sánchez, Ivo Rodríguez. 2

Frecuencia mutacional Kras-Nras en cáncer de colon metastásico/recaída implicaciones en la supervivencia. Guillermo Borga H, Bárbara Martínez A, José Maldonado R. 15

Radioterapia hipofraccionada en tratamiento preservador del cáncer de mama estadio precoz experiencia de 6 años. Sandra López V, Sara Ott I, Laura Aguirre P, Nelson Urdaneta L, Andrés Vera G, Laura Ruan S. 22

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Relación entre el tipo molecular de cáncer de mama y el resultado de la biopsia de ganglio centinela. Marco López T, Adriana Pesci Feltri, Isabel García F, Vincent Guida, Andreina Fernández, Ricardo Blanch. 32

CASOS CLÍNICOS

La inmunohistoquímica en el diagnóstico del adenocarcinoma de trompas de Falopio. Reporte de un caso. Sunangela Escalona, Marco Rezic, Joaquín Cabrera, Carmen Silva, María Foo, Miriam Naranjo. 38

Linfoma Malt primario de tiroides en paciente con tiroiditis de Hashimoto reporte de un caso. Humberto M Pontillo Z, Tolentino Dos Santos, Aldo Reigosa, Marie L García, Katherine Ferragonio L, María E Malaspina R 46

COMUNICACIONES BREVES

Tumor neuro-endocrino del páncreas de células insulares no funcionante. Wilmar De Jesús Briceño R, Humberto Pérez C, Francisco Gil C, Wilmar A. Briceño B. 52

Patología tumoral de la vesícula biliar revisión de casuística del IOMP. Miguel A Pacheco, Eddy V Mora, Jon Urbistazu, Nairim Revilla, Massiel Fernández, Eliécer Payares. 59

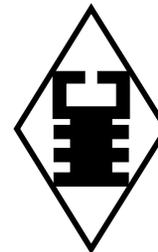
DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA

Primera experiencia venezolana en manejo no quirúrgico del cáncer de recto con respuesta clínica completa posterior a terapia neoadyuvante. Armando Gil Mendoza, Rafael Delgado Morales, Leonardo Russo. 65

NOTICIAS

Principales Eventos Nacionales e Internacionales 76

Instrucciones generales para los autores V



SUMMARY

EDITORIAL

Beginning of another year. Ingrid Nass de Ledo 1

ORIGINAL ARTICLES

Intraoperative radiation therapy with Intrabeam experience in the Mastology Unity Leopoldo Aguerrevere Clinic and Oncobeam. Ricardo Paredes H, Gerardo Hernandez M, Alecia Cosson B, Claudia Gonzalez C, Juan Hernandez R, Jose Ghalebr, Francisco Dona, Giuseppe Pasquale, Adriana Pesci-Feltri, Alvaro Gomez, Elizabeth Gonzalez, Maria Mercedes Benitez, Wendy Hurtado, Nestor Sanchez, Ivo Rodriguez. 2

Frequency mutational Kras-Nras in cancer of colon metastatic/relapse implications in the survival. Guillermo Borga H, Barbara Martinez A, Jose Maldonado R. 15

Hypofractionated radiation therapy in the early breast cancer preserved treatment six years of experience. Sandra Lopez V, Sara Ott I, Laura Aguirre P, Nelson Urdaneta L, Andres Vera G, Laura Ruan S. 22

REVIEW ARTICLES

Relationship between the type molecular of cancer of breast and the result of the biopsy of sentinel node. Marco Lopez Tovar, Adriana Pesci Feltri, Isabel Garcsa Fleury, Vincent Guida, Andreina Fernandes, Ricardo Blanch. 32

CLINICAL CASES

The Immunohistochemistry in the diagnosis of the adenocarcinoma of Falopian tube. Report of a case. Sunangela Escalona, Marco Rezig, Joaquin Cabrera, Carmen Silva, Maria Foo, Miriam Naranjo. 38

Primary MALT lymphoma of thyroids in patient with Haschimoto thyroiditis. A case report. Humberto M Pontillo Z, Tolentino Dos Santos, Aldo Reigosa, Marie L Garcia, Katherine Ferragonio L, Maria E Malaspina R. 46

BRIEF COMUNICATIONS

Neuroendocrine tumor of the pancreas of insular not functioning insular cells. Wilmar De Jesus Briceño R, Humberto Perez C, Francisco Gil C, Wilmar A. Briceño B. 52

Pathology tumor of the gallbladder bile review of casuistry of the IOMP. Miguel A Pacheco, Eddy V Mora, Jon Urbistazu, Nairim Revilla, Massiel Fernandez, Eliecer Payares. 59

INTEREST IN ONCOLOGY

First Venezuelan experience in non-surgical management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy. Armando Gil Mendoza, Rafael Delgado Morales, Leonardo Russo. 65

NEWS

Next National and International events. 76

General instruction for authors. V

Revista Venezolana de Oncología



VOI. 29

ENERO - MARZO 2017

Nº 1

EDITORIA:

Dra. Ingrid Nass de Ledo.

COMITÉ EDITORIAL:

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

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)

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>

SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA

JUNTA DIRECTIVA. 2016 – 2018

PRESIDENTE:

Dr. Gustavo Gotera González

VICEPRESIDENTE:

Dra. María Teresa Coutinho De Sousa

SECRETARIA:

Dra. Carmen Umbría Rondón

DIRECTORA DE PUBLICACIONES:

Dra. Aisa Manzo Porras

DIRECTORA DE FINANZAS:

Dra. Doris Barboza Dávila.

DIRECTOR DE EDUCACIÓN:

Dr. Alirio Mijares Briñez

DIRECTOR DE RELACIONES INSTITUCIONALES:

Dr. Alejandro Cordero González

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 Electrónica



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License

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°: 0134-0015-6101-5304-2578 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, 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.oncologia.org.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, Método, Resultados, Discusión, Agradecimientos y Referencias. 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 2015).

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

INICIO DE OTRO AÑO

INGRID NASS DE LEDO

EDITORA

Comenzamos el volumen 29 de nuestro órgano divulgativo oficial: La Revista Venezolana de Oncología. Este número es especial no solo porque con él se inicia con esperanza el nuevo año, también porque incluimos en sus páginas cuatro de los cinco premios otorgados en nuestro magno evento el “XVII Congreso Venezolano de Oncología 2016”, que culminó exitosamente el pasado mes de noviembre, en la ciudad de Valencia, Estado Carabobo.

Investigar, escribir y luego publicar es una tarea ardua y requiere tiempo, como también el trabajo editorial al artículo que llega a nuestra redacción; es parte de nuestra responsabilidad y seriedad, como medio de divulgación científica que debemos hacerlo minuciosamente y respetando las Normas por las que se rige la Revista.

Dada la cantidad de trabajos que nos envían corregimos por estricto orden de llegada, es por ello que les pedimos un poco de paciencia, el

trabajo editorial es delicado, sería más fluido si se respetaran las Normas al envío del mismo, estas aparecen en “Instrucciones Generales a los Autores”, en cada número y en nuestra página Web. Asimismo, las referencias bibliográficas al estilo de Vancouver, las palabras clave utilizando los términos de los Descriptores en Ciencias de la Salud, y el Sistema Internacional de Medidas SI. Toda esa información la encuentras actualizada en nuestra página Web.

Tú trabajo no estará completo hasta que no sea publicado, si este no es visible simplemente no existe.

Amigo lector y colaborador, al esmerarte en la redacción y elaboración de tu trabajo, cumpliendo las Normas de publicación haces que el flujograma de la Revista se agilice, y las publicaciones se hagan más fluidas. Esperamos tu colaboración.

RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA CON INTRABEAM EXPERIENCIA DE LA UNIDAD DE MASTOLOGÍA CLÍNICA LEOPOLDO AGUERREVERE Y ONCOBEAM

RICARDO PAREDES H, GERARDO HERNÁNDEZ M, ALECIA COSSON B, CLAUDIA GONZÁLEZ C, JUAN HERNÁNDEZ R, JOSÉ GHALEBR, FRANCISCO DONA, GIUSEPPE PASQUALE, ADRIANA PESCI-FELTRI, ÁLVARO GÓMEZ, ELIZABETH GONZÁLEZ, MARÍA MERCEDES BENÍTEZ, WENDY HURTADO, NÉSTOR SÁNCHEZ, IVO RODRÍGUEZ

TRABAJO GANADOR PREMIO "DR. ALEJANDRO CALVO LAIRET" 2016

RESUMEN

OBJETIVO: La evolución de la radioterapia siguiendo la filosofía del menor tratamiento posible, resultado más efectivo, con menos complicaciones y mejor calidad de vida; llevó a desarrollar la radioterapia parcial acelerada y radioterapia intraoperatoria, motivo de nuestra revisión. La aplicación de esta en pacientes adecuadamente seleccionados representa que en un mismo tiempo quirúrgico realizamos cirugía con resección de tumor primario, evaluamos extensión locoregional con ganglio centinela y consolidamos tratamiento local con radioterapia entregando una dosis única o "boost". **MÉTODO:** Selección del paciente es crucial para el éxito del método, nuestro protocolo de inclusión para IORT único se realiza según estudio TARGIT-A. Desde septiembre 2013-junio 2016, 267 pacientes tratados con unidad INTRABEAM, edades entre 28-87 años de los cuales 56 % fueron tratamientos únicos, 44 % tratamientos tipo "boost" para luego complementar con radioterapia externa a toda la mama. **RESULTADOS:** El procedimiento es bien tolerado, los efectos secundarios más relevantes son 13 % de seromas y 15 % fibrosis, que en su mayoría es leve y disminuye con el tiempo. No hubo necrosis en bordes o dehiscencia de herida. Pacientes tratadas con protocolo de IORT único que poseen implantes mamarios no sufrieron complicaciones. Resultados estéticos excelentes. No hemos tenido recidivas, pero tenemos muy corto tiempo de seguimiento. **CONCLUSIÓN:** La radioterapia intraoperatoria con Intrabeam es un procedimiento seguro y práctico. Permite en un solo tiempo el tratamiento del cáncer, con el consiguiente ahorro de tiempo, dinero, menor afectación emocional de la paciente.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, radioterapia, Intrabeam, resección, resultados.

SUMMARY

OBJECTIVE: The evolution of radiotherapy following the philosophy of the less treatment possible, with best effective treatment, with fewer complications and better quality of life; it took to develop the accelerated partial radiotherapy and intraoperative radiotherapy, reason for our review. The application of this in properly selected patients is that in a same surgical time we performed surgery with resection of the primary tumor, evaluate locoregional with sentinel lymph node extension and consolidate local treatment with radiotherapy delivering a single dose or "boost". **METHOD:** The patient selection is crucial to the success of the methods; our inclusion for single IORT protocol is performed according to TARGIT-A study. From September 2013-June 2016, 267 patients treated with INTRABEAM unit, aged 28-87 years of which 56 % were unique treatments, 44 % treatment type "boost" to then complement with external radiotherapy entire breast. **RESULTS:** The procedure is well tolerated, the most relevant effects are 15 % and 13 % seroma and fibrosis, which is mostly mild and decreases with time. There was no necrosis in edges or wound dehiscence. The patients treated with Protocol IORT unique who possessing implants breast not suffered complications. Excellent aesthetic results are obtained. We haven't had recurrences, but we have very short time tracking. **CONCLUSION:** Intraoperative radiotherapy with Intrabeam is a safe and practical procedure, allows in an only time the treatment of the cancer, with the consequent saving of time, money, less involvement emotional of the patient.

KEY WORDS: Cancer, breast, radiation therapy, Intrabeam, resection, results.

Recibido: 18/09/2016 Revisado: 30/09/2016
Aceptado para publicación: 12/12/2016

Correspondencia: Dr. Ricardo Paredes H. Clínica Leopoldo Aguerrevere, Caracas, Venezuela. Tel:+58 4166272847 E-mail: raparedesh@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La radioterapia externa ha sido fundamental para el tratamiento y control locorregional del cáncer de mama ⁽¹⁾, demostrando una disminución significativa en la recidiva local y la mortalidad de los pacientes ^(2,3). Así como la cirugía mamaria ha evolucionado desde la mastectomía radical de Halsted, pasando por la radical modificada a la cirugía preservadora y terminando en el ganglio centinela; siguiendo la filosofía del menor tratamiento posible para lograr el resultado más efectivo, con menos complicaciones y mejor calidad de vida; la radioterapia sigue una evolución análoga desde el uso de cobalto a los aceleradores lineales con radioterapia conformada, parcial acelerada y braquiterapia. De estas últimas, la radioterapia intraoperatoria (*IORT* de sus siglas en inglés), que es el motivo de nuestra revisión, ha representado un paso agigantado en la simplificación de los tratamientos, con mayores o similares resultados y menos efectos colaterales que los tratamientos estándar.

La omisión de la radioterapia está asociada a un incremento en la recidiva, aún en pacientes de buen pronóstico ⁽⁴⁾. El 80 %-90 % de las recidivas, con o sin radioterapia, se localizan en las adyacencias al lecho tumoral de la lesión primaria, lo que sugiere que la aplicación de la radioterapia directamente al mismo lograría un control local similar a la radioterapia externa completa de la mama, en pacientes seleccionados ⁽⁵⁾, evitando la irradiación de tejido sano que eventualmente no presentaría recidivas. Unos minutos de *IORT* sustituye de 4 a 6 semanas de radioterapia externa (RTE) cuando se utiliza como tratamiento único, 0,1 a 2 semanas de RTE si se utiliza como refuerzo (*boost*).

La RTE tiene efectos secundarios conocidos tales como dermatitis, hiperpigmentación, atrofia cutánea, osteorradionecrosis, neumonitis,

toxicidad cardíaca en los tratamientos de la mama izquierda, etc. Al irradiar directamente el lecho tumoral y solamente centímetros del tejido adyacente, la *IORT* permite una mayor eficiencia del tratamiento al tejido afectado, con menor efecto a los tejidos sanos y órganos cercanos.

La aplicación de la *IORT* en pacientes adecuadamente seleccionados representa que en un mismo tiempo quirúrgico realizamos la cirugía con resección de tumor primario, evaluamos la extensión locorregional con el ganglio centinela y consolidamos el tratamiento local con la radioterapia.

En el año 2001, Vaidya y col. ⁽⁶⁾ describen el uso de fotones en un sistema portátil novedoso que entrega una radioterapia conformal de rápida atenuación y reduce el daño a distancia llamado INTRABEAM (*Carl Zeiss Surgical Oberkochen, Alemania*®) y con su primer ensayo con el nombre de TARGIT (*targeted intraoperative radiotherapy*) inician los estudios para comparar este tipo de radioterapia con la radioterapia externa convencional. Dicho sistema es el que utilizamos actualmente.

En esta publicación hacemos un seguimiento de nuestra experiencia con la *IORT*, complementando lo presentado anteriormente ⁽⁷⁾ por la Unidad de Mastología de la Clínica Leopoldo Aguerrevere e incluyendo al equipo Oncobeam.

MÉTODO

Según la técnica descrita en nuestra publicación ⁽⁸⁾, desde septiembre de 2013 hemos utilizado el dispositivo INTRABEAM (*Carl Zeiss Surgical Oberkochen, Alemania*®) (Figura 1) para administrar la *IORT*. Este consiste en un pequeño generador de fotones provenientes de acelerar electrones a través de una sonda de 10 cm de longitud y 3,2 mm de diámetro que al colisionar con un target de oro producen rayos X de baja energía (~50 kV) estos son emitidos

de manera isotrópica (Figura 2). La punta del generador se convierte en una fuente de radiación que se somete a un control de calidad previo a cada tratamiento.

Sobre la sonda se coloca un aplicador esférico con el diámetro adecuado para cubrir toda la superficie de la cavidad en el lecho tumoral y así obtener una distribución homogénea de dosis en todos los márgenes, para ello contamos con aplicadores con punta esférica de diámetros que

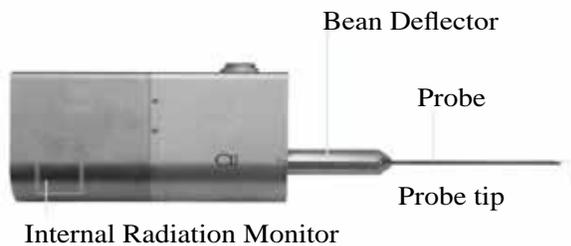


Figura 1. INTRABEAM®.

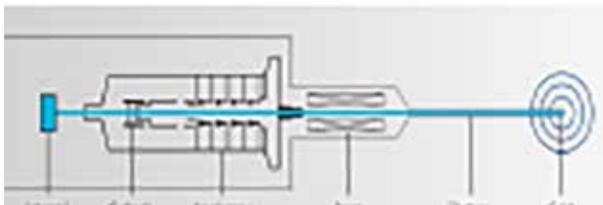


Figura 2. Generador de Rayos X.

varían en un rango de 1,5 cm a 5 cm aumentando en 0,5 cm cada uno (Figura 3).



Figura 3. Aplicadores esféricos.

La selección del paciente es crucial para el éxito del tratamiento. Nuestro protocolo de inclusión para *IORT* único se realiza según lo indicado en el estudio TARGIT-A⁽⁹⁾ y consiste de los siguientes requisitos (Cuadro 1).

Los pacientes que no cumplan con estos requisitos son estudiados, según sea el caso, para clasificar a la *IORT* tipo *boost* o refuerzo. De la misma manera y siguiendo el estudio antes mencionado, solo tratamos los pacientes según el protocolo del grupo pre-patología,

Cuadro 1. Requisitos para *IORT* único

Edad	> 45
Tipo histológico	Ductal infiltrante
Ganglio centinela	Negativo
Receptor hormonal	Al menos uno positivo
Herb2-neu	Negativo
Tamaño del tumor	< 2 cm
Márgenes	Negativo
Infiltración linfovascular	Ninguna
Componente intraductal	< 25 %

descrito en el mismo trabajo y que consiste en la tumorectomía, evaluación intraoperatoria del tumor, ganglio centinela e Intrabeam en el mismo acto operatorio.

Realizamos una mastectomía parcial oncológica (tumorectomía) con márgenes adecuados, la muestra es enviada a anatomía patológica para verificar que los márgenes estén sin enfermedad, en lesiones subclínicas se envía la muestra primero al servicio de radiología para constatar la resección de la lesión, previa colocación de semilla de yodo 125 (ROLL) o el arpón. Se realiza la biopsia del ganglio centinela (Figura 4).



Figura 4. Extracción del ganglio centinela.

Una vez completada la tumorectomía y confirmada la negatividad de los márgenes por el servicio de patología, ampliando los mismos de ser necesario, se desarrolla un bolsillo en el lecho tumoral con la finalidad que el aplicador esférico cubra la cavidad (Figura 5).

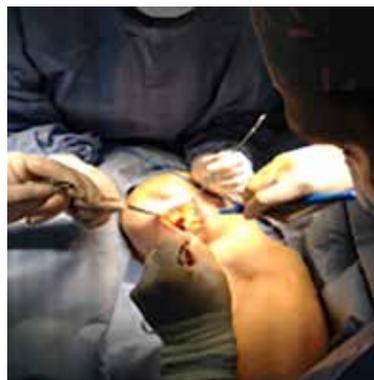


Figura 5. Diseño del bolsillo.

Se selecciona un aplicador con el diámetro adecuado y es insertado en la cavidad quirúrgica evitando espacios libres entre dicha cavidad y el aplicador, para garantizar la entrega de la dosis establecida. El bolsillo se cierra en su parte superior con una sutura tipo jareta (Figura 6). Se separa la piel suprayacente, ya sea con un retractor bucal, gasa húmeda o puntos de sutura, la colocación de gasas ha resultado la más práctica y efectiva (Figura 7).



Figura 6. Cerrando bolsillo.



Figura 7. Aplicador colocado con retractor bucal.

A continuación se colocan protectores de tungsteno sobre la paciente para atenuar la radiación dispersa. Los rayos X interactúan con el tejido blando entregando toda su energía, resultando en una rápida atenuación de exposición, lo que permite realizar el tratamiento en el quirófano sin necesidad de blindaje adicional (Figura 8).



Figura 8. Intrabeam y protectores de tungsteno colocados en el paciente.

El tiempo de tratamiento es calculado individualmente dependiendo de la dosis, el tamaño del lecho tumoral y por consecuencia el tamaño del aplicador. Cada aplicador tiene un factor de atenuación que toma en cuenta la dispersión generada por su tamaño. Para tratamientos únicos se aplica una dosis de 20 Gy a 2 mm de profundidad en el lecho tumoral y para un tratamiento tipo *boost* la dosis es de 20 Gy a dicha superficie durante la cirugía para luego recibir el complemento de RTE.

Luego de administrar el tratamiento con Intrabeam se colocan clips de titanio en el lecho tumoral y axila, se reconstruye el lecho tumoral completando el procedimiento. El desarrollo de colgajos para realizar el bolsillo que aloja y cubre la esfera, ayuda en este momento para la reconstrucción mamaria y lograr un resultado estético adecuado.

Se han tratado un total de 267 pacientes, con edades comprendidas entre 28 y 87 y un promedio de 59 años (Cuadro 2).

Cuadro 2. Edad de pacientes tratados con Intrabeam

Edad	Número	(%)
<30	3	1
30-40	9	3
41-45	25	9
46-50	31	12
51-55	34	13
56-60	37	14
61-65	46	17
66-70	36	13
71-75	24	9
76-80	15	6
>80	7	3
Total pacientes tratados	267	
Promedio edad	59	

De estos 267 pacientes, 150 fueron tratamientos únicos y 117 fueron boost (Cuadro 3).

Para tratamientos únicos, las edades están entre 44 y 87 años, con un promedio de 61 años (Cuadro 4).

Para tratamientos *boost* dichas edades oscilan entre 30 y 85 años, con un promedio de 56 (Cuadro 5).

El promedio de edad del grupo boost es 5 años menor porque incluimos a pacientes más jóvenes cuyo tratamiento Intrabeam será complementado con RTE, con el beneficio de reducir en una o dos semanas el tratamiento de RTE, lo cual es un

Cuadro 3. Porcentaje de pacientes tratados como único o *boost*

Tipo de Tratamiento	Número	(%)
Tratamiento único	150	56
Tratamiento <i>boost</i>	117	44
Total pacientes tratados	267	

Cuadro 4. Edad de pacientes con tratamiento único

Tratamiento único Edad	Número	(%)
<30	0	0
30-40	0	0
41-45	6	4
46-50	17	11
51-55	23	15
56-60	24	16
61-65	33	22
66-70	23	15
71-75	12	8
76-80	8	5
>80	4	3
Total pacientes	150	
Promedio edad	61	

Cuadro 5. Edad de pacientes con dosis *boost*

Tratamiento <i>boost</i> Edad	Número	(%)
<30	3	3
30-40	9	8
41-45	19	16
46-50	14	12
51-55	11	9
56-60	13	11
61-65	13	11
66-70	13	11
71-75	12	10
76-80	7	6
>80	3	3
Total pacientes	117	
Promedio edad	56	

beneficio sobre todo en pacientes con domicilio lejano a los centros de radioterapia.

En el Cuadro 4, incluimos 6 pacientes (4%) del grupo Intrabeam con tratamiento único menores de 45 años. Esto se debe a que las características del tumor tales como tipo histológico, tamaño tumoral, grado histológico y nuclear y estado de la axila, lo colocaban en un grupo de muy bajo riesgo y, en mutuo acuerdo con la paciente se decidió incluirla en este grupo.

RESULTADOS

Con un seguimiento máximo de 33 meses y un seguimiento medio de 12 meses, todavía no poseemos una data estadística con resultados significativos en lo que respecta a sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. Desde el inicio de nuestra experiencia en septiembre 2013, no se han presentado recidivas locales ni enfermedad a distancia en ninguno de los 267 pacientes tratados tanto como tratamiento único

o *boost*. Todos los pacientes han cumplido con su seguimiento. Los controles han sido trimestrales en el primer año y semestrales en el segundo, realizando mamografías y ecos mamarios anuales. Los cambios imaginológicos del tratamiento con Intrabeam presentan menos edema de piel o aumento densidad mamaria, que caracterizan a los tratamientos con RTE (Figura 9, 10).



Figura 9. Cicatriz quirúrgica sin deformidad.

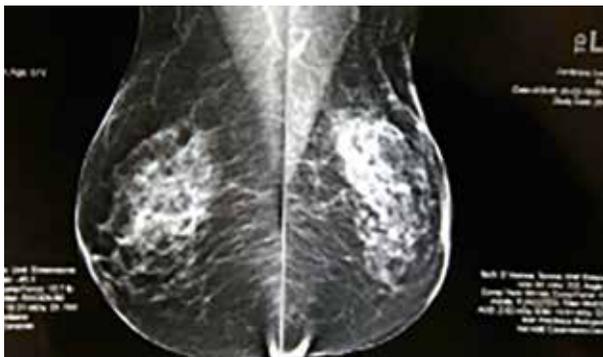


Figura 10. Mamografía posterior a tratamiento mama izquierda.

Los efectos secundarios más relevantes son un 13 % de colecciones serosas y 15 % de fibrosis, que en su mayoría es leve y disminuye con el tiempo (Cuadro 6). No hubo necrosis en los

Cuadro 6. Complicaciones

Tipo de Complicación	Número de pacientes	%
Colección serosa	35	13
Fibrosis	40	15,00

bordes o dehiscencia de la herida, como está descrito en la literatura ⁽⁹⁾.

Solo una paciente tratada como *boost* con un tumor de 1,2 cm, con una micrometástasis en el ganglio centinela tuvo una complicación mayor, presentando a los 3 meses un cuadro inflamatorio, mastitis y absceso en el lecho operatorio. Ameritó re-intervención con el hallazgo de una necrosis severa. No fue incluida en el protocolo porque el complemento de RTE lo recibió en otra unidad de radioterapia diferente a la nuestra.

En nuestra experiencia, las pacientes tratadas con protocolo de *IORT* único que poseen implantes mamarios no sufrieron complicaciones. Los resultados estéticos fueron excelentes (Figura 11, 12,13).

Según una encuesta realizada a un grupo de nuestros pacientes tratados con RTE o Intrabeam, con respecto a satisfacción y calidad de vida, se



Figura 11. Prótesis e Intrabeam.



Figura 12. Mamografía MLO.



Figura 13. Mamografía CC.

pudo concluir que factores tales como tatuaje, discomfort, dolor en la mama o en la herida operatoria, quemadura de la piel, dolor en el brazo o dificultad en el retorno a la rutina diaria o trabajo fueron casi inexistentes en las pacientes tratadas con Intrabeam⁽¹⁰⁾.

No hubo necesidad de re-intervención por márgenes comprometidos en el informe definitivo de la biopsia.



Figura 14. Resultado estético.



Figura 15. Resultado estético.

DISCUSIÓN

Los cambios en el tratamiento del cáncer de mama son inmensos, particularmente en los últimos 15 años, demostrando que las terapias actuales más conservadoras han sido equivalentes a terapias previas más radicales en lo que respecta a supervivencia global y libre de enfermedad, con el consiguiente logro de una mayor calidad de vida

y menor frecuencia de efectos secundarios ⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

La RTE a toda la mama comprende de 45-50 Gy en fracciones diarias por 4-5 semanas, con la aplicación adicional de un refuerzo o *boost* externo de 10-16 Gy al lecho tumoral, lo que agrega una o dos semanas más al tratamiento; esto lleva a un excelente control local del tumor y una recurrencia local de alrededor del 6 %, con un seguimiento medio de 10 años. Sin embargo, en vista de la baja frecuencia de recurrencias, el concepto de irradiación parcial acelerada de la mama ha ganado interés con respecto a varios métodos ⁽¹⁵⁾. Este hecho ha dirigido nuevos enfoques en la radioterapia, ajustándose a la porción de la mama considerada de alto riesgo para desarrollar recurrencia local.

IORT es un método que ofrece la ventaja de delimitar el lecho tumoral con control visual durante la cirugía, con una excelente homogeneidad de dosis y un alto control de protección de tejidos y órganos adyacentes ^(16,17), disminuyendo, por ejemplo, significativamente la irradiación al corazón y pulmón, y por consiguiente el riesgo de complicaciones tardías.

El tratamiento es aplicado antes que las células tumorales tengan tiempo de proliferar; al momento de la cirugía las células tienen una mayor vascularidad y metabolismo aeróbico, lo que las hace más radio-sensibles que luego de varias semanas poscirugía, donde ocurren alteraciones vasculares y fibrosis que disminuyen la oxigenación en el área a tratar ⁽¹⁶⁾.

Estudios histopatológicos en mujeres seleccionadas para cirugía conservadora de mama han demostrado que es improbable que la extensión microscópica de células malignas alcance más de 1 cm ⁽¹⁶⁾, por lo que la recurrencia local muy probablemente se genera de células que rodean el tumor primario y no de focos tumorales adicionales; esto sugiere que el blanco primario que requiere tratamiento adyuvante con radioterapia, luego de la tumorectomía (con márgenes negativos), está probablemente

limitada a un área de 2 cm alrededor de los bordes del lecho de resección quirúrgica ^(16,17). Tomando esto en cuenta, para evitar riesgos de recurrencia, se indica una dosis a 2 mm de profundidad del lecho tumoral, que entrega entre 7 y 8 Gy a un 1 cm de distancia del foco, y al sumar los márgenes resecaos por la tumorectomía, amplía el área de tratamiento e incluye el volumen deseado. En pacientes seleccionados, este método reduce el volumen mamario tratado y la duración del tratamiento sin disminución en la sobrevida.

Al analizar la evidencia existente con *IORT* como tratamiento único o en combinación con RTE, la mayoría de los trabajos incluyen una población pequeña, heterogénea. Carecen de aleatorización adecuada y de suficiente seguimiento.

La radioterapia intraoperatoria con electrones (ELIOT) fue iniciada en el Instituto Europeo de Oncología en 1999. Veronesi y col., en 2010 ⁽¹⁸⁾ evaluaron 1 822 pacientes tratados con radioterapia de electrones vs., RTE, luego de cirugía conservadora. El riesgo a recidiva fue 4,4 % vs., 0,4 % respectivamente y una mortalidad similar (96,8 % vs., 96,9 %), pero con menos efectos secundarios en el grupo *IORT*. Concluyeron que debía haber una mejor selección de pacientes. Intra y col. ⁽¹⁹⁾ usando la misma técnica ELIOT en 355 pacientes, algunos con contra indicaciones para RTE (Enfermedad de Hodgkin previamente irradiada, cardiopatías, etc.), evidenciaron una recidiva del 0,8 % ⁽¹⁹⁾.

Otras publicaciones que evalúan la radioterapia acelerada usando braquiterapia y radioterapia para estadios tempranos de cáncer de mama han confirmado la eficiencia de este tipo de tratamiento ⁽²⁰⁻²²⁾.

Vaidya y col., en su publicación en el 2010 ⁽⁹⁾, demostraron la ausencia de diferencia significativa, en términos de recurrencia local a 4 años, en 2 232 pacientes aleatorios a recibir RTE vs., *IORT* 50 kV (Intrabeam). El riesgo fue de 0,95 % para la RTE y de 1,2 % para el

Intrabeam, con una $P=0,41$. No hubo diferencias en sobrevida entre ambos grupos pero si una menor tasa de muertes no relacionadas al cáncer mamario ($P=0,0086$). La frecuencia de complicaciones y toxicidad fue similar en ambos grupos, pero la radio-toxicidad grado 3 fue mayor en la RTE. Este trabajo concluye que en pacientes seleccionados, la dosis única de radioterapia intraoperatoria aplicada durante la cirugía debe ser considerada como una alternativa a la RTE convencional.

Con la data de este trabajo, en el 2013 Vaidya y col., presentaron un póster en Saint Gallen concluyendo que la omisión de la RTE a la mama, luego de realizar la biopsia del ganglio centinela en pacientes con buen pronóstico no aumenta la recidiva axilar.

En el TARGIT-B, Vaidya y col., demostraron que la aplicación del Intrabeam como *boost*, junto con RTE luego de la cirugía conservadora, era tan efectivo como el *boost* administrado de manera convencional con la RTE, con probables menos efectos colaterales ⁽²³⁾.

En el 2014 Vaidya y col., publicaron su seguimiento a 5 años y un primer análisis de sobrevida global. Al comparar el grupo total el riesgo de recidiva a 5 años con TARGIT fue de 3,3 % vs., 1,3 % con RTE, no demostrando inferioridad en el TARGIT. El TARGIT pre-patología tuvo resultados similares a la RTE (3,3 % vs., 1,1 %) sin diferencia significativa, la cual si se evidenció en el grupo pos-patología (5,4 % vs. 1,7 %). Con respecto a la sobrevida global para cáncer de mama no hubo diferencia significativa (2,6 % vs., 1,9 %) $P=0,56$, pero las muertes no relacionadas a cáncer de mama si fueron significativamente menores en el TARGIT (1,4 % vs. 3,5 %) $P=0,0086$. Al igual que en el 2010, vuelven a concluir que el Intrabeam junto a la cirugía conservadora es una opción a la RTE en pacientes seleccionados.

En el análisis crítico que publicó Silverstein ⁽²⁵⁾ sobre el ELIOT y el TARGIT-A, considera que

con 5,8 años de seguimiento medio, existe un subgrupo de pacientes en los que la radioterapia intraoperatoria con electrones (IOERT) es aceptable. Con 29 meses de seguimiento medio con Intrabeam, los resultados de la *IORT* son prometedores, pero se requiere mayor seguimiento a largo plazo. Los pacientes del grupo pre-patología parecieran ser los mejores candidatos para la *IORT*, pero se necesita que la data este más madura y mantener estrictos protocolo de inclusión y seguimiento.

La utilización de la *IORT* en nuestros pacientes, ha representado un importante avance en el logro del estado del arte en nuestra práctica mastológica diaria. La posibilidad de tratar durante el acto quirúrgico el cáncer de mama de manera locorregional, es el mayor premio que tiene una paciente con diagnóstico temprano de su enfermedad. De la misma manera es una demostración del trabajo en equipo cirujano-radioterapeuta-físico médico.

El protocolo de trabajo siguiendo los criterios de selección de los pacientes para el TARGIT-A pre-patología ha permitido incluir pacientes de bajo riesgo para recidiva, que se benefician mejor del tratamiento único y nos permite seleccionar de manera adecuada a aquellos para tratamiento tipo *boost*, aplicando el tratamiento completo en minutos a los primeros y disminuyendo en aproximadamente 2 semanas el tratamiento radiante a los segundos, con el consiguiente ahorro de tiempo y dinero e incluso el beneficio psicológico de eliminar de 4 a 6 semanas de asistencia diaria a la radioterapia, sobre todo en nuestro país, con escasos equipos en funcionamiento.

De las 267 pacientes, 56 % 150 clasificaron para tratamiento único, lo que representa un mayor porcentaje de pacientes con diagnóstico temprano, entre otras características, que los hacen entrar en este grupo de tratamiento. El promedio de edad para ambos grupos, de 56 y 61 años, demuestra que existen en nuestro país

muchos casos de cáncer de mama en mujeres relativamente jóvenes. El 23 % ⁽²⁷⁾ de las pacientes en tratamiento tipo *boost* son menores de 45 años y 11 pacientes menores de 40, lo que confirma este hecho, sin tomar en cuenta que un grupo importante de ellas no clasifica para radioterapia intraoperatoria por presentarse con estadios mayores de la enfermedad. Por otro lado, el 30 % de las mujeres de la muestra total (267) son mayores de 66 años (82), la aplicación de radioterapia como tratamiento único o la disminución en los días de tratamiento, representa una mejoría en su calidad de vida, al no tener que movilizarse diariamente a la unidad de radioterapia. Si tomamos en cuenta solo los casos de tratamiento único, el 31 % de esas 150 pacientes (47) no tuvo que asistir a unidades de radioterapia, descongestionando las mismas y permitiendo además, dar tratamiento a otras pacientes con otras patologías, gran beneficio para un país con escasos dispositivos y centros de radioterapia.

La rapidez en la administración del tratamiento, la poca adecuación que amerita el área operatoria para aplicar las radiaciones, con el consecuente ahorro económico y la escasa o nula exposición del personal a las radiaciones hacen a este método muy atractivo.

Tenemos muy pocas complicaciones, con una frecuencia un poco mayor de colecciones serosas y fibrosis parcial localizada (13 % y 15 % respectivamente) que las vistas en el tratamiento estándar de RTE, pero mucho menor edema mamario y dermatitis actínica. Al año de seguimiento prácticamente no hay señales del tratamiento radiante aplicado.

No hemos tenido recidivas, pero es cierto que tenemos muy corto tiempo de seguimiento. También hemos sido estrictos en la selección de pacientes para tratamiento único y toda paciente que sale del protocolo se complementa con RTE. Las pacientes tratadas de esta manera, Intrabeam como *boost* + RTE han evolucionado muy bien

en el seguimiento del TARGIT-A. Los casos con ganglio centinela positivo reciben complemento de RTE, incluso con micrometástasis.

Hemos podido utilizar la *IORT* en pacientes con morbilidades importantes o contraindicaciones para RTE, como problemas cardíacos o pulmonares. Incluso tratamiento previo de linfoma en un caso. Esto hace que este método de tratamiento sea un recurso más en las posibilidades terapéuticas con las que contamos. Su versatilidad también se demuestra con la cirugía oncoplástica, donde muchas veces la rotación de colgajos hace que el lecho tumoral no quede donde inicialmente se realizó la resección. Al aplicar el Intrabeam, nos aseguramos de irradiar exactamente el lecho tumoral, ya sea como tratamiento único o como *boost*, aunque posteriormente lo rotemos durante este tipo de cirugía.

En pacientes portadoras de prótesis mamarias, los resultados estéticos son adecuados, con muy pocos efectos secundarios comparados con la RTE.

El seguimiento con imágenes es igual al de los tratamientos convencionales.

La radioterapia intraoperatoria con dispositivo Intrabeam es un procedimiento seguro y práctico. Permite en un solo tiempo el tratamiento del cáncer de mama, con el consiguiente ahorro de tiempo, dinero, menor afectación emocional de la paciente y con una efectividad similar a la RTE convencional, en pacientes seleccionados.

Falta mayor seguimiento para asegurar la seguridad de este método.

REFERENCIAS

1. Veronesi U, Banfi A, Saccozzi R, Salvadori B, Zucali R, Uslenghi C, et al. Conservative treatment of breast cancer. *Cancer*. 1977;39(Suppl 6):S2822-2826.
2. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection

- and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med.* 1981;305(1):6-11.
3. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, et al. Five years results of a randomized trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 1985;312(11):665-663.
 4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomized trials. *Lancet.* 2011;378(9804):1707-1716.
 5. Baum M, Vaidya JS, Mittra I. Multicentricity and recurrence of breast cancer. *Lancet.* 1997;349(9046):208.
 6. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, D'Souza DP, Naidu SV, Morgan S, et al. Targeted intra-operative (TARGIT): An innovative method of treatment for early breast cancer. *Ann Oncol.* 2001;12(8):1075-1080.
 7. Hernandez G, Paredes R, Cosson A, Gonzalez C, Hernandez J, Rodriguez I, et al. Intraoperative Radiation Therapy (Intrabeam). Experience at the Mastology Unit Leopoldo Aguerrevere Clinic. *JCT.* 2015;6(10):932-942.
 8. Paredes R, Hernández G, Cosson A, González C, Hernández JR, Rodríguez I. Radioterapia Intraoperatoria (Intrabeam). Técnica de aplicación. Experiencia en la Unidad de Mastología Clínica Leopoldo Aguerrevere. *Rev Venez Oncol.* 2015;27(1):30-36.
 9. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Wenz F, Massaruts S, Keshtgar M, et al. Targeted intra-operative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): An international, prospective, randomized, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376(9735):91-102.
 10. Chirico S, Paredes R, Soto A. Trabajo de tesis de 5to año de bachillerato. [Disertación] Caracas, Venezuela: Colegio Emil Friedman; 2014.
 11. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1233-1234.
 12. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi PL, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: Long term results of a randomizer trial. *Ann Oncol.* 2001;12(7):997-1003.
 13. [No authors List]. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med.* 1995;333(22):1444-1455.
 14. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-years survival: An overview of the randomized trials. *Lancet.* 2005;366(9503):2087-2106.
 15. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10 years results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(22):3259-3265.
 16. Maffuz A, Huerta J, Rodríguez S. En: Sánchez E, Sánchez C, Erazo M, editores. Cirugía conservadora y radioterapia intraoperatoria. Cáncer de mama, actualidades y controversias. México: Editorial Alfíl SA; 2015.p.259-268.
 17. Ohtake T, Abe R, Kimijima I, Fukushima T, Tsuchiya A, Hoshi K, et al. Intraductal extension of primary invasive breast carcinoma treated by breast-conservative surgery. *Cancer.* 1995;76(1):32-45.
 18. Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Zurrada S, Intra M. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: A study on 1,822 cases treated with electron. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;124(1):141-151.
 19. Intra M, Leonardi C, Luini A, Veronesi P, Gennari R, Gatti G, et al. Full-dose intraoperative radiotherapy with electrons in breast surgery: Broadening the indications. *Arch Surg.* 2005;140(10):936-939.
 20. Florczaka ZW, Roszaka A, Bratosa K, Milecki P, Karczewska-Dzionk A, Włodarczyk H. Intraoperative radiation therapy as part of breast conserving therapy of early breast cancer: Results of one year follow-up. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2013;18(2):107-111.
 21. Dubois JB, Hay M, Gely S, Saint-Aubert B, Rouanet P, Pujol H. IORT in breast carcinomas. *Front Radiat Ther Oncol.* 1997;31:131-137.
 22. Lemanski C, Azria D, Gourgon-Bourgade S, Gutowski M, Rouanet P, Saint-Aubert B, et al. Intraoperative radiotherapy in early-stage breast cancer: Result of the Montpellier phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3): 698-703.

23. Vaidya JS, Baum M, Tobias JS, Wenz F, Massarut S, Keshtgar M, et al. Long-term results of targeted intra-operative radiotherapy (TARGIT) boost during breast-conserving surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4):1091-1097.
24. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from TARGIT-A randomized trial. *Lancet.* 2014;383(9917):603-613.
25. Silverstein M, Fastner G, Maluta S, Reitsamer R, Goer DA, Vicini F, et al. Intraoperative radiation therapy: A critical analysis of the Eliot and Targit Trials. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(12):3793-3799.

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con los datos estadísticos de *The American Cancer Society* ⁽¹⁾, el cáncer colorrectal (CCR) representa el cáncer más frecuente dentro de las neoplasias del tracto digestivo. Es además, el tercer cáncer más frecuente y afecta tanto a hombres como a mujeres, con un riesgo de por vida de desarrollar la enfermedad, de 1/21 (4,7 %) y 1/27 (4,4 %) respectivamente. De igual manera, la mortalidad a causa de este cáncer, se ubica en la segunda causa más frecuente, cuando los datos se analizan globalmente. Datos similares en cuanto a incidencia se reportan en la estadística Europea ⁽²⁾; no obstante cabe acotar que la mortalidad en hombres es mayor que en mujeres, reportándose de 11 a 32/100 000 muertes anuales en la población masculina y de 7 a 16/100 000 muertes anuales en la población femenina.

Se estima que para el 2016, se diagnosticarán 95 270 nuevos casos de cáncer de colon y 39 220 nuevos casos de cáncer de recto. La mortalidad esperada es de 49 190 muertes ⁽¹⁾. En Venezuela, son pocos los datos estadísticos, no obstante, de acuerdo al último reporte del Ministerio del Poder Popular para la Salud, la patología neoplásica de colon y recto ocupa el quinto lugar en frecuencia de muerte por cáncer ⁽³⁾. Estos datos concuerdan claramente con una disminución de la incidencia, derivada de los programas de pesquisa, cambios en hábitos dietéticos, implementación de ejercicio en el día a día, así como en la disminución de hábitos carcinogénicos como el tabaquismo.

Así como la incidencia, la mortalidad también ha experimentado un importante descenso desde 1980 y 1990 ⁽⁴⁾, esto relacionado al empleo de combinación de regímenes de quimioterapia basados en fluoruracilo, oxaliplatino e irinotecán. Más recientemente se ha experimentado una duplicación en cuanto a la supervivencia de los pacientes con CCR en relación a la identificación

de características moleculares en el desarrollo de la enfermedad, que se dibujan en la actualidad como factores predictivos de respuesta clínica a tratamiento dirigido.

Ras es una familia de oncogenes que incluye KRAS, NRAS y HRAS. En el CCR las mutaciones se localizan sobre todo en el exón 2 (codones 12,13) de KRAS (en torno al 40 % de los pacientes) y menos frecuentemente, y de forma excluyente, en los exones 3 (codones 59,61) y 4 (codones 117,146) de KRAS. En cuanto a NRAS, las mutaciones se han determinado en los exones 2 y 3 y en menor medida 4; además en estrecha relación con 10 % de los pacientes que tienen KRAS Exón 2 no mutado ^(5,6).

El valor de las mutaciones de KRAS y NRAS, como factor pronóstico o predictivo, se ha analizado en los pacientes con CCR tanto en la situación adyuvante como en la enfermedad avanzada. La incidencia de mutaciones de los genes KRAS y NRAS en el CCR se sitúa cercana al 50 %. Estudios recientes no indican valor pronóstico de mutaciones de KRAS-NRAS en los estadios II y III de CCR; mientras que en la enfermedad metastásica es controversial. Por otra parte, el valor de las mutaciones de KRAS-NRAS, como factor predictivo de respuesta a la quimioterapia en el tratamiento adyuvante, es muy limitado, caso contrario a lo que ocurre en enfermedad metastásica.

Si bien la mayoría de las características del CCR que se conocen actualmente, surgen de estudios realizados en poblaciones de Europa y de EE.UU, un número muy pequeño de estudios han reportado la frecuencia de mutaciones en pacientes con CCR en América Latina. El estudio de Ciardello y col. ⁽⁷⁾; en pacientes con diagnóstico de CCR, que incluyó países de Centro y Suramérica como Argentina, Brasil, México y Venezuela, reportándose una frecuencia de mutaciones en el gen KRAS de 36 %, similar a la frecuencia reportada en Europa (40 %), pero superior a la de Asia (22 %). Particularmente,

Venezuela se perfila con una alta tasa de gen KRAS salvaje (77 %) ⁽⁷⁾.

Apesar de la relevancia del estudio molecular del CCR, tanto como factor pronóstico y predictivo de respuesta a tratamiento, no existe información publicada en nuestro medio, que permita la caracterización de la población venezolana a gran escala. De tal manera, se desconoce no solo la frecuencia, sino también el tipo de mutaciones presentes en nuestra población, lo que no permite establecer patrones de comportamiento de la enfermedad y en este sentido su prevención. Por tal motivo, es interés de los autores determinar la frecuencia de las mutaciones del KRAS-NRAS en pacientes con diagnóstico de CCR metastásico o en recaída, así como las implicaciones del estatus mutacional en la supervivencia global de estos pacientes.

ANTECEDENTES

La familia de los genes RAS (HRAS, NRAS y KRAS) es uno de los grupos de oncogenes más frecuentemente alterados en las neoplasias humanas como: pulmón 30 %, colon 40 %, páncreas 80 %, tiroides 55 %, entre los más frecuentes.

En una observación retrospectiva realizada por Karapetis y col. ⁽⁸⁾ se observó que de 394 pacientes estudiados, el 42 % portaban mutaciones del gen KRAS, específicamente a nivel del exón 2. Asimismo, la efectividad de la adición de cetuximab estaba íntimamente ligada a la mutación del KRAS ($P=0,01$ y $P<0,001$ para la interacción de la mutación con la sobrevida global y con la sobrevida libre de progresión específicamente). Concluyeron así, que la evaluación del estado mutaciones del gen KRAS es necesario en pacientes con CCR, para asegurar un tratamiento adecuado, identificando aquellos pacientes no respondedores al tratamiento anti-EGFR.

De tal manera, y de acuerdo a data internacional, en la actualidad se afirma que

aproximadamente el 30 %-50 % de los tumores colorrectales cuentan con al menos un exón del gen KRAS mutado; esto indica que hasta un 50 % de los pacientes con CCR podría responder a la terapia con anticuerpos anti-receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Sin embargo, el 40 %-60 % de los pacientes con KRAS salvaje (*Wild Type*) (*WT*), no responden a tal terapia, y en ese contexto existe la sospecha de que se encuentra involucrada la mutación del gen BRAF, que suele estar presente en un 5 %-10 % de estos tumores y que conlleva por tanto, a alteración de la respuesta a terapia blanco ⁽⁹⁾.

En el mismo orden de ideas, observaciones hechas por dos metanálisis ^(10,11) concluyen que la adición de anticuerpos monoclonales anti EGFR en pacientes con KRAS *WT* mejoró de manera significativa la tasa de respuesta objetiva, así como una mejoría estadísticamente significativa en la sobrevida libre de progresión y en la sobrevida global, tanto en pacientes de primera línea, como en segunda y tercera línea, sobre todo en aquellos pacientes que recibieron tratamiento con esquemas infusionales de 5-Fluouracilo. Sin embargo, en cuanto al valor pronóstico de KRAS, pese a que existen algunos estudios que han demostrado que algunos tipos específicos de mutación de KRAS tienen relación con la sobrevida, como la mutación G12V, la que se asociaría a un pronóstico más adverso de la enfermedad en relación a otros tipos de mutaciones ⁽¹²⁾, no se ha consensuado que los pacientes portadores de mutaciones activantes en el gen KRAS presenten una sobrevida global (SG) y sobrevida libre de enfermedad (SLE) mayor o menor respecto a aquellos pacientes que no portan dichas mutaciones ⁽¹³⁾.

En Venezuela, según el estudio de Estrada y col. ⁽¹⁴⁾; realizado en la ciudad de Maracaibo, se encontraron mutaciones en los codones 12 y 13 del oncogén KRAS en el 23,33 % de los pacientes. De estos 28,57 % en el codón 12, en el codón 13 se encontró un 57,14 % y 14,29 % para ambos codones.

MÉTODO

Estudio retrospectivo de cohorte analítico. Se analizaron todas las historias de los pacientes con ADC de colon metastásico o en recaída del Departamento de Historias Médicas, durante los años 2009 - 2015. De un total de 239 pacientes en el espacio de tiempo descrito, se identificaron 38 pacientes a los que se les realizó determinación del estatus mutacional KRAS y NRAS, todas las cuáles fueron incluidas en el estudio.

La evaluación molecular de los genes KRAS y NRAS se realizó a través del siguiente método: evaluamos los exones 2 (codones 12 y 13) y 3 (codón 61) para el gen KRAS y el exón 2 (codones 12 y 13), exón 3 (codones 59 y 61) y exón 4 (codones 117 y 146) del gen NRAS. Todos los exones requeridos para cada prueba genética son amplificados por PCR con cebadores de secuencia específica y posteriormente secuenciados por electroforesis capilar con el kit: BigDye 3.1 (*Applied Biosystems*). Equipo: ABI9700 *Thermocycler* (*Applied Biosystems*) en el *Genetic Analyzer Sequencer ABI310 de Applied Biosystems®*. El software de análisis utilizado es: *Sequencing Analysis 5.2 y SeqScape v2.5*.

Serevisaron 239 historias con las características previamente señaladas; obteniéndose un total de 38 pacientes para incluir en el estudio. Se registraron datos demográficos, histológicos y moleculares de dichos pacientes.

Se realizó un formato de recolección de datos para el análisis de cada historia clínica. todos los datos fueron registrados en el programa Excel de Microsoft Office 2014®. Se presentaron los datos en Figuras. Se realizaron cálculos de media y desviaciones estándar. Los datos fueron representados en valores absolutos y/o valores relativos según cada caso. La SG se calculó a través del método de Kaplan Meier. Para el análisis de significancia estadística se empleó el método de χ^2 , para un intervalo de confianza de 95 % y 1 grado de libertad, con un $\alpha = 3,84$.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 38 pacientes con ADC de colon metastásico o en recaída, con evaluación molecular los genes KRAS y NRAS, durante los años 2009- 2015.

La edad media de los pacientes en el estudio fue de 54,6 años de edad; siendo de 54,9 años para el sexo femenino y 54,38 para el sexo masculino. La distribución por sexo con un total de 20 mujeres y 18 hombres.

La Figura 1 y 2 representan la distribución de pacientes con análisis molecular de KRAS y NRAS según estadificación inicial y según recaída o enfermedad metastásica. En cuanto a la estadificación inicial, 9 pacientes fueron estadio II, 11 estadios III y 18 pacientes estadio IV. Por su parte, hubo un total de 20 pacientes en recaída y 18 pacientes metastásicos al momento del diagnóstico (estadio IV).

Se registraron 5 pacientes con mutación del gen KRAS, todas presentaron dicha mutación en el codón 12 del exón 2. Solo se registró 1 paciente con mutación en el codón 117 del exón 4 del gen NRAS (Figura 3). La presencia de mutaciones de los genes KRAS o NRAS fue

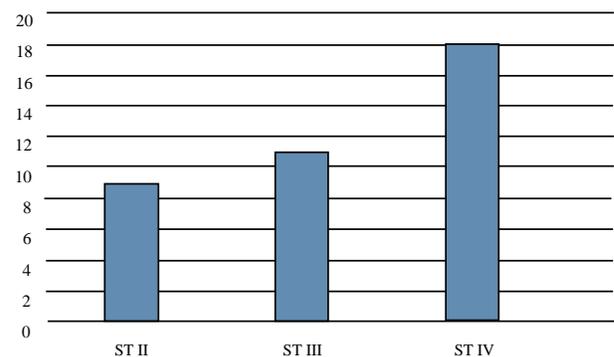


Figura 1. Distribución por estadios de los pacientes con ADC de colon con análisis molecular de KRAS y NRAS. Años 2009-2015.

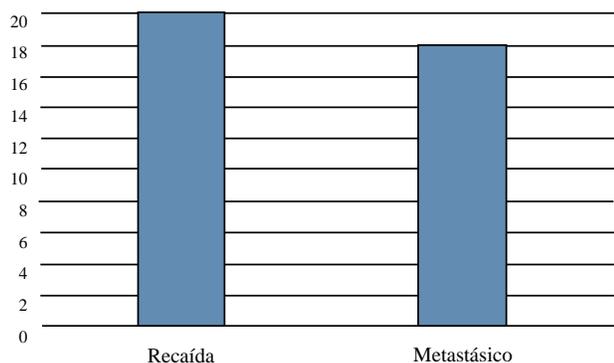


Figura 2. Distribución por recaída o enfermedad metastásica de los pacientes con ADC de colon con análisis molecular de KRAS y NRAS. Años 2009-2015.

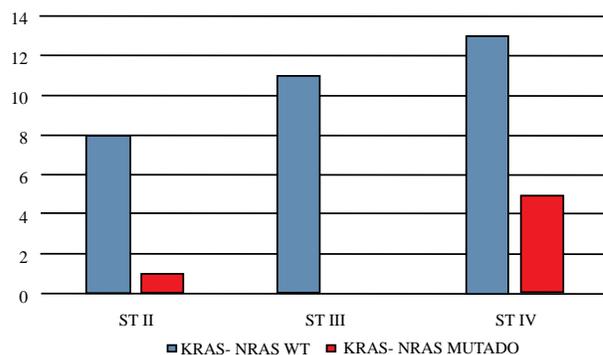


Figura 4. Distribución del estatus mutacional KRAS o NRAS en pacientes con ADC de colon según estadificación. Años 2009-2015.

más frecuente en pacientes con estadio IV, con un total de 5 pacientes mutados; mientras que, solo 1 paciente con estadio II fue detectado con mutación del gen KRAS (Figura 4).

En cuanto a la mortalidad y su relación con el estatus mutacional de los genes KRAS y NRAS, está representado en la Figura 5. Se registran 11 pacientes vivos y 21 fallecidos con KRAS o NRAS WT; mientras que, 3 pacientes con mutaciones detectadas están vivos y 3 fallecidos.

Asimismo, se relacionó la SG según el estatus mutacional para los genes en estudio. Se realiza una figura de Kaplan Meier donde ambas curvas se superponen. Las medias de SG distintas para el grupo WT (28,84 meses) y el grupo de pacientes con mutaciones detectadas (17,83 meses); sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa, con un valor de $X^2 = 0,1966$ para un IC de 9 5% y un $\alpha = 3,84$.

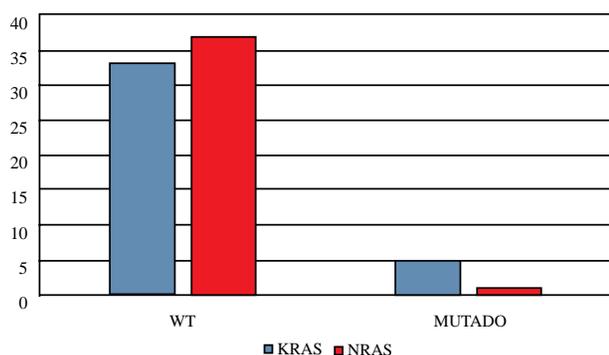


Figura 3. Frecuencia de la mutación KRAS o NRAS en pacientes con ADC de colon metastásico o en recaída. Años 2009-2015.

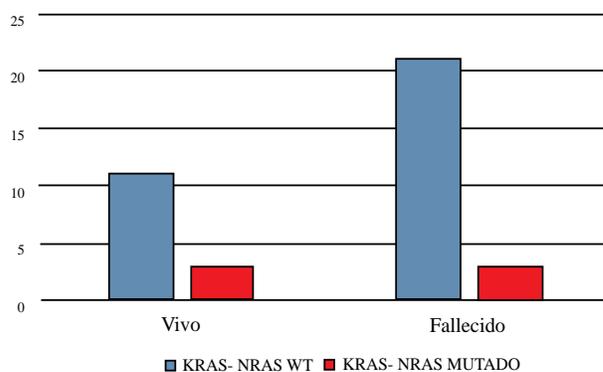
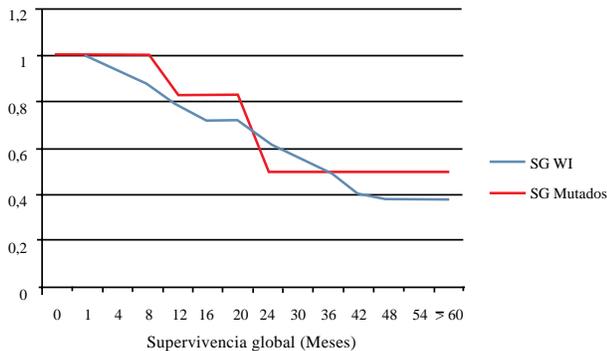


Figura 5. Mortalidad en valores absolutos según el estatus mutacional KRAS y NRAS en pacientes con ADC de colon metastásico o en recaída. Años 2009- 2015.



Intervalo de Confianza 95 %. $\alpha = 3,84$. $X^2 = 0,1966$.
Media WT: 28,84 meses / Media mutados: 17,83 meses.

Figura 6. Kaplan Meier SGal en pacientes con ADC de colon metastásico o en recaída según el estatus mutacional KRAS y NRAS. Años 2009-2015.

DISCUSIÓN

En nuestra experiencia, los datos obtenidos en cuanto a la frecuencia de mutaciones KRAS / NRAS no se comparan con la bibliografía revisada. En nuestro estudio, de un total de 38 pacientes incluidos, 32 pacientes resultaron WT y se registraron 5 mutaciones KRAS (todas las mutaciones en el codón 12 del exón 2); lo cual representa en valores relativos un 84,21 % de pacientes WT; con 13,15 % de mutación en el gen KRAS y sólo 2,6 % de mutaciones del gen NRAS.

La bibliografía revisada, señala frecuencia de mutaciones que del 40 % ⁽⁸⁾, 50 % ⁽⁹⁾ para la familia RAS. Por otro lado, estudios realizados en Venezuela, señalan una frecuencia de la mutación en 23,33 % ⁽¹⁴⁾; este hecho es comparable con lo obtenido en nuestros estudios, aun cuando nuestra experiencia señala un índice menor de mutaciones de la familia RAS. Hasta la fecha no encontramos reporte de frecuencia de la mutación para el gen NRAS en nuestra población, señalando que en nuestra experiencia,

la mutación de dicho gen tiene una frecuencia baja, de apenas 2,6 %.

Por otro lado, se trató de vincular la relación entre los pacientes con estatus mutacional WT y los pacientes con mutaciones en los genes KRAS o NRAS y la SG, en fin de caracterizar dicha mutación con pronóstico en este grupo de pacientes. En nuestra experiencia, la presencia de la mutación no tiene valor pronóstico en este grupo de pacientes, analizado a través del método de Kaplan Meier se obtiene curvas de comportamiento similar, con un valor de χ^2 de 0,1966, sin significancia estadística. Esto a pesar de la diferencia en los valores de SG media para ambos grupos, donde fue de 28,84 meses para los WT vs. 17,83 meses para los mutados; sin embargo, se requieren estudios con mayor población y mayor tiempo de seguimiento para determinar el valor pronóstico de la mutación de los genes KRAS o NRAS. La bibliografía consultada revela datos similares, donde a pesar de haber un valor predictivo para tratamiento en cuanto al estatus mutacional de los genes mencionados, no existen datos concluyentes para su valor como factor pronóstico ^(10,11,13).

En nuestra experiencia, pareciera que la frecuencia de las mutaciones de los genes KRAS y NRAS en nuestra población es menor a lo reportado en la literatura de poblaciones Europeas y Norteamericanas; sin embargo, se requieren estudios con mayor cantidad de población y de preferencia multicéntrico para concluir este hallazgo. Hasta la fecha no se ha demostrado que la presencia de mutaciones en los genes KRAS y NRAS tenga valor pronóstico en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. 2016 Cancer Statistics. The American Cancer Society's. Disponible en: URL: <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2016/>

2. Bosetti C, Levi F, Rosato V, Bertuccio P, Lucchini F, Negri E, et al. Recent trends in colorectal cancer mortality in Europe. *Int J Cancer*. 2011;129(1):180-191.
3. Anuario de epidemiología y estadística MPPS. 2006, Venezuela. Disponible en: URL: <http://www.mpps.gob.ve>.
4. Chu KC, Tarone RE, Chow WH, Hankey BF, Ries LA. Temporal patterns in colorectal cancer incidence, survival and mortality from 1950 through 1990. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(13):997-1006.
5. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: Results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):466-474.
6. Ogino S, Meyerhardt JA, Irahara N, Niedzwiecki D, Hollis D, Saltz LB, et al. KRAS mutation in stage III colon cancer and clinical outcome following intergroup trial CALGB 89803. *Clin Cancer Res*. 2009;15(23):7322-7329.
7. Ciardiello F, Tejpar S, Normanno N, Mercadante D, Teague T, Wohlschlegel B, et al. Uptake of KRAS mutation testing in patients with metastatic colorectal cancer in Europe, Latin America and Asia. *Target Oncol*. 2011;6(3):133-145.
8. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1757-1765.
9. Neumann J, Zeindl-Eberhart E, Kirchner T, Jung A. Frequency and type of KRAS mutations in routine diagnostic analysis of metastatic colorectal cancer. *Pathol Res Pract*. 2009;205(12):858-862.
10. Vale CL, Tierney JF, Fisher D, Adams RA, Kaplan R, Maughan TS, et al. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(6):618-625.
11. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: A meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26(7):823-833.
12. Winder T, Mundlein A, Rhomberg S, Dirschmid K, Hartmann BL, Knauer M, et al. Different types of K-Ras mutations are conversely associated with overall survival in patients with colorectal cancer. *Oncol Rep*. 2009;21(5):1283-1287.
13. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, Yan P, Fiocca R, Klingbiel D, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: Results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):466-474.
14. Estrada P, Rojas-Atencio A, Zabala W, Borjas L, Soca L, Urdaneta K. Frecuencia y asociación clínico-patológico de las mutaciones del oncogen K-ras en pacientes venezolanos con cáncer colorrectal. *Invest Clín*. 2009;50(1):55-63.

RADIOTERAPIA HIPOFRACCIONADA EN TRATAMIENTO PRESERVADOR DEL CÁNCER DE MAMA ESTADIO PRECOZ EXPERIENCIA DE 6 AÑOS

SANDRA LÓPEZ V, SARA OTT I, LAURA AGUIRRE P, NELSON URDANETA L, ANDRÉS VERA G, LAURA RUAN S

UNIDAD DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA GURVE INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA. SERVICIO DE RADIOTERAPIA DR. ENRIQUE GUTIÉRREZ CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD FÍSICA MÉDICA C.A. CARACAS, VENEZUELA

TRABAJO GANADOR PREMIO "DR. BERNARDO GUZMÁN BLANCO". 2016

RESUMEN

OBJETIVO: Presentar resultados actualizados de nuestra experiencia de 6 años en tratamiento preservador del cáncer de mama precoz con radioterapia hipofraccionada. **MÉTODO:** Se realizó una revisión retrospectiva de 499 pacientes con carcinoma precoz de mama, tratada con cirugía preservadora y radioterapia hipofraccionada en el período 2009-2015. Técnica utilizada fue RTC3D, dosis a la glándula mamaria fue 42,56 Gy en 16 fracciones, seguida de 3 dosis adicionales dirigidas al lecho tumoral completando 50,54 Gy. **RESULTADOS:** La mayoría de las pacientes fueron estadio I: 75 %. Tipo histológico más común fue carcinoma ductal infiltrante (67,7 %). Sobrevida global a los 5 años fue 95,6 %, sobrevida causa específica 96,4 % y la sobrevida libre de enfermedad 94 %. Se obtuvo control locoregional en 99,6 % de las pacientes. La toxicidad aguda más frecuente fue radiodermatitis grado 1 observada en 56 % de los casos. La toxicidad crónica incluyó complicaciones cutáneas grado 1 y 2 en 21,7 % y 0,6 % respectivamente y 61,7 % de las pacientes no desarrolló ninguna complicación. **CONCLUSIONES:** El tratamiento radiante hipofraccionado en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama precoz pos tratamiento preservador ha mostrado ser efectivo y con resultados comparables a los esquemas de fraccionamiento convencional. Los resultados favorables obtenidos en 6 años, en cuanto a sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad, control locoregional y morbilidad aguda y tardía, son comparables con los reportados a nivel internacional, por lo que justificamos el uso de este esquema.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, tratamiento, preservador, radioterapia, hipofraccionada.

SUMMARY

OBJECTIVE: The objective of this work is to report our 6 years experience in the preservation treatment of the early stage breast cancer with radiotherapy hypofractionated. **METHOD:** A retrospective review study of 499 patients was conducted with the early breast carcinoma treated with conservative surgery and radiotherapy hypofractionated in the period between 2009 and 2015. The technique used was the 3DCRT; the dose was 42.56 Gy in the mammary gland in 16 fractions, followed by 3 additional doses targeted to the tumor bed completing the dose of 50.54 Gy. **RESULTS:** Most patients were stage I: 75 %. The most common histological type was the invasive ductal carcinoma (67.7 %). Overall survival at 5 years was 95.6 % the cause specific survival was 96.4 % and the disease free survival 94 %. Locoregional control was observed in 99.6 % of 411 patients with adequate follow-up. The most common acute toxicity was observed in grade 1 radio-dermatitis 56 %. The chronic skin complications toxicity included grade 1 and 2 in 21.7 % and 0.6 % respectively and 61.7 % of patients did not develop any complications. **CONCLUSIONS:** The preserver treatment of breast cancer in early stage, with hypofractionated radiation therapy has demonstrated effectiveness comparable to the conventional fractionation schemes results. The favorable results obtained in 5 years, the overall survival, the locoregional control and early and late morbidity are comparable with those reported internationally so we justify the use of this scheme.

KEY WORDS: Cancer, breast, treatment, preserver, radiotherapy, hypofractionated

Recibido: 01/09/2016 Revisado: 23/09/2016
Aceptado para publicación: 15/12/2016

Correspondencia: Dra. Sandra López V Servicio de Radioterapia Dr. Enrique Gutiérrez Centro Médico Docente La Trinidad (CMDLT). Av. Intercomunal La Trinidad- El Hatillo. Unidad Santa Inés, sótano 02.

Caracas. Venezuela

Unidad de Radioterapia Oncológica GURVE Instituto Médico La Floresta (IMLF). Av. Principal la Floresta, Instituto Médico La Floresta. Sótano 02. Caracas. Venezuela Tel: 0212-9422027/ 0212- 2845511/ 424-1116040 E-mail: sandralopezvera@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la cirugía preservadora de mama seguida de radioterapia es la modalidad terapéutica estándar para los estadios precoces de carcinoma de mama. Diversos estudios clínicos⁽¹⁻⁵⁾ han demostrado que la radioterapia (RT) es fundamental en el tratamiento del cáncer de mama, evitando la extirpación total de la glándula mamaria, con resultados satisfactorios en cuanto a control local y sobrevida; logrando el 5 % de aumento absoluto en la sobrevida causa específica de cáncer de mama en 15 años. En el esquema convencional de radioterapia se administra una dosis total de 45 Gy a 50 Gy a toda la glándula mamaria, con fracciones diarias de 1,8 Gy-2 Gy, administrados en un período de 5 a 6 semanas, con o sin dosis adicional (*boost*) al lecho tumoral de 10 Gy-16 Gy. En las últimas dos décadas el esquema de radioterapia hipofraccionada se ha evaluado de manera extensiva y se ha comparado con las técnicas convencionales. El empleo de hipofraccionamiento en cáncer de mama, en la década de 1960-1970, produjo un aumento de las complicaciones tardías de la radioterapia, porque a menudo no se redujo la dosis total de radiaciones de manera adecuada cuando se desarrollaron estos regímenes de tratamiento; posteriormente aparecieron varios ensayos clínicos que han demostrado la utilidad de la radioterapia hipofraccionada en esta neoplasia, en los cuales se realizó un ajuste de la dosis total logrando el equivalente biológico de la dosis al fraccionamiento convencional⁽⁶⁾. En el hipofraccionamiento se aumenta la dosis diaria por fracción con una disminución de la dosis total de radiación, lo que conlleva a abreviar el tiempo total de tratamiento a 3 semanas.

Cuatro importantes estudios clínicos aleatorios se han llevado a cabo en el Reino Unido y Canadá, los cuales demuestran que los protocolos

de hipofraccionamiento producen resultados comparables en cuanto a control tumoral, sobrevida libre de enfermedad, sobrevida global, efectos cosméticos y toxicidad, al comparar con el fraccionamiento convencional⁽⁷⁻¹⁰⁾.

Motivados por la evidencia existente, en el año 2009 iniciamos el uso de radioterapia hipofraccionada para las pacientes con carcinoma de mama precoz tratadas con cirugía preservadora. En el presente estudio daremos a conocer los resultados actualizados en cuanto a nuestra experiencia en los últimos 6 años, de las pacientes tratadas con regímenes de hipofraccionamiento en la Unidad de Radioterapia Oncológica del Instituto Médico La Floresta y en el Servicio de Radioterapia Dr. Enrique Gutiérrez del Centro Médico Docente La Trinidad.

MÉTODO

Se realizó una revisión de las historias clínicas de las pacientes con cáncer de mama estadio precoz, ganglios negativos, tratadas con cirugía preservadora y radioterapia hipofraccionada, en la Unidad de Radioterapia Oncológica GURVE del Instituto Médico La Floresta y en el Servicio de Radioterapia Dr. Enrique Gutiérrez del Centro Médico Docente La Trinidad (CMDLT) en el período comprendido entre los años 2009-2015. Se revisaron 519 historias clínicas, 20 pacientes fueron excluidas por tener enfermedad localmente avanzada. Las pacientes fueron tratadas en acelerador lineal (AL) de energía dual empleando fotones de distintas energías para irradiar toda la glándula mamaria y electrones y/o fotones, para el “*boost*” o dosis adicional al lecho tumoral.

Todas las pacientes recibieron radioterapia posoperatoria utilizando técnica conformada con planificación 3D (RTC3D). Se utilizó para esta planificación una tomografía computarizada de tórax, por medio de un tomógrafo helicoidal

de 64 cortes; se delimitaron los volúmenes “blanco” (mama afecta y lecho) y los órganos a riesgo (pulmones y corazón) en cada una de las pacientes. Para la planificación del tratamiento se define el volumen tumoral clínico (CTV) que incluye toda la glándula mamaria, la cual se delimita mediante marcadores fiduciarios (alambres metálicos radiopacos). El volumen de planificación (PTV) incluye el CTV, más un margen que usualmente es de 2 cm en sentido cráneo caudal. Se emplean campos tangenciales opuestos para el tratamiento de la mama, los cuales se conforman a través del colimador multiláminas, para excluir el área cardíaca y disminuir al máximo la irradiación del tejido pulmonar (Figura 1 y 2). Se realizó dosimetría en 3D, para determinar la dosis en la glándula mamaria, empleando cuando fue necesario filtros en cuña, para lograr una mayor homogeneidad en la distribución de la dosis. Por medio de histogramas dosis-volumen se evalúa la dosimetría, a nivel de la mama y la dosis en órganos a riesgo (Figura 3). 461 pacientes fueron colocadas en posición supina utilizando un soporte de mama en plano inclinado y 33 pacientes en posición prona, en un soporte en el cual queda suspendida la mama a tratar (Figura 4 y 5).

El esquema de tratamiento utilizado, fue similar al del estudio de Canadá⁽⁷⁾, con la variante de emplear dosis adicional (*boost*) al lecho tumoral. Se administró una dosis de 42,6 Gy

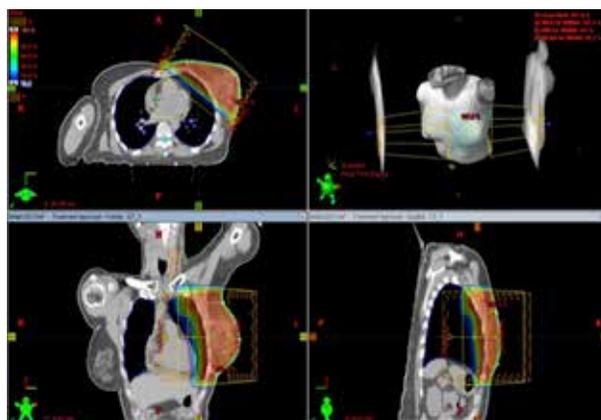


Figura 1. Femenina de 45 años con diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* de mama izquierda, posmastectomía parcial y ganglio centinela TisN0M0 (Re y Rp+, Herb 2neu- Ki 40%). Tratamiento radiante con técnica 3D, (campos tangenciales opuestos), posición supina. Dosis diaria de 266 cGy hasta completar 5 054 cGy. Se observa adecuada distribución de la dosis en el área “blanco” (tonalidad de colores rojos), con disminución significativa en la irradiación de tejidos normales (tonalidad verde y azul).

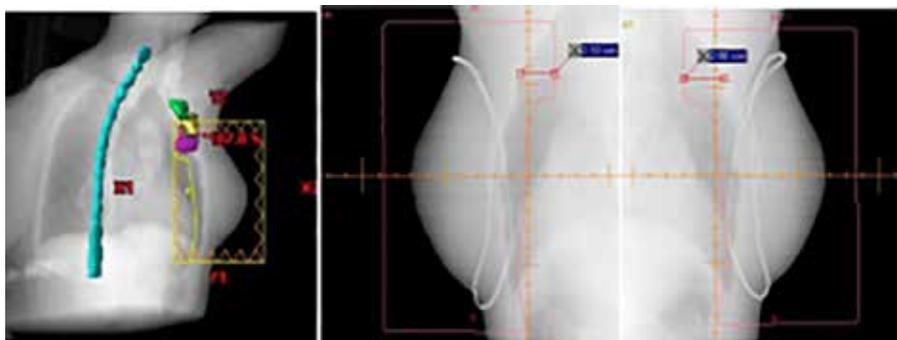


Figura 2. Dosimetría en 3D e imagen portal de verificación.

en 16 fracciones de 2,66 Gy a toda la glándula mamaria, seguida de 3 fracciones adicionales al lecho tumoral (*boost*) para un total de 50,54 Gy, para el *boost* se utilizó un haz de electrones o campos tangenciales reducidos con fotones de 6 MEV, dependiendo de la profundidad del lecho tumoral.

Para el seguimiento, usamos los datos de la historia clínica de radioterapia, o se contactaron a

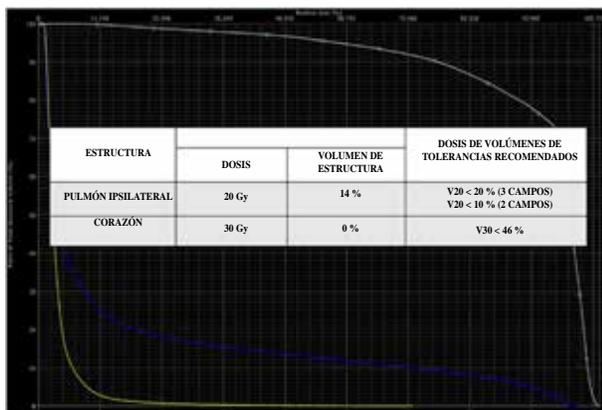


Figura 3. Histograma dosis volumen, véase la restricción de los órganos a riesgo.

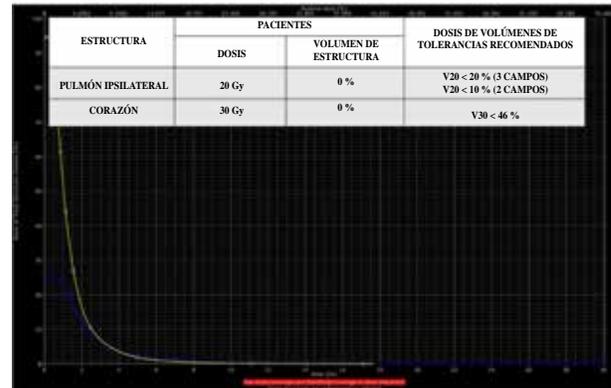


Figura 5. Histograma dosis volumen, véase la restricción de los órganos a riesgo.

los médicos referidores, de no existir información se contactó a las pacientes por vía telefónica. La mediana de seguimiento fue de 29 meses, con un rango de 0 a 83,7 meses.

Se realizó el análisis de los datos demográficos, clínicos y de la terapéutica administrada, presentando los resultados de sobrevida, control local, complicaciones agudas y tardías del tratamiento. El análisis de la sobrevida fue hecho por el método Kaplan-Meier ⁽¹¹⁾.

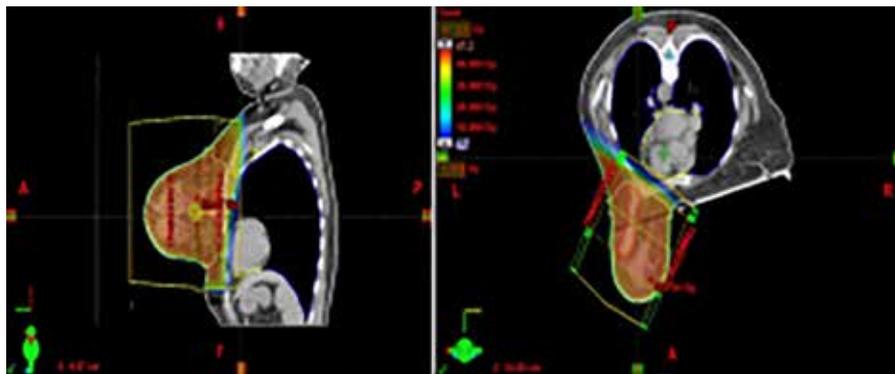


Figura 4. RTE3D posición prona en paciente 68 años con carcinoma papilar infiltrante T2N0M0 posmastectomía parcial y ganglio centinela. Se observa adecuada distribución de la dosis en el área "blanco" (tonalidad de colores rojos), con disminución significativa en la irradiación de tejidos normales (tonalidad verde y azul).

RESULTADOS

Se analizaron un total de 499 pacientes con carcinoma de mama estadio precoz tratadas con radioterapia hipofraccionada posterior a cirugía preservadora, entre el período 2009-2015. La edad promedio fue de 59,7 años, con un rango de 29 a 90 años. La evaluación inicial de las pacientes incluyó, perfil de laboratorio, ultrasonido mamario, mamografía, biopsia, anatomía patológica, TC de tórax.

Para la clasificación por estadios seguimos el sistema de la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*)⁽¹²⁾, la mayoría de las pacientes fueron clasificadas como estadio I: 75 %, estadio II: 13 % y carcinoma *in situ*: 11,8 %

Los grupos histopatológicos fueron registrados en base a los informes de anatomía patológica, provenientes de los servicios de patología. No se realizó de rutina revisión del material de la biopsia. El subtipo histológico más común fue el carcinoma ductal infiltrante en 338 pacientes (67,7 %), seguido de ductal *in situ* en 58 pacientes (11,6 %), lobulillar infiltrante en 44 (8,8 %) y otros.

El tiempo de seguimiento fue de 29 meses, con un intervalo de 0 a 83,7 meses.

En el seguimiento de nuestras pacientes se encontró que de las 499 pacientes en estudio, hasta la fecha 411 (82,5 %) se encuentran vivas sin enfermedad (VSE), 6 (1 %) fallecieron a causa

Cuadro 1. Clasificación por estadios

ESTADIO	TNM	TOTAL	%
0	TisN0M0	59	11,8
I	T1AN0M0 (40) T1BN0M0 (124) T1CN0M0 (211)	375	75
II	T2N0M0	65	13
TOTAL		499	100

Cuadro 2. Distribución histopatológica.

HISTOLOGÍA	N	(%)
<i>In situ</i>		
Ductal	58	11,6
Lobulillar	1	0,2
Infiltrante		
Ductal	338	67,7
Lobulillar	44	8,8
Mixto	16	3,21
Papilar	12	2,41
Mucinoso	8	1,61
Medular	6	1,2
Otros	5	1
Total	499	100

de la enfermedad (MCE), 7 (1,4 %) se encuentran vivas con enfermedad hasta su último control y 3 (0,6 %) fallecieron sin enfermedad y por otras causas (MSE); 72 (14,5 %) se encuentran perdidas de control (se consideró pérdida de control aquella paciente, cuyo seguimiento es menor a seis meses sin haber muerto).

Con respecto a la sobrevida global (SG), a los 5 años fue 95,6 %, la sobrevida causa específica (SCE) 96,4 %, y la sobrevida libre de enfermedad 94 % (Figura 6, 7 y 8). En cuanto al control locorregional, obtuvimos 99,6 %, 2 pacientes presentaron recidivas locales, en 7 pacientes hubo progresión a distancia; el tratamiento de rescate consistió en quimioterapia.

COMPLICACIONES

La toxicidad aguda y tardía fue evaluada según los criterios del grupo de radioterapia oncológica (RTOG)⁽¹³⁾. Las complicaciones agudas más frecuentes se observaron a nivel de piel, radiodermatitis grado 1 en 279 (56 %) pacientes, dermatitis grado 2 en 33 pacientes (6,6 %) y grado 3 en 6 pacientes (1,2 %) que lo asociamos a mamas muy péndulas. 163 (32,7 %)

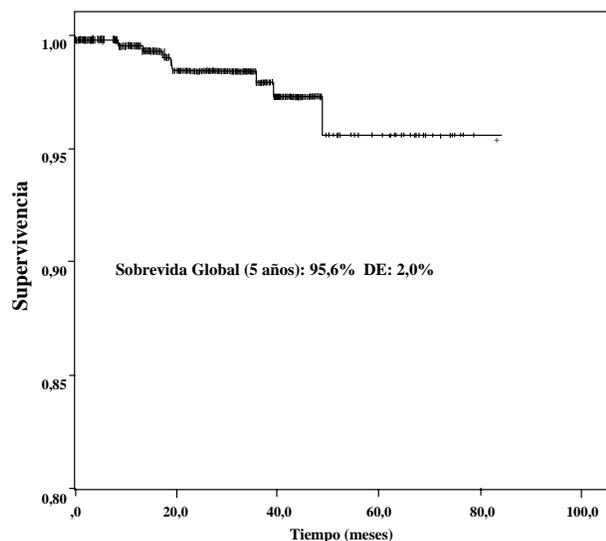


Figura 6. Sobrevida global en pacientes con Ca de mama tratadas con radioterapia hipofraccionada. GURVE (2009-2015).

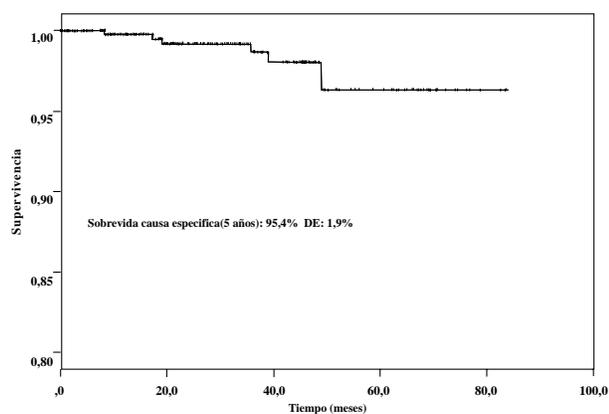


Figura 7. Sobrevida causa específica en pacientes con Ca de mama tratadas con radioterapia hipofraccionada. GURVE (2009-2015).

de las pacientes no presentó complicaciones. En 1 % observamos hipersensibilidad del área tratada (Cuadro 3).

En cuanto a las complicaciones tardías, en 298 pacientes (61,7 %) no se presentaron

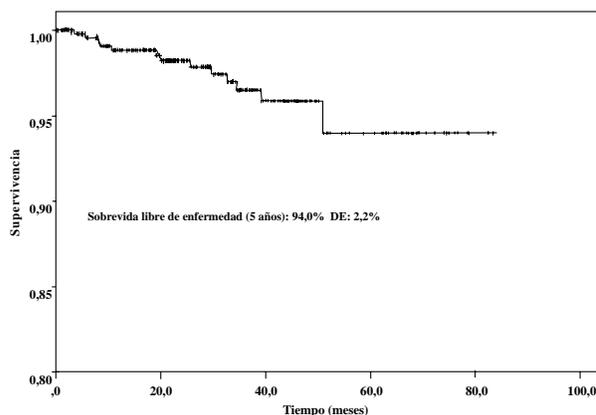


Figura 8. Sobrevida libre de enfermedad en pacientes con Ca de mama tratadas con radioterapia hipofraccionada. GURVE (2009-2015).

Cuadro 3. Complicaciones agudas.

Dermatitis	N	%
Grado 0	163	32,7
I	279	56,0
II	33	6,6
III	6	1,2
Otras*	5	1,0
No especifican	13	2,6
Total	499	100

*Otra: fibrosis, encapsulamiento de la prótesis, edema e hipersensibilidad.

complicaciones en piel, no se reportó reacciones cutánea grado 3, grado 2 en 3 (0,6 %), grado 1 en 105 pacientes (21,7 %) y aumento de la sensibilidad, fibrosis leve y edema en área tratada se vio en 15,9 %, en 1 (0,2 %) paciente se encapsuló la prótesis.

Cuadro 4. Complicaciones crónicas.

Ninguna	Grado 1	Grado 2	Otras	Total	%
298	105	3	77	483	97,2
61,70	21,7	0,6	15,9	100,0	100,0

DISCUSIÓN

Se ha demostrado que los tejidos sanos y malignos tienen 2 tipos de respuesta a la radioterapia, que son la reacción aguda y la tardía, lo cual se revela en la radiosensibilidad. Estos conceptos han sido definidos en el modelo lineal cuadrático (relación α/β) que nos permite predecir las diferentes respuestas de los tejidos. El tejido mamario tiene una relación α/β baja, lo que hace que él sea más sensible al tamaño de la fracción. Estos modelos biológicos apoyan el concepto de hipofraccionamiento, donde con un incremento leve de la fracción diaria con una disminución de la dosis total es equivalente al fraccionamiento estándar con respecto al control local y la morbilidad tardía a la radiación^(14,15).

El grupo de Oncología Clínica de Ontario (COG) condujo un trabajo de hipofraccionamiento, con 1 234 pacientes con cáncer de mama, ganglios negativos y márgenes libres, tratadas con cirugía preservadora^(7,16). Estos investigadores compararon el régimen hipofraccionado de 42,5 Gy en 16 fracciones en 22 días (2,66 Gy) vs., el estándar de 50 Gy en 25 fracciones en 35 días (2 Gy/día), observando que con un seguimiento de 5-8 años, la incidencia de recurrencia local fue de 3,2 % para el grupo estándar y de 2,8 % para el grupo hipofraccionado. En cuanto a los resultados cosméticos, los resultados fueron buenos en un 77 % de los pacientes del grupo estándar y 77 % en el tratado con hipofraccionamiento. La

toxicidad en piel grado II o III, fue infrecuente, de 3 % en ambos grupos. Igualmente, la fibrosis del tejido celular subcutáneo fue de 5 % y 7 % respectivamente.

En los estudios del Reino Unido, START A y START B se realizó una comparación del régimen estándar de radioterapia vs., el hipofraccionado, ambos estudios fueron llevados en paralelo, evaluando el control locorregional del tumor, efectos sobre los tejidos normales, calidad de vida e impacto económico. En estos ensayos clínicos se permitió el uso de quimioterapia y/u hormonoterapia. En el START A se midió la sensibilidad de los tejidos normales y malignos al tamaño de la fracción comparando 2 esquemas de hipofraccionamiento con la finalidad de determinar cuál esquema equivale al convencional; 39 Gy en fracciones de 3 Gy y 41,66 Gy en fracciones de 3,2 Gy vs., 50 Gy en fracciones de 2,0 Gy^(9,10).

El START A⁽⁹⁾ incluyó 2 236 pacientes con cáncer de mama invasivo, pT13PN0-1M0, mayores de 18 años que necesitaron radioterapia pos-cirugía preservador o mastectomía. El seguimiento medio fue de 5,1 años y máximo de 8 años, encontrándose el 84,1 % de las pacientes vivas sin recaída y 4,2 % de las pacientes con recaída locorregional, no observándose diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos. Las recaídas a distancia, la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global fueron similares en los distintos esquemas de fraccionamiento.

El START B⁽¹⁰⁾ incluyó 2 215 mujeres asignadas a 2 esquemas diferentes: 40 Gy en 15 fracciones a 2,67 Gy/día en 3 semanas vs. 50 Gy en 25 fracciones a 2,6 Gy en 5 semanas con el objetivo de medir recurrencia locorregional, efectos sobre tejidos normales y calidad de vida. Con un seguimiento medio de 6 años, el riesgo de recurrencia locorregional a los 5 años fue de 2,9 %, sin diferencia entre los 2 grupos. Los cambios en la apariencia de la mama y endurecimiento fueron significativamente

menores (P:02) en el grupo hipofraccionado comparado con el fraccionamiento convencional de 50 Gy.

En ambos estudios del Reino Unido el seguimiento es muy corto para determinar el potencial daño cardíaco, la prioridad es proteger el corazón a la exposición de la radiación, lo cual ahora es posible con las nuevas tecnologías. La proporción de pacientes con resultados cosméticos excelentes o buenos es similar en ambos grupos; concluyendo que 40 Gy en 15 fracciones en 3 semanas ofrece un control locorregional y cosmético bueno, equivalente al estándar de 50 Gy en 25 fracciones en 5 semanas.

Whelan y col. ⁽¹⁶⁾ condujeron un estudio con 1 234 pacientes con cáncer de mama invasivo, axila negativa sometidas a cirugía preservadora, asignadas en formas aleatoria a 50 Gy en 25 fracciones en 35 días (grupo control) o 42,5 Gy en 16 fracciones en 22 días (grupo hipofraccionado). Se excluyeron pacientes con carcinoma *in situ*, márgenes comprometidos, tumores mayores de 5 cm y mamas voluminosas. La recurrencia local a los 10 años fue de 6,7 % en el grupo control y 5,2 % en el grupo hipofraccionado. El hipofraccionamiento parece ser menos efectivo en tumores de alto grado, con una recurrencia local a los 10 años de 4,7 % en grupo control contra 15,6 % en grupo hipofraccionado. La supervivida a los 10 años fue de 84,4 % en el grupo control vs. 84,6 % en el grupo hipofraccionado. No hubo diferencias en cuanto a los resultados cosméticos en los 2 grupos. A los 10 años, 71,3 % de las mujeres del grupo control obtuvieron un resultado cosmético de excelente a bueno, en comparación con 69,8 % en el grupo hipofraccionado. Con un seguimiento de 12 años, el riesgo de recurrencia local es bajo en ambos grupos; sin embargo, en el subgrupo de pacientes de alto riesgo (alto grado nuclear) el régimen hipofraccionado parece ser menos efectivo.

La radioterapia se ha asociado con un aumento en el riesgo de muerte por enfermedad

coronaria, observado posterior a los 10 años de tratamiento. En este trabajo no hubo diferencia en cuanto a supervivida global en ambos grupos con un seguimiento de 12 años, y tampoco en la incidencia de enfermedad cardíaca, 1,5 % con fraccionamiento estándar vs. 1,9 % con radioterapia hipofraccionada ⁽¹⁶⁾.

Williamson y col., del *Princess Margaret Hospital* han extrapolado la experiencia del tratamiento hipofraccionado en carcinoma invasivo al carcinoma ductal *in situ*. Estos autores evaluaron 366 pacientes con diagnóstico CDIS o carcinoma microinvasivo (≤ 1 mm de invasión) tratadas con cirugía preservadora con o sin muestreo ganglionar. El 39 % de las pacientes recibieron 50 Gy en 25 fracciones y 61 % recibieron esquemas hipofraccionados: 42,2 Gy en 16 fracciones o 40 Gy en 16 fracciones más dosis de refuerzo al lecho tumoral (12,5 Gy). Las recurrencias locales han sido similares a los 4 años, 6 % para el esquema control vs. 7 % para los grupos hipofraccionados. En los tumores de alto grado nuclear se observó un aumento del riesgo de recurrencias, 11 %, comparado con un 4 % para las lesiones grado II y ninguna para los grados I (P 0,029). La presencia de comedonecrosis, se asoció con un riesgo de recurrencias locales del 8 % a los 4 años, vs. 2 % en ausencia de este factor. Estos autores concluyen que no hay diferencia entre los esquemas hipofraccionados y convencionales, en pacientes con CDIS, con una baja tasa de recurrencia local ⁽¹⁷⁾.

Las mamas voluminosas generalmente se asocian con una dosis no homogénea lo que influye para una mayor ocurrencia de reacciones agudas ⁽¹⁸⁾. Sin embargo, con la modificación en el tratamiento en posición prona, se puede lograr mayor homogeneidad de la dosis y con ello disminuir los efectos secundarios en piel durante el tratamiento radiante.

Stuti y col. ⁽¹⁹⁾ compararon la radioterapia convencional durante 6 semanas vs. hipofraccionamiento durante 3 semanas, en 83

mujeres con carcinoma de mama en estadios 0 a IIIA con factores de riesgo (ganglios positivos, jóvenes y receptores negativos), con seguimiento medio de 40 meses, dosis total 36,63 Gy a toda la mama en 11 fracciones, seguido de *boost* a lecho quirúrgico por 4 fracciones adicionales de 3,33 Gy; se obtuvieron resultados de sobrevida libre de recurrencia a tres años 95,9 % y resultado cosmético excelente en 94 % de las pacientes evaluables.

Bhavana y col. ⁽²⁰⁾ del departamento de radioterapia oncológica de la Universidad de Pittsburgh, identificaron 5 112 pacientes tratadas con radioterapia hipofraccionada desde el año 2009 al 2014, en quienes se cumplieron los criterios de inclusión, demostrando que el uso del hipofraccionamiento se incrementó de manera significativa desde el año 2009 (8,3 %) al año 2014 (81,4 %) y este hecho fue más notorio en centros que brindan educación académica que en otros centros de radioterapia. Encontrando que la experiencia clínica es un mecanismo eficaz para la normalización de los patrones de la práctica clínica y la promoción del cambio consistente con las guías basadas en la evidencia actual para el uso de la radioterapia hipofraccionada en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama estadio precoz.

Nuestros resultados indican, que las complicaciones y los efectos cosméticos, observados en las 499 pacientes tratadas con hipofraccionamiento, son comparables a los regímenes de fraccionamiento convencional. El tratamiento preservador del cáncer de mama en estadio precoz constituye el estándar actual terapéutico de esta afección neoplásica logrando altas cifras de sobrevida global (95,6 %), sobrevida causa específica (96,4 %) y control local (99,6 %).

La radioterapia con esquemas de hipofraccionamiento en períodos de 3 a 4 semanas, en el tratamiento preservador del cáncer de mama, produce resultados comparables a los

esquemas de fraccionamiento convencional de 50 Gy en 25 fracciones. En 4 estudios aleatorios se ha demostrado la efectividad de estos regímenes de fraccionamiento, más convenientes para las pacientes, para los servicios de radioterapia, y la integración con otras modalidades terapéuticas.

Los resultados obtenidos en esta serie de 499 pacientes tratados con cirugía preservadora y radioterapia hipofraccionada, tienen una sobrevida global de 95,6 %, sobrevida causa específica de 96,4 %, sobrevida libre de enfermedad de 94 % y control locorregional de 99,6 % a los 5 años, parecen estar de acuerdo con los reportados en otras revisiones. Los resultados del presente estudio, nos animan a continuar el empleo de estos esquemas de radioterapia en la práctica clínica. Según estudios recientes ⁽¹⁹⁾ las técnicas actuales de radioterapia con hipofraccionamiento usando esquemas reducidos (3 semanas) en aquellas pacientes con factores de riesgo (ganglios positivos, pacientes jóvenes y receptores negativos), parecen ser efectivos, ofreciendo baja toxicidad con excelentes resultados cosméticos y logrando resultados de sobrevida libre de progresión y control local; estos puntos serán objeto de estudio para futuras investigaciones.

REFERENCIAS

1. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiation therapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15- years' survival: An overview of the other randomized trials. *Lancet*. 2005;366(9503):2087-2106.
2. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty year follow up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus radiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(16):1233-1241.
3. Veronesi U, Luini A, Del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M, et al. Radiotherapy after breast

- preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med.* 1993;328(22):1587-1591.
4. Clark RM, Whelan T, Leuvin M, Roberts R, Willan A, McCulloch P, et al. Randomized clinical trial of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node negative breast cancer: An update. *J Nat Cancer Inst.* 1996;85:1659-1664.
 5. Haffty BG, Sucre CV, Vera A. Cáncer de mama. En: Urdaneta N, Vera A, Peschel RE, Wilson LW, editores. *Radioterapia oncológica enfoque multidisciplinario.* Caracas: Editorial Disinlimed; 2009.p.671-729.
 6. Yarnold J, Bentzen SM, Coles C, Haviland J. Hypofractionated whole breast radiotherapy for women with early breast cancer myths and realities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79(1):1-9.
 7. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2010;362(6):513-520.
 8. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The U.K. Standardization of breast radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypo-fractionation for treatment of early breast cancer: 10 year follow-up results of two randomized controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1086-1094.
 9. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK standardization of breast radiotherapy (START) trial A of radiotherapy hypo-fractionation for treatment of early breast cancer: A randomized trial. *Lancet Oncol.* 2008;9(4):331-341.
 10. START Trialists' Group, Bentzen SM, Agrawal RK, Aird EG, Barrett JM, Barrett-Lee PJ, et al. The UK standardization of breast radiotherapy (START) trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: A randomized trial. *Lancet Oncol.* 2008;371(9618):1098-1107.
 11. Matthews DE, Farewell VT, editores. *Using and understanding Medical Statistics.* S Margen-AG, Suiza; 2007.p.54.
 12. Edge SBB, Compton DR, Fritz CC, Greene AG, Trotti A, editores. *AJCC Cancer Staging Manual 7ª edición.* Nueva York, NY: Springer; 2010.
 13. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG/EORTC). Acute and late radiation morbidity score criteria. Disponible en: URL: <http://bit.ly/2eOpw7C>
 14. Sharon X, White J, Allen Li X. Is α/β for breast cancer really low? Disponible en: URL: <http://bit.ly/2fxDNpg>
 15. Theberge V, Whelan T, Shaitelman SF, Vicini FA. Altered fractionation: Rationale and justification for whole and partial breast hypofractionated radiotherapy. *Semin Radiat Oncol.* 2011;21(1):55-65.
 16. Whelan T, Kim DH, Sussman J. Clinical Experience using hypofractionated radiation schedules in breast cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2008;18(4):257-264.
 17. Williamson D, Dinniwell R, Fung S, Pintilie M, Done SJ, Fyles AW. Local control with conventional and hypofractionated adjuvant radiotherapy after breast-conserving surgery for ductal carcinoma in situ. *Radiother Oncol.* 2010;95(3):317-320.
 18. Deantonio L, Gambaro G, Beldi D, Masini L, Tunesi S, Magnani C, et al. Hypofractionated radiotherapy after conservative surgery for breast cancer: Analysis of acute and late toxicity. *Radiat Oncol.* 2010;5:112.
 19. Ahlawat S, Haffty BG, Goyal S, Kearney T, Kirstein L, Chen C, et al. Short-course hypofractionated radiation therapy with boost in women with stages 0 to IIIA breast cancer: A phase 2 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94(1):118-125.
 20. Chapman BV, Rajagopalan MS, Heron DE, Flickinger JC, Beriwal S. Clinical pathways: A catalyst for the adoption of hypofractionation for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93(4):854-861.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad sistémica, con un comportamiento heterogéneo. La edad, el tamaño del tumor, el tipo y grado histológico, el compromiso ganglionar, la presencia de invasión linfovascular y más recientemente, el comportamiento biológico o tipo molecular del tumor, dado por la expresión de receptores de estrógenos (RE), receptores de progesterona (RP) y receptor de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), son los factores pronóstico más conocidos para cáncer de mama. De estos, el estado ganglionar es el factor pronóstico más importante ⁽¹⁾. Por tanto, la estadificación ganglionar constituye un elemento imprescindible, así como también la determinación del tipo molecular del tumor, no solo con fines pronósticos, sino también como factores predictivos, importantes en la planificación terapéutica ⁽²⁻⁶⁾. En este sentido la identificación de los tipos moleculares de cáncer de mama han permitido una mejor y mayor comprensión de la heterogeneidad de esta enfermedad ⁽⁷⁾.

Existen distintos perfiles de expresión genética que permiten determinar el tipo molecular de los tumores de mama, como *Oncotype DX* y *MammaPrint*. Asimismo, otros estudios han demostrado que las pruebas de inmunohistoquímica (IHQ) proporcionan información útil en cuanto al subtipo molecular y muestra ser altamente coherente con la expresión genética, confiriendo los valores de pronóstico similares ⁽⁸⁻¹¹⁾. De acuerdo con la IHQ los tumores de mama se clasifican en: Luminal A (RE+ y/o RP+, Ki67↓ y HER2+), Luminal B (RE+ y/o RP+, Ki67↑ y HER2+), HER2 positivo (RE-, RP- y HER2+) y los Triple Negativo (RE-, RP- y HER2-) ^(12,13).

Las células de un tumor primario pueden

originar metástasis a sitios regionales y distantes, logrando vencer barreras de extravasación y desarrollando cualidades no solo para sobrevivir en otros tejidos, sino también para superar la latencia y reiniciar el crecimiento celular ⁽¹⁴⁾. Paget propuso la teoría de “semillas y el suelo”, la cual establece que determinados órganos son algunos de los objetivos en forma predispuesta para el crecimiento tumoral secundario ⁽¹⁵⁾. A pesar que pocos estudios han descrito los patrones de metástasis en relación con los subtipos moleculares de los tumores de mama, se sabe que cada uno de ellos tiene cierta predilección por órganos donde producir metástasis a distancia. Tumores que expresan positividad para RE, tienen períodos de latencia prolongados y hacen metástasis con frecuencia en el tejido óseo; mientras que los tumores RE negativos presentan un curso más corto para el desarrollo de metástasis y tienen predilección por órganos viscerales ^(16,17). Las metástasis en cerebro, hígado y pulmón son frecuentes en tumores HER2 positivo ⁽¹⁸⁾.

Numerosos estudios se han llevado a cabo en la búsqueda de determinar si existe una relación entre el tipo molecular de cáncer de mama y la probabilidad de metástasis axilar, algunos de ellos con resultados contradictorios ⁽¹⁹⁾.

El objetivo de esta investigación consiste en evaluar si el tipo molecular de cáncer de mama predice la presencia de metástasis ganglionar axilar en las pacientes con cáncer de mama, sometidas a biopsia de ganglio centinela (BGC).

MÉTODO

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y de corte transversal. La población está constituida por todas las pacientes que acudieron la consulta de Patología Mamaria en el Servicio de Ginecología del Hospital Universitario de Caracas (HUC), con diagnóstico de cáncer de mama (110 pacientes), desde enero

2013 a diciembre de 2015.

La muestra estuvo constituida por todas aquellas pacientes de la consulta de Patología Mamaria en el Servicio de Ginecología, del HUC, con diagnóstico de cáncer de mama que fueron sometidas a mastectomía o tratamiento preservador de la mama y que cumplieron con los criterios de realización de BGC (43 pacientes), desde enero 2013 a diciembre de 2015.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todas las pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma de mama infiltrante T1 y T2, sin metástasis; estadificados según el sistema de estadificación del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, a cuya biopsia por trucut se le realizó prueba de inmunohistoquímica y que fueron sometidas a mastectomía total o parcial oncológica más BGC con azul patente o con ^{99m}Tc y/o con técnica combinada.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes sin confirmación histológica para cáncer de mama. Pacientes con contraindicación de BGC. Pacientes con metástasis. Pacientes con carcinoma *in situ*. Pacientes con tumores T3.

RECOLECCIÓN DE DATOS

Se utilizó un instrumento de registro, el cual incluyó los datos de identificación de la paciente, sexo, edad, diagnóstico histológico, estadificación clínica inicial, resultados de IHQ, resultado de la BGC.

PROCESAMIENTO DE LA BGC

Fue realizado por el personal médico adscrito a la Unidad de Patología Mamaria del Instituto de Anatomía Patológica de la Universidad Central de Venezuela (UCV); a través del siguiente protocolo: en ganglios con un tamaño mayor o igual a 1 cm se les realizó corte congelado y en menores a este tamaño se empleó la técnica de impronta y raspronta; en ambos casos con tinción de hematoxilina y eosina.

TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

Con la finalidad de describir la población en estudio se implementaron técnicas y recursos de la estadística descriptiva.

Asimismo, se calculó en diferentes casos el estadístico resumen conocido como media muestral o promedio de los datos.

RESULTADOS

Con la intención de determinar si existe una relación entre el subtipo molecular de cáncer de mama y la afectación ganglionar axilar, se llevó a cabo la revisión de un total de 110 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama desde estadio 0 a estadio IV, de las cuales 43 de estas contemplaban la información que cumplía con los criterios de inclusión. De este modo, la muestra estuvo conformada por 43 pacientes, todas del sexo femenino, en edades comprendidas entre 30 y 86 años, con edad promedio de 56 años y tres meses. El 81 % (n= 35) de la población era menopáusica.

El tipo histológico preoperatorio más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante en 86 % (n= 37) de los casos. Los otros dos diagnósticos histológicos encontrados fueron la neoplasia papilar intraquística en 9 % (n= 4) y el carcinoma lobulillar infiltrante, el cual estuvo presente en 5 % (n=2) de las pacientes. El estadio clínico inicial más común en este grupo de pacientes fue el estadio IIA, en 58 % (n=25), seguido del estadio IA en 30,3 % (n=13) de todos los casos. El diagnóstico de neoplasia papilar intraquística fue reportado en 9,4 % (n=4) y solo en 2,3 % (n=1) de los casos el estadio clínico Inicial no fue clasificable por ser TX.

El tipo molecular de tumor que se diagnosticó con mayor frecuencia fue Luminal B (HER2-) con 44 % (n=19), seguido por 28 % (n=12) de tumores de tipo Luminal A. Los otros tipos moleculares de cáncer de mama fueron triple negativo en 16 % (n= 7) de los casos y Luminal

B (HER2+) en 12 % (n=5).

El resultado positivo para la BGC se reportó en 23 % (n=10) de los casos tratados. De este grupo de 10 pacientes, 90 % (n=9) eran menopáusicas.

De este universo de pacientes con BGC positiva, el 60 % (n=6) presentaron tumor de tipo Luminal B (HER2-), un 20 % (n=2) presentó tumor triple negativo, 10 % (n=1) Luminal A y 10 % (n=1) Luminal B (HER2+). Respecto a las 33 pacientes en las cuales la BGC reportó negativa, se tiene que el 39 % (n=13) eran tumores de tipo Luminal B (HER2-), 33 % (n=11) Luminal A, 15 % (n= 5) triple negativo y 12 % (n=4) Luminal B (HER2+).

Basados en estos resultados, se evaluó la posible relación entre el subtipo molecular y la positividad de la BGC. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas que indicaran la dependencia de las variables ($\chi^2 = 9,48 > X^2 = 1,57$; IC= 95 %).

DISCUSIÓN

Es conocido que el estado ganglionar es el factor pronóstico más importante en cáncer de mama, asimismo, se han identificado numerosos factores predictivos para estimar la afectación ganglionar axilar como el tamaño tumoral, presencia de invasión linfovascular, edad de la paciente, entre otros. La probabilidad de afectación ganglionar axilar, relacionada con el subtipo molecular, además de ser poco estudiado, es muy controversial, ya que los reportes disponibles arrojan resultados variables; promoviendo el interés en esta investigación.

Actualmente, los subtipos moleculares son utilizados como factores predictivos entre las pacientes con cáncer de mama. Estos marcadores son utilizados para definir el tratamiento y establecer el pronóstico de la enfermedad, conjuntamente con las variables clínicas y patológicas, como la afectación ganglionar⁽²⁰⁾.

Dentro de la población estudiada, el subtipo molecular más frecuente fue el Luminal B (HER2+), a diferencia de estudios venezolanos como los de Uribe y col.,⁽²¹⁾ y Fernandes y col.,⁽²²⁾ donde se reporta a los Luminales A como los principales subtipos en las poblaciones correspondientes. Sin embargo, estos estudios no realizan la clasificación según el acuerdo de *St. Gallen* del año 2013⁽¹³⁾, donde se hace la discriminación de los subtipos Luminal B en HER2+ y HER2-, a diferencia de lo reportado por Howlland y col.,⁽²³⁾ en 2013 quienes indican el predominio del subtipo molecular Luminal B (HER2-) en 44 %. Este subtipo representa el 15 %-20 % de los casos de cáncer de mama. Su fenotipo es más agresivo que el de los Luminales A, con alto índice de proliferación y alto grado histológico. Son de mal pronóstico, con una alta tasa de recurrencia. Su respuesta al tratamiento hormonal no es tan alta^(24,25).

Con respecto a la relación entre los tipos moleculares de cáncer de mama y la BGC, Chengshuai y col.,⁽²⁶⁾ en Chile; Shriver y col.,⁽²⁷⁾ en EE.UU y Gülben y col.,⁽²⁸⁾ en Turquía, realizaron investigaciones similares y concluyeron que los tumores Luminal B (HER2+) desarrollan metástasis con mayor frecuencia en los ganglios axilares de mujeres con cáncer de mama. En China Zhou y col.,⁽²⁹⁾ y en Serbia, Inic y col.,⁽³⁰⁾ publicaron que existe una relación entre la positividad de la BGC y el tipo molecular Luminal B, sin distinción del subgrupo. Por otra parte, He y col.,⁽³¹⁾ y De Oliveira y col.,⁽³²⁾ reportaron que los tumores triple negativo tenían menor probabilidad de hacer metástasis en los ganglios axilares en pacientes con cáncer de mama. En 2011 en Francia, Reyal y col.,⁽³³⁾ publicaron datos no concluyentes en cuanto a la estrecha relación entre las dos variables que estudiamos, reportaron que hubo una aproximación entre las mismas. Finalmente, en concordancia con los resultados de esta investigación, Jones y col.,⁽¹⁹⁾ en 2013, no encontraron relación alguna entre el subtipo

molecular y la afectación ganglionar axilar.

Los resultados de las distintas publicaciones internacionales respecto a la relación entre el subtipo molecular de cáncer de mama y el resultado de la BGC son un poco contradictorios entre los distintos autores. Nuestra investigación no encontró relación alguna entre ambas variables; sin embargo, existe la necesidad de realizar estudios con un tamaño de muestra mucho más grande que permita determinar resultados concluyentes.

REFERENCIAS

- [No author's list]. Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet*. 1998;352 (9132):930-942.
- Acea B, García A, Cereijo C, Rey R, Santiago P, Calvo L, et al. Repercusión de los criterios ACOSOG Z0011 sobre la indicación de la linfadenectomía axilar y el control locoregional en mujeres con ganglio centinela metastásico. Resultados preliminares tras cuatro años de aplicación clínica. *Rev Senol Patol Mamar*. 2015;28(3):105-112.
- Giuliano A, McCall L, Betisch P, Withworth P, Blumencranz P, Leitch M, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases. *Ann Surg*. 2010;252(3):426-433.
- Giuliano A, Hunt K, Ballman K, Beitsch P, Whitworth P, Blumencranz P, et al. Axillary dissection vs. no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2011;305(6):569-575.
- Rao R, Euhus D, Mayo H, Balch C. Axillary node interventions in breast cancer: A systematic review. *JAMA*. 2013;310(13):1385-1394.
- Falck A, Fernö M, Bendahl P, Rydén L. St Gallen molecular subtypes in primary breast cancer and matched lymph node metastases aspects on distribution and prognosis for patients with luminal A tumors: Results from a prospective randomized. *BMC Cancer*. 2013;13:558.
- Filho J, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: Classification, prognostication, and prediction. *Lancet*. 2011;378(9805):1812-1823.
- Paik S, Shak S, Tang G, Kim C, Baker J, Cronin M, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2817-2826.
- Van de Vijver M, He Y, Van't Veer L, Dai H, Hart A, Voskuil D, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(25):1999-2009.
- Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z, et al. Immunohistochemically and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(16):5367-5374.
- Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, Farmer P, Pradervand S, Haibe-Kains B, et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: Toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res*. 2008;10(4):R65.
- Voduc D, Cheang M, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen T, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1684-1691.
- Goldhirsch A, Winer E, Coates A, Gelber R, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013;24(9):2206-2223.
- Vanharanta S, Massague J. Origins of metastatic traits. *Cancer Cell*. 2013;24(4):410-421.
- Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. *Cancer Metastasis Rev*. 1989;8(2):98-101.
- Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Chon M, Voduc D, Speers C, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3271-3277.
- Smid M, Wang Y, Zhang Y, Sieuwerts A, Yu J, Klijn J, et al. Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res*. 2008;68(9):3108-3114.
- Aversa C, Rossi V, Geuna E, Martinello R, Milani A, Redana S, et al. Metastatic breast cancer subtypes and central nervous system metastases. *Breast*. 2014;23(5):623-628.
- Jones T, Neboori H, Wu H, Yang Q, Haffty B, Evans S, et al. Are breast cancer subtypes prognostic for nodal involvement and associated with clinic pathologic

- features at presentation in early-stage breast cancer? *Ann Surg Oncol.* 2013;20(9):2866-2872.
20. Duarte J, Bustamante M, Dinizza R, Gonçalves H, Marinho T, Fialho G, et al. Immunohistochemically profile and clinic pathological variables in breast cancer. *Rev Assoc Med Bras.* 2011;58(2):178-187.
 21. Uribe J, Hernández C, Menolascino F, Rodríguez J, Istúriz L, Márquez M, et al. Clasificación molecular del cáncer de mama y su correlación clínica. *Rev Venez Oncol.* 2010;22(2):109-116.
 22. Fernandes A, Bianchi G, Pesci-Feltri A, Pérez M, Correnti M. Presence of human papillomavirus in breast cancer and its association with prognostic factors. *Ecancermedicalscience.* 2015;9:548.
 23. Howland N, Driver TD, Sedrak MP, Wen X, Dong W, Hatch, S, et al. Lymph node involvement in immunohistochemistry-based molecular classifications of breast. *Cancer J Surg Res.* 2013;185(2):697-703.
 24. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol.* 2014;5(3):412-424
 25. Chengshuai S, Yiting J, Hongying W, Qiang Z. Association between molecular subtypes and lymph node status in invasive breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(10):6800-6806.
 26. Shriver C, Hueman M, Ellsworth R. Molecular signatures of lymph node status by intrinsic subtype: Gene expression analysis of primary breast tumors from patients with and without metastatic lymph nodes. *J Exp Clin Cancer Res.* 2014;33:116.
 27. Gülben K, Berberoğlu U, Aydoğan O, Kınaş V. Subtype is a predictive factor of no sentinel lymph node involvement in sentinel node-positive breast cancer patients. *JBreast Cancer.* 2014;17(4):370-375.
 28. Zhou W, He Z, Xue J, Wang M, Zha X, Ling L, et al. Molecular subtype classification is a determinant of non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer patients with positive sentinel lymph nodes. *PLoS ONE.* 2012;7(4):e35881.
 29. Inic Z, Zegarac M, Inic M, Markovic I, Kozomara Z, Djuricic I, et al. Difference between Luminal A and Luminal B subtypes according to Ki-67, tumor size, and progesterone receptor negativity providing prognostic information. *Clin Med Insights Oncol.* 2014;8:107-111.
 30. He Z, Wu S, Yang Q, Sun J, Li F, Lin Q, et al. Breast cancer subtype is associated with axillary lymph node metastasis. A retrospective cohort study. *Medicine.* 2015;94(48):e2213.
 31. De Oliveira H, Dória M, Piatto J, Soares J, Filassi J, Baracat E, et al. Criteria for prediction of metastatic axillary lymph nodes in early-stage breast cancer. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015;37(7):308-313.
 32. Reyat F, Rouzier R, Depont-Hazelzet B, Bollet M, Pierga J, Alran S, et al. The molecular subtype classification is a determinant of sentinel node positivity in early breast carcinoma. *Plos One.* 2011;6(5):e20297.

LA INMUNOHISTOQUÍMICA EN EL DIAGNÓSTICO DEL ADENOCARCINOMA DE TROMPAS DE FALOPIO. REPORTE DE UN CASO

SUNANGELA ESCALONA, MARCO REZIC, JOAQUÍN CABRERA, CARMEN SILVA, MARÍA FOO, MIRIAM NARANJO

SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO (IVSS), CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

OBJETIVO: El carcinoma primario de trompa de Falopio una rara neoplasia ginecológica que se diagnostica en menos del 1 %. **MÉTODO:** Paciente femenina de 52 años, refirió metrorragia en mayo de 2013, biopsia de endometrio que concluye: adenocarcinoma seroso papilar, sometiéndose a laparotomía ginecológica en octubre de 2013. **RESULTADOS:** Tumoración bilateral compromete trompas y ovarios, ovario izquierdo de 4,5 cm x 2,5 cm, trompa izquierda de 3,5 cm x 1,7 cm anexo derecho con tumoración de 12 cm x 2cm. Ambas lesiones de aspecto papilar, útero de 7 cm x 6 cm x 4 cm, a la apertura de la pieza operatoria lesión polipoidea de 5 cm con base en fondo y lesión tumoral de 2 cm x 2 cm que infiltra >50 % del miometrio en la cara lateral izquierda hasta istmo uterino, se realiza histerectomía total, ooforosalingectomía, linfadenectomía pélvica y pre-aórtica, toma de biopsias en cavidad abdominal, omentectomía y apendicetomía. La biopsia definitiva reporta adenocarcinoma seroso papilar (G3), probable origen tubárico; compromiso bilateral de la capsula ovárica, cuerpo y cuello uterino, con lavado peritoneal positivo para carcinoma metastásico y apéndice cecal carcinoma neuroendocrino de bajo grado, infiltración hasta la serosa, se solicita inmunohistoquímica con positividad para citoqueratina 7, CA125, WT1, y receptores de estrógenos positivos en 80 %, receptores de progesteronas positivos focal. **CONCLUSIÓN:** Adenocarcinoma bilateral de trompas de Falopio estadio IIA, asociado a carcinoma neuroendocrino de apéndice cecal pT2N0M0, indicándose terapia adyuvante con taxol-carboplatino, quinto ciclo cumplido, con evolución satisfactoria.

PALABRAS CLAVE: Trompa de Falopio, cirugía, carcinoma, primario, inmunohistoquímica.

SUMMARY

OBJECTIVE: Primary fallopian tube carcinoma is a rare gynecological malignancy diagnosed in less than 1 % of genital cancers. **METHOD:** Case of 52 years old female patient, who referred metrorrhagia in May of 2013, they perform endometrial biopsy that concluded: serous papillary adenocarcinoma, undergoing gynecological laparotomy in October 2013. **RESULTS:** The stressing as findings: Bilateral tumor involving tubes and ovaries, the left ovary of 4.5 cm x 2.5cm, the left tube 3.5 cm x 1 cm, cavity and right annex with 12 cm x 2cm tumor. Both lesions of papillary appearance, uterus 7 cm x 6 cm x 4cm, the opening of the operative part injury polypoid 5 cm based on background and tumoral lesion of 2 cm x 2cm that infiltrates > 50 % of the myometrium in the left side face up to uterine isthmus, total hysterectomy, ooforosalingectomy, preaortic and pelvic lymphadenectomy, biopsy in abdominal cavity, omentectomy and appendectomy is performed. The final biopsy reports papillary serous adenocarcinoma (G3), probable origin tubal; bilateral commitment of it capsule ovarian, body and cervix, with positive peritoneal lavage for carcinoma metastatic and appendix cecal neuroendocrine carcinoma of low grade, infiltration to the serosa, prompted immunohistochemistry with positivity for cytokeratin 7, CA125, WT1, and 80 %, focal positive progesterone's receptor, positive estrogen receptors. **CONCLUSION:** Bilateral tubal of the fallopian stage IIA adenocarcinoma associated with neuroendocrine carcinoma of ceca appendix pT2N0M0, indicating adjuvant therapy with Taxol, carboplatin, fifth cycle complied, with satisfactory evolution.

KEYWORDS: Fallopian tube, surgery, primary, carcinoma, immunohistochemistry

Recibido: 16/07/2016 Revisado: 15/09/2016

Aceptado para publicación: 22/11/2016

Correspondencia: Dra. Sunangela Escalona Ba. Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Urb. Los Castaños,

Calle Alejandro Calvo Lairat, PB. El Cementerio, Caracas, Venezuela. Tel: 04166012078 E-mail: draescalona@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El carcinoma primario de trompa de Falopio (CPTF) es una rara neoplasia ginecológica que se diagnostica 0,14 % a 1,8 % de los cánceres genitales⁽¹⁻³⁾. Se presenta en mujeres de 18 a 88 años de edad, la edad más frecuente de aparición es entre los 40 y 65 años, y la edad media es de 55 años y raramente es bilateral^(4,6). CPTF fue descrito por primera vez por Reynaud en 1847^(7,8). Los estudios de población han demostrado que la incidencia media es de 3,6 por millón de mujeres por año^(8,9).

La verdadera incidencia del CPTF puede, sin embargo, haber sido subestimada⁽²⁾, como resultado de un diagnóstico incorrecto de patología de ovario, durante la cirugía inicial o el examen microscópico, porque el aspecto histológico de estas neoplasias es indistinguible⁽¹⁰⁻¹²⁾. El CPTF se asocia con enfermedad inflamatoria pélvica, infertilidad, salpingitis tuberculosa y endometriosis tubárica^(13,14) mientras que la multiparidad parece tener un efecto protector⁽¹⁾. Los porcentajes de supervivencia global estos pacientes son generalmente bajos, y oscilan entre el 22 % y el 57 %^(11,15,16).

Con respecto a los casos reportados en nuestro país hasta la actualidad, existen un total de 10 casos descritos; en cuarenta años (1948-1988) se habían reportado 8 casos, en 1991 en una revisión realizada en el Servicio de Ginecología del Hospital Oncológico Padre Machado 1975 y 1988 se publicaron 5 de estos casos⁽¹⁷⁾ y posteriormente Calderaro y col.⁽¹⁸⁾ en 1995, reportaron un caso tratado en el Hospital Oncológico Padre Machado, mientras que el mismo autor, publica en el año 2004 un nuevo caso⁽¹⁹⁾.

A pesar de la rareza de esta patología, cada día se suman herramientas que permiten realizar el diagnóstico, puesto que se cree que su incidencia

es mayor que la descrita, siendo el objetivo del presente trabajo, realizar una revisión de la literatura para proveer datos y conocimientos que contribuyan a la determinación y manejo oportuno de esta entidad, describiendo además, la conducta en un caso de cáncer de las trompas de Falopio estadio IIA (FIGO 2012), y la utilidad de la inmunohistoquímica en los sitios anatómicos comprometidos para el diagnóstico diferencial de esta patología en estadios avanzados.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 52 años quien refiere dolor pélvico y metrorragia en mayo de 2013 por lo que acude a médico ginecólogo, quien realiza ultrasonido pélvico y en vista de hallazgos de engrosamiento endometrial, asociado a imagen parauterina bilateral por ultrasonido (Figura 1), decide tomar biopsia de endometrio y referir posteriormente al servicio de ginecología de Servicio Oncológico Hospitalario (IVSS), donde se realizan estudios de extensión pertinentes, tomografía de abdomen y pelvis (Figura 2) biopsia institucional y revisión foránea, la citología cervical, concluye: células glandulares atípicas (AGC). Biopsia de endometrio: metástasis de cistoadenocarcinoma papilar seroso, mientras la revisión institucional reporta: adenocarcinoma seroso papilar. Se discute caso el 09 de octubre de 2013 donde se concluye como probable carcinoma de endometrio asociado a tumor pélvico (probable metastásico vs., segundo primario) indicándose realizar laparotomía ginecológica con corte congelado de tumor parauterino, conducta llevada a cabo el día 10 de ese mismo mes, evidenciando como hallazgos: adherencias firmes entre epiplón-asas-útero, ambas trompas uterinas dilatadas y tortuosas, la derecha 12 cm, con lesión que se extiende hasta ovario ipsilateral, corte congelado positivo para tumor epitelial, trompa izquierda dilatada de 3,5 cm aproximado y ovario izquierdo de 4,5 cm x 2,5 cm con lesión que infiltra la cápsula del

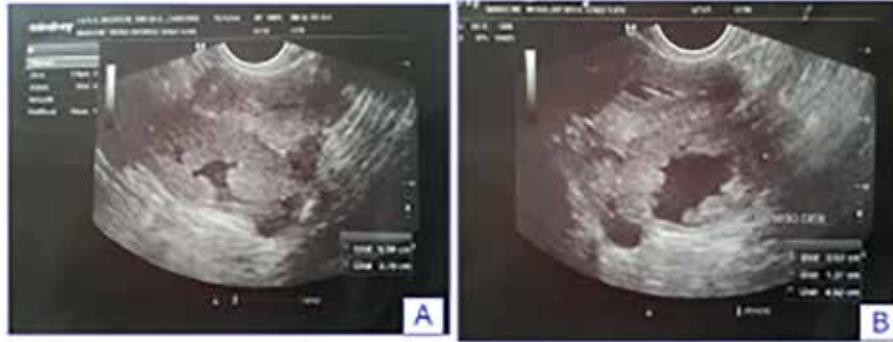


Figura 1. Ultrasonido pélvico transvaginal.

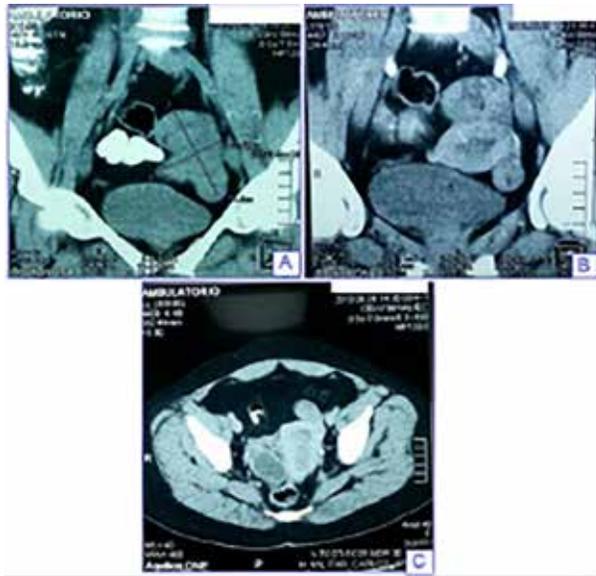


Figura 2. Tomografía axial de abdomen y pelvis: A. Corte coronal. B. Corte axial. C. Corte coronal.

mismo, el útero con dimensiones 7 cm x 6 cm x 4 cm, a la apertura de la pieza operatoria se evidencia lesión polipoidea de 5 cm de longitud con base en fondo de cara posterior y lesión tumoral de 2 cm x 2 cm que infiltra más del 50 % del miometrio en la cara lateral izquierda hasta istmo uterino, se realiza: histerectomía

total ooforosalingectomía, linfadenectomía pélvica y pre-aórtica, toma de biopsias en cavidad abdominal, omentectomía y apendicetomía. La biopsia definitiva de anatomía patológica (Figura 3) concluye: lavado peritoneal, bloque celular: positivo para malignidad carcinoma metastásico. Fondo de saco anterior, posterior, correderas parietocólicas izquierda y derecha, hemidiafragma derecho e izquierdo, epiplón, disección iliaca obturatriz (12 ganglios linfáticos), disección pre aórtico (8 ganglios



Figura 3. Detalle macroscópico.

A. Útero más anexos vista anterior. **B.** Útero más anexos vista posterior.

C. Trompa izquierda con lesión de tipo papilar. **D.** Pólipo en fondo uterino.

linfáticos): negativos para malignidad. Apéndice cecal con carcinoma neuroendocrino de bajo grado (bien diferenciado) infiltración tumoral hasta la serosa, recuento mitótico 1 mitosis en 10 campos de 40 X, necrosis ausente, embolismo tumoral vascular linfático no evidente. En la pieza de histerectomía con ooforosalingectomía bilateral (Figura 4 y 5): cuerpo uterino: adenocarcinoma seroso papilar de alto grado, tamaño tumoral: 1,9 cm x 1,4 cm x 0,6 cm, cuernos tubáricos con presencia de tumor bilateral, infiltración tumoral del miometrio: más del 50 % de la pared, patrón de crecimiento polipoide, embolismo tumoral vascular linfático: presente, necrosis tumoral no evidente recuento mitótico alto 13 en 10 campos de 40 X, istmo uterino

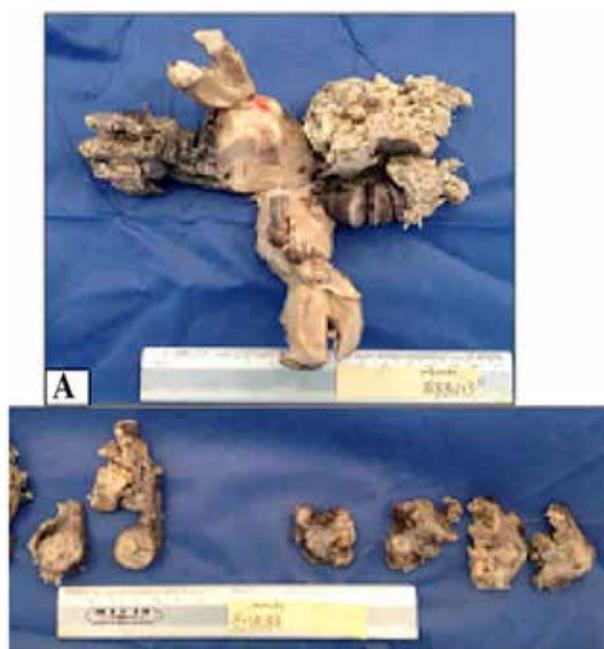


Figura 4. Tumoración tubárica bilateral

A. Útero más anexos, pieza fijada en formol, tumor en la luz tubárica. **B.** Mayor detalle de trompas en luz tubárica.

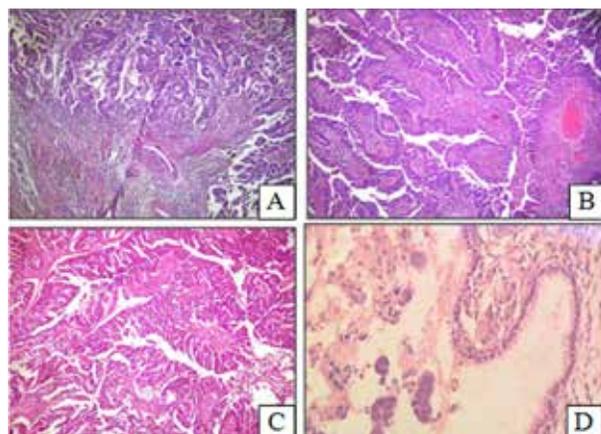


Figura 5. Hematoxilina eosina

A. trompa uterina con lesión tumoral de aspecto papilar. **B.** Papilas irregulares con núcleos pleomórficos en trompa uterina. **C.** Complejo papilar con formación de micro papilas en trompa uterina. **D.** Carcinoma seroso papilar metastásico cervical.

sin evidencia de tumor, patología asociada: pólipo endometrial, leiomiomas intramural. Cuello uterino: adenocarcinoma seroso papilar originándose de la mucosa endocervical con infiltración superficial, patología asociada: pólipo endocervical, parametrios libres de tumor. Anexos derechos e izquierdos (trompa y ovarios bilaterales): adenocarcinoma seroso papilar de alto grado de probable origen túbárico, el tumor infiltra hasta la serosa túbárica con presencia de carcinoma *in situ* túbárico bilateral. Se observa compromiso bilateral de la cápsula ovárica, embolismo tumoral de los vasos linfáticos presentes, tamaño tumoral (sin evidencia de transición tubo ovárica), ovario izquierdo de 4,5 cm x 2,5 cm x 2 cm, trompa izquierda de 3,5 cm x 1,7 cm, anexo derecho con lesión de 12 cm x 2 cm necrosis tumoral extensa.

El 29 de enero de 2014 se indica inmunohistoquímica reportando en trompa

uterina derecha e izquierda y endometrio (Figura 6): positividad para citoqueratina 7, CA125, WT1, y receptores de estrógenos positivos en 80 % y receptores de progesteronas positivos focal, p53 con expresión fuerte y difusa en células tumorales; en cuello uterino: p16 y CEA positivo en células tumorales y vimentina negativo en células tumorales. Se concluye como paciente femenina de 53 años con diagnóstico de carcinoma seroso papilar de alto grado (G3) primario de trompa uterina, bilateral, estadio IIA (Figo 2012) y carcinoma neuro-endocrino de bajo grado en apéndice cecal, se decide en vista de patología tubárica quimioterapia a base de taxol carboplatino, en el cuarto ciclo de tratamiento, con evolución satisfactoria hasta la actualidad.

La tasa de prevalencia baja y la falta de síntomas claros del carcinoma de trompas de Falopio, hace que el diagnóstico clínico final, sea casi imposible sin un estudio histopatológico intraoperatorio y asociándose estudios inmunohistoquímicos que han demostrado su utilidad para resolver muchos de estos casos problemáticos ⁽²⁰⁾.

La variedad de presentación del carcinoma de las trompas de Falopio primario depende en gran medida de sus patrones de propagación, estos están relacionados con el grado de obstrucción de la región tubárica distal. Si el extremo de la fimbria está obstruido por tumor, lesión previa, o infección, los productos de crecimiento del tumor, tales como sangre y líquido seroso,

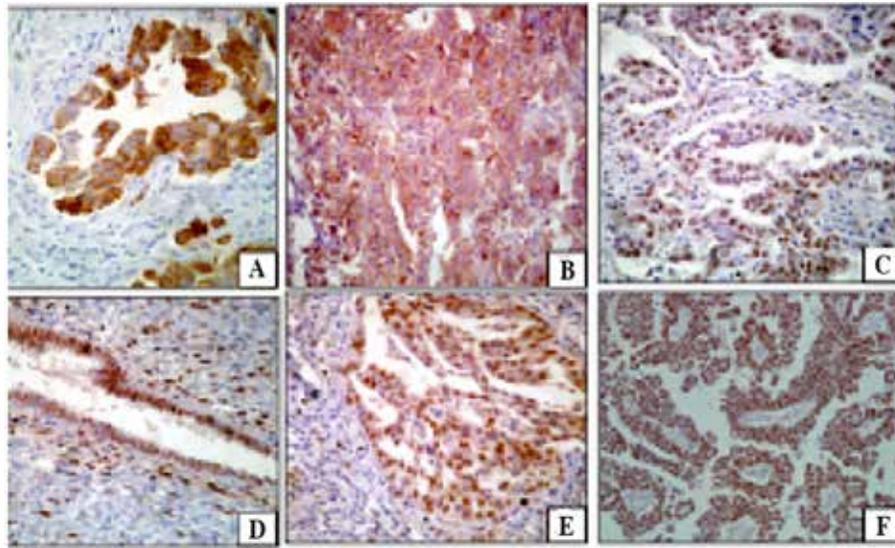


Figura 6. Inmunohistoquímica

A. Citoqueratina 7: - **B.** CA125: - **C.** WT1: + **D.** Receptores de progesterona: + focal. **E.** Receptores de estrógeno: - 80 % **F.** p53 expresión fuerte y difusa en células tumorales.

DISCUSIÓN

Una gran variedad de cánceres surgen en la cavidad abdominal, específicamente en el tracto genital femenino. Estos en su mayoría son

reconocidos correctamente a través de tinciones de hematoxilina-eosina, sin embargo, casos ocasionales representan un desafío diagnóstico.

distienden la trompa y se descargan de forma intermitente a través de la vagina (*hidrops tubae profluens*). Si la porción distal de la trompa de Falopio es permeable, el tumor maligno se propaga más fácilmente fuera del extremo distal, lo que resulta en la siembra tumoral de la cavidad peritoneal, ascitis, y el apelmazamiento del epiplón. Por consiguiente, el peritoneo es el sitio más frecuente de diseminación metastásica de la enfermedad tubárica. Sin embargo, la propagación linfática se produce a los ganglios linfáticos pélvicos y paraaórticos. De hecho, la metástasis oculta linfática ha sido reportada en aproximadamente 30 % de los pacientes con tumor que macroscópicamente, parecían limitarse a la trompa de Falopio⁽²¹⁾. A menudo, es difícil distinguir el carcinoma de las trompas de Falopio primario, del carcinoma peritoneal, ovárico o metastásico. Hu y col., desarrollaron inicialmente criterios patológicos diagnósticos en 1950, para el carcinoma de trompa de Falopio primario. Estos fueron posteriormente modificados por Sedlis y col., en 1978, y son: 1. El tumor principal se debe encontrar en la trompa y surgir del endosalpinx. 2. El patrón histológico reproduce el epitelio papilar de mucosa tubárica. 3. Debe demostrarse la transición entre el epitelio tubárico maligno y no maligno. 4. Los ovarios y el útero son normales o tienen menor afectación que la trompa de Falopio⁽²¹⁾.

A pesar de estos criterios establecidos, por requerir la pieza operatoria para aplicarlos, el diagnóstico preoperatorio es poco común, según Riska y Leminen⁽⁷⁾, sólo el 4 % de los cánceres de las trompas de Falopio están correctamente diagnosticados antes de la cirugía. De hecho en el caso presentado basado en la historia clínica, el examen físico, histología de biopsias tomadas y la resonancia magnética con contraste, se concluyó como probable carcinoma de endometrio asociado a tumor pélvico (probable metastásico vs., segundo primario), sin embargo, los hallazgos

intraoperatorios, asociados al corte congelado, permitieron la sospecha de esta entidad y tomar la conducta quirúrgica adecuada.

Es importante mencionar que dado datos recientes, donde se indican que la trompa de Falopio es el origen de los carcinomas serosos pélvicos, la evaluación histológica de la respectiva participación de los ovarios y las trompas de Falopio puede no ser suficiente para distinguir entre las etapas avanzadas de la trompa de Falopio y carcinomas de ovario. Y para mayor controversia algunos paneles de anticuerpos, tales como citoqueratina 7 (CK7) o citoqueratina 20 (CK20), son prácticamente las mismos para estas dos patologías⁽²⁰⁾.

Otros de los puntos controversiales en la actualidad, data de la presencia del carcinoma in situ tubárico, designado como TIC, que permite realizar el diagnóstico de CPTF, sin embargo, se han demostrado en estudios recientes que los TIC pueden estar asociado con carcinomas serosos ováricos, así como con carcinomas peritoneales primarios (CPP)⁽²²⁾. Estos tumores son diagnosticados sin esfuerzo en la presencia de una trompa de Falopio distendida con un gran tumor céntrico, como en el caso presentado. Pero, algunos de ellos, son menos comúnmente reconocidos como PFTC, cuando solo existe la evidencia de un tumor invasivo microscópico o solo un foco de TIC presente, sin que se haya extendido a otros lugares de la cavidad abdominal. Algunos estudios buscan comprender las propiedades biológicas de los tumores que surgen en la porción distal de la trompa de Falopio para distinguirlo de otras entidades. Dos genes supresores tumorales p53 y WT-1 son evaluados, El p53 es un gen supresor tumoral localizado en el brazo corto del cromosoma 17. Las mutaciones de p53 son comunes en muchos cánceres humanos; la sobreexpresión de la proteína p53 se asocia con mal pronóstico en una variedad de cánceres. Las mutaciones del p53 se ven en una gran parte de las pacientes

diagnosticadas con TIC^(23,24). El WT-1 es un gen que se detecta sistemáticamente en epitelios germinales normales de ovario y el mesotelio humano. Su expresión inmunohistoquímica se muestra en la mayoría de los carcinomas serosos de ovario, las trompas de Falopio, así como CPP estableciendo como un marcador altamente sensible y específico para tumores de diferenciación mülleriana. En los tumores de trompa de Falopio distal con un origen común de TIC (que incluye PFTC así como subconjunto de CPP); existe una diferencia en los patrones de heterocigocidad en los tumores restantes como PFTC en comparación con los CPP, además se están evaluando la utilización del Gen PAX2, (factor de transcripción expresado en el mesoderma intermedio) que se encuentra en el cromosoma 10q24 para la diferenciación entre el carcinoma seroso de ovario y CPTF pero se requieren más estudios para recomendar su utilización⁽²⁵⁾.

En este caso la realización de marcadores como el p16, que es una quinasa inhibidora dependiente de ciclina fuertemente expresada en los carcinomas cervicales, busca la diferenciación de carcinomas cervicales de los de etiología serosa, debido a la afectación macroscópica mostrada en esta área⁽²⁰⁾

REFERENCIAS

1. Riska A, Leminen A, Pukkala E. Sociodemographic determinants of incidence of primary fallopian tube carcinoma, Finland 1953-1957. *Int J Cancer*. 2003;104(5):643-645.
2. Pectasides D, Pectasides E, Economopoulos T. Fallopian tube carcinoma: A review. *Oncologist*. 2006;11(8):902-912.
3. Baekelandt M, Kockx M, Wesling F, Gerris J. Primary adenocarcinoma of the fallopian tube. Review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 1993;3:65-71.
4. Lin CK, Chang CC, Pan SH, Yu MH. Primary fallopian tube cancer may mimic endometrial malignancy. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2008;47(2):218-219.
5. Ajithkumar TV, Minimole AL, John MM, Ashokkumar OS. Primary fallopian tube carcinoma. *Obstet Gynecol Surv* 2005;60(4):247-252.
6. Eddy GL, Copeland LJ, Gershenson DM, Atkinson EN, Wharton JT, Rutledge FN. Fallopian tube carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1984;64(4):546-552.
7. Riska A, Leminen A. Updating on primary fallopian tube carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86:1419-1426.
8. Peters WA 3rd, Andersen WA, Hopkins MP, Kumar NB, Morley GW. Prognostic features of carcinoma of the fallopian tube. *Obstet Gynecol*. 1988;71:757-762.
9. Rosenblatt KA, Weiss NS, Schwartz SM. Incidence of malignant fallopian tube tumors. *Gynecol Oncol*. 1989;35:236-239.
10. Rosen AC, Klein M, Hafner E, Lahousen M, Graf AH, Reiner A. Management and prognosis of primary fallopian tube carcinoma. Austrian Cooperative Study Group for Fallopian Tube Carcinoma. *Gynecol Obstet Invest*. 1999; 47:45-51.
11. Baekelandt M, Jorunn Nesbakken A, Kristensen GB, Tropé CG, Abeler VM. Carcinoma of the fallopian tube. *Cancer*. 2000;89:2076-2084.
12. Henderson SR, Harper RC, Salazar OM, Rudolph JH. Primary carcinoma of the fallopian tube: Difficulties of diagnosis and treatment. *Gynecol Oncol*. 1997;5:168-179.
13. Gadducci A, Landoni F, Sartori E, Maggino T, Zola P, Gabriele A, et al. Analysis of treatment failures and survival of patients with fallopian tube carcinoma: A cooperation task force (CTF) study. *Gynecol Oncol*. 2001;81(2):150-159.
14. Demopoulos RI, Aronov R, Mesia A. Clues to the pathogenesis of fallopian tube carcinoma: A morphological and immunohistochemically case control study. *Int J Gynecol Pathol*. 2001;20:128-132.
15. Obermair A, Taylor KH, Janda M, Nicklin JL, Crandon AJ, Perrin L. Primary fallopian tube carcinoma: The Queensland experience. *Int J Gynecol Cancer*. 2001;11(1):69-72.
16. Riska A, Alfthan H, Finne P, Jalkanen J, Sorvari T, Stenman UH, et al. Preoperative serum hCGbeta as a prognostic marker in primary fallopian tube carcinoma. *Tumour Biol*. 2006;27:43-49.
17. Briceño W, Spagnuolo L, Palacios P. Adenocarcinoma de trompa de Falopio. *Rev Venez Oncol*. 1991;3(1):35-39.
18. 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.
19. Calderaro F, Medina S, Delgado L, Peña J, González H. Carcinoma primario de las trompas de Falopio: A propósito de un caso. Revisión de la literatura. *Rev Venez Oncol*. 2004;16(2):96-102.
 20. Mittal K, Soslow R, McCluggage WG. Application of immunohistochemistry to gynecologic pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(3):402-423.
 21. Kathleen M, David M. En: Lentz G, Lobo RA, Gershenson DM, Vern LK, editores. Fallopian tube and primary peritoneal cancer causes, diagnosis, natural history, and treatment. *Comprehensive Gynecology*. 6ª edición. Mosby EE.UU: Elsevier Health Sciences; 2012.
 22. Folkins AK, Jarboe EA, Roh MH, Crum CP. Precursors to pelvic serous carcinoma and their clinical implications. *Gynecol Oncol*. 2009;113(3):391-396.
 23. Carlson JW, Miron A, Jarboe EA, Parast MM, Hirsch MS, Lee Y, et al., "Serous tubal intraepithelial carcinoma: Its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention." *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4160-4165.
 24. Tong GX, Melamed J, Mansukhani M, Memeo L, Hernandez O, Deng FM, et al. PAX2: A reliable marker for nephrogenic adenoma. *Mod Pathol*. 2006;19(3):356-363.
 25. Chivukula M, Niemeier LA, Edwards R, Nikiforova M, Mantha G, McManus, K, et al. Carcinomas of distal fallopian tube and their association with tubal intraepithelial carcinoma: Do they share a common "precursor" lesion? Loss of heterozygosity and immunohistochemically analysis using PAX 2, WT-1, and P53 markers. *ISRN Obstet Gynecol*. 2011;2011:858647.

LINFOMA MALT PRIMARIO DE TIROIDES EN PACIENTE CON TIROIDITIS DE HASHIMOTO REPORTE DE UN CASO

HUMBERTO M PONTILLO Z, TOLENTINO DOS SANTOS, ALDO REIGOSA, MARIE L GARCÍA, KATHERINE FERRAGONIO L, MARÍA E MALASPINA R

SERVICIO CIRUGÍA ONCOLÓGICA CLÍNICA DOCENTE LOS JARALES. CENTRO DE INVESTIGACIONES MÉDICAS Y BIOTECNOLÓGICAS DE LA UNIVERSIDAD DE CARABOBO (CIMBUC). SECCIÓN DE HEMATOPATOLOGÍA. INSTITUTO ANATOMOPATOLÓGICO "DR. JOSÉ A. O'DALY" UCV. BANCO DE SANGRE CENTRO MÉDICO "DR. RAFAEL GUERRA MÉNDEZ". VENEZUELA.

RESUMEN

OBJETIVO: El linfoma primario de tiroides es una enfermedad rara, que representa aproximadamente el 1 %-5 % de todas las neoplasias malignas de la tiroides, y 1 % a 2,5 % de todos los linfomas. El linfoma de la zona marginal extranodal, del tejido linfoide asociado a mucosas (MALTOMA) es una neoplasia linfoide constituida por una población heterogénea de células linfoides, así como una cantidad variable de células plasmáticas, sobre todo en los casos con diferenciación plasmocitoide. El tubo gastrointestinal es el sitio más común de desarrollo del MALTOMA, sin embargo, otros órganos como la glándula tiroides pueden verse comprometidos por esta neoplasia. **CASO CLÍNICO:** El siguiente trabajo describe el caso de una paciente de 58 años de edad, con nódulo tiroideo de 8 meses de evolución y crecimiento lento, asintomática, eutiroidea, clínicamente blando, móvil, ecográficamente nódulo sólido de 5 cm en lóbulo derecho de tiroides, PAAF Insatisfactoria para diagnóstico, fue llevada a quirófano y se practicó tiroidectomía total + biopsia intraoperatoria cuyo resultado reportó neoplasia folicular, con evolución posoperatoria satisfactoria, la biopsia definitiva reportó MALTOMA de tiroides que no traspasa la cápsula tiroidea, diagnóstico corroborado por inmunohistoquímica. Se practicó TAC para estadificar, sin evidenciar alteraciones por lo que se concluyó como MALTOMA de tiroides estadio IE, y se decidió observación y seguimiento. **CONCLUSIÓN:** Se resaltan las características morfológicas de este tipo de linfoma primario de tiroides, su asociación con tiroiditis de Hashimoto, así como su tratamiento y pronóstico.

PALABRAS CLAVE: MALTOMA, tiroides, tiroiditis, Hashimoto, cirugía.

SUMMARY

OBJECTIVE: The primary thyroid lymphoma is a rare disease, which represented approximately 1 % - 5 % of the thyroid malignancies, and 1 % to 2.5 % of all lymphomas. Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT lymphoma), is an extra-nodal lymphoma composed of morphologically heterogeneous small B-cells including marginal zone cells centrocyte-like cells, monocytoid cells and scattered immunoblasts and centroblast-like cells; and also a variable number of plasma cells, especially in cases of plasma-cell differentiation. The gastrointestinal tract is the most common site of MALT lymphoma but other organs may be involved like thyroid gland. **CLINICAL CASE:** It is a descriptive study of a patient of 58 years old, with thyroid nodule, 8 months of evolution and slow growth, asymptomatic, with euthyroid values, the physical examination soft and mobile thyroid nodule, in ultrasound solid, 5 cm in diameter, in right thyroid lobe, PAAF unsatisfactory for diagnosis, she was took to operating room and performed total thyroidectomy and intraoperative biopsy result was follicular neoplasm, with satisfactory postoperative evolution, the final biopsy report was (MALT) lymphoma of thyroid, did not cross the thyroid capsule, the diagnosis was confirmed by immunohistochemistry test, CT scan was performed to staging, so we concluded thyroid MALT lymphoma stage IE, we decide observation and monitoring. **CONCLUSION:** The objective of this study is to describe morphologically this type of primary thyroid lymphoma, his association with Hashimoto's thyroiditis and its treatment and prognosis.

KEY WORDS: MALT lymphoma, thyroid, Hashimoto, thyroiditis, surgery.

Recibido: 19/10/2016 Revisado: 12/12/2016

Aceptado para publicación: 28/12/2016

Correspondencia: Dr. Humberto Pontillo Z. Carretera vieja Valencia, Guataparó Conjunto Residencial Los

Aleros, casa #43. Valencia, Estado Carabobo. Tel: 0416-6480577 E-mail: hpzile@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Los linfomas primarios de glándula tiroides comprenden menos del 5 % del total de las neoplasias malignas de este órgano. El 60 % a 70 % son linfomas de células difusos de células grandes B, y el 30 % restante son linfomas de la zona marginal extra-nodal del tejido linfoide asociado a mucosas o linfoma MALT⁽¹⁾.

La mayoría son linfomas primarios y se encuentran asociados o se originan en enfermedades autoinmunes como la tiroiditis linfocítica o de Hashimoto. Se presentan predominantemente en mujeres de más de 50 años, quienes manifiestan como sintomatología principal rápido crecimiento de la glándula, disfagia y síntomas de compresión traqueal⁽²⁾.

En el caso de los linfomas MALT tiroideos el curso suele ser lento y asintomático, es frecuente el antecedente de tratamiento por tiroiditis⁽¹⁾. El diagnóstico de linfoma primario de tiroides requiere de cumplir con los siguientes criterios: 1. Contar con los hallazgos microscópicos e inmunohistoquímicos de linfoma. 2. Establecimiento del origen primario del infiltrado linfoide. 3. Distinción entre linfoma no Hodgkin de tiroiditis linfoide atípica y 4. Diferenciar el linfoma de otras neoplasias, como el carcinoma medular y carcinoma indiferenciado⁽²⁾.

El diagnóstico de linfoma primario de tiroides puede ser sugestivo tras la punción, sin embargo, para su confirmación y categorización debe obtenerse suficiente material histológico. La biopsia se complementa con la inmunohistoquímica para el diagnóstico definitivo⁽³⁾. Los marcadores CD20 y CD138 son los más importantes para el diagnóstico inmunohistoquímico⁽²⁻⁵⁾.

El tratamiento inicial de los linfomas MALT primarios de tiroides, suele ser quirúrgico, en la mayoría de los casos para lograr la confirmación

histológica, seguido de observación y seguimiento en enfermedad limitada o cirugía combinada posteriormente con ciclos de quimioterapia, asociada o no a radioterapia local. El pronóstico y la evolución dependen del grado de extensión y del estadio del tumor en el momento del diagnóstico pero en general es bueno⁽⁴⁾.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina, de 58 años de edad, que acudió al servicio con tumor en región anterior del cuello, de 8 meses de evolución, sin otros concomitantes, la paciente se presenta totalmente asintomática. Al examen físico se constató cuello cilíndrico, asimétrico con palpación de lóbulo tiroideo derecho aumentado de tamaño, irregular, por la presencia de nódulo de consistencia sólida de aproximadamente 5 cm; lóbulo izquierdo normal sin adenomegalias en regiones laterales de cuello. Resto del examen físico normal.

Los exámenes de laboratorio de rutina fueron normales. La ecografía tiroidea mostró la tiroides aumentada de tamaño, con parénquima homogénea, con imagen nodular sólida dominante que ocupa casi la totalidad de lóbulo derecho (Figura 1). La punción aspiración con aguja fina (PAAF) constató células foliculares sin atipias y moderada cantidad de material coloidal.

La paciente fue sometida a tiroidectomía total, en la que se constató glándula tiroidea aumentada de tamaño, con formación nodular única en lóbulo derecho de 5 cm - 6 cm de diámetro, de consistencia sólido-elástica, con adherencias firmes a la tráquea (Figura 2).

El estudio anatomopatológico informó linfoma en el lóbulo derecho de la tiroides compatible con linfoma MALT que no sobrepasa la cápsula tiroidea, descrito como: tejido tiroideo infiltrado por una proliferación difusa de células linfoides pequeñas, con presencia de folículos linfoides dispersos sin colonización y expansión difusa por células linfoides pequeñas, con algunas células grandes de aspecto centroblastico



Figura 1. Ecografía tiroidea. Nódulo tiroideo en lóbulo derecho. Lóbulo izquierdo normal.



Figura 2. Tiroidectomía total. Nódulo de lóbulo derecho de tiroides.

dispersas y otras áreas constituidas por células de aspecto plasmocitoide. Se identifican folículos tiroideos atróficos y con lesión linfoepitelial focal (Figura 3 y 4).

Los resultados de inmunohistoquímica en correlación con el aspecto histológico favorecieron el diagnóstico de linfoma no Hodgkin de la zona marginal extra-nodal del tejido linfoide asociado a mucosas (MALTOMA) en tejido tiroideo con tiroiditis de Hashimoto, con CD20 positivo en células linfoides B en el infiltrado difuso (Figura 5), CD79a y CD138 Positivos en células plasmocitoides (Figura 6), y CD45Ro positivo en linfocitos T, siendo la citoqueratina AE1/AE3 positivas en los folículos tiroideos, demostrándose la presencia de lesión linfo-epitelial en algunas áreas.

Definido el diagnóstico se solicitó TC de cuello, tórax, abdomen y pelvis, endoscopias digestivas, LDH, beta2-microglobulina, los cuales no mostraron ninguna alteración, por lo que la paciente fue estadificada bajo los criterios de *Ann Arbor* como un estadio IE, referida al servicio de Hematología valorada por este y se decidió su control y seguimiento.

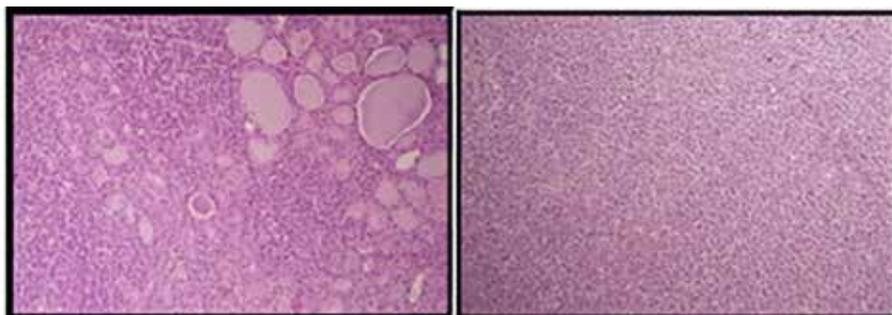


Figura 3. Aspecto histológico. Coloración H-E. Áreas de tejido tiroideo con tiroiditis linfocítica. Se observan folículos atróficos y nódulos linfoides con áreas de expansión del intersticio por infiltrado linfoide y plasmocitoide.

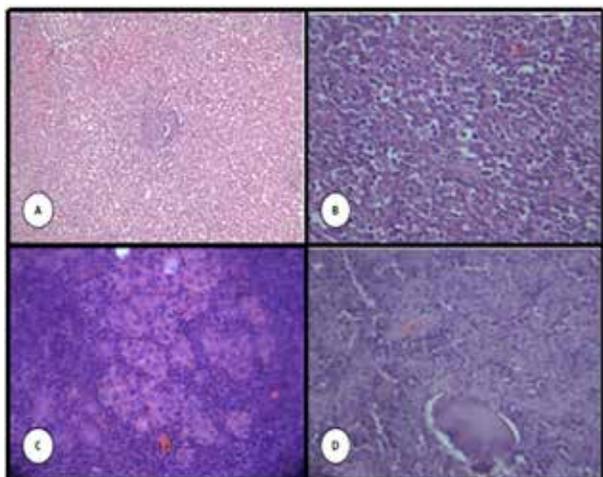


Figura 4. Aspecto histológico. Coloración H-E. A: infiltración difusa de la glándula con pérdida de su arquitectura normal (50X). B: células linfoides. C y D: folículos tiroideos residuales.

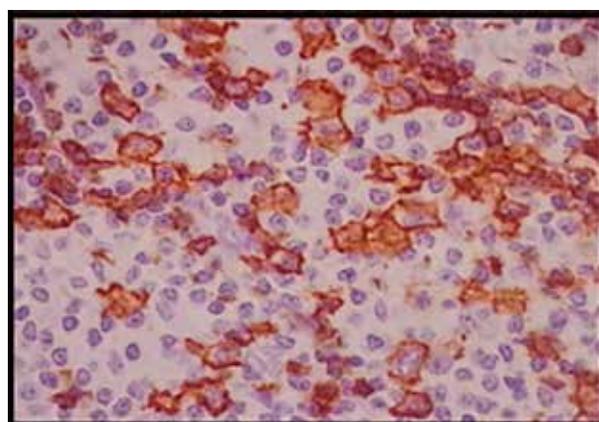


Figura 5. Inmunohistoquímica. CD20 positivo en células linfoides pequeñas.

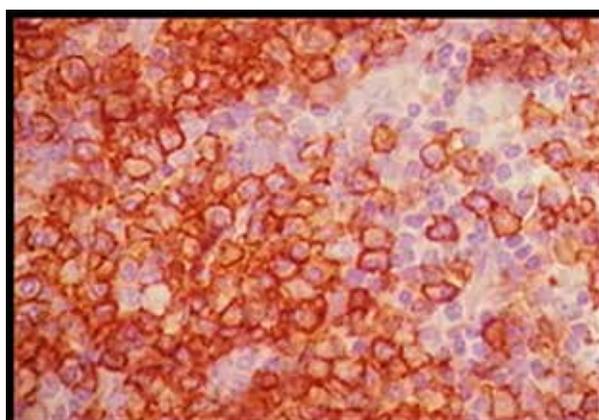


Figura 6. Inmunohistoquímica. Áreas de diferenciación plasmocitoide, que muestran numerosas células con inmunomarcaje para CD138.

DISCUSIÓN

Los linfomas primarios de glándula tiroides comprenden menos del 5 % del total de las neoplasias malignas de este órgano. La mayoría son linfomas primarios que provienen de linfocitos B y se encuentran asociados o se originan en enfermedades autoinmunes como la tiroiditis linfocítica o de Hashimoto. En lugares donde la tiroiditis es muy común, los linfomas primarios de tiroides se presentan hasta en 10 % y el tipo más común es el linfoma B difuso de células grandes, seguido por el de la zona marginal tipo MALT⁽⁶⁾. En cuanto a los factores de riesgo para el desarrollo de linfoma primario de tiroides, se han encontrado autoanticuerpos tiroideos en pacientes con linfoma tiroideo asociado a tiroiditis de Hashimoto⁽⁷⁾. Con relación al caso presentado se pudo comprobar la presencia de tiroiditis de Hashimoto y linfoma primario.

Clínicamente, esta patología afecta con mayor frecuencia mujeres y la edad de presentación es en mayores de 50 años; este tumor generalmente es de curso indolente, de crecimiento lento y asintomático de difícil diferenciación con la evolución normal de la tiroiditis de Hashimoto como lo muestran Thieblemont, y col., en su estudio con 26 pacientes de linfomas primarios, nuestra paciente de 58 años de edad se presentó asintomática⁽⁶⁾.

Las células malignas son linfocitos pequeños tipo centrocitos que rodean y colonizan los folículos; es frecuente el componente linfoplasmacítico y se puede observar nidos de células B monocitoides entre dicho componente y el de linfocitos pequeños tipo centrocito. Es importante considerar que las lesiones linfoides no neoplásicas pueden simular morfológicamente un linfoma primario de tiroides, principalmente de tipo MALT^(7,8), por lo que las tinciones de inmunohistoquímica y, en algunas ocasiones, las técnicas de biología molecular pueden ser de

utilidad^(6,9). El diagnóstico del caso presentado fue confirmado mediante inmunohistoquímica con marcadores CD 20 y CD 79a, CD138 y CD45Ro para células neoplásicas lo cual es consecuente con múltiples reportes⁽⁵⁻⁷⁾.

La evolución natural y el pronóstico dependen del tipo histológico, porque el tratamiento es diferente en cada uno de los tipos de los linfomas no Hodgkin primarios. En el caso de los linfomas MALT, el tratamiento puede ser la cirugía sola, quimioterapia, radioterapia o una combinación de estas. Se han reportado series pequeñas con linfomas MALT de tiroides tratados con cirugía sola que se mantuvieron libres de enfermedad luego de 5 años⁽⁷⁾. Thieblemont y col., obtuvieron los mismos resultados con solo cirugía en sus 5 pacientes⁽⁶⁾.

REFERENCIAS

1. Chai YJ, Hong JH, Koo do H, Yu HW, Lee JH, Kwon H, et al. Clinicopathological characteristics and treatment outcomes of 38 cases of primary thyroid lymphoma: A multicenter study. *Ann Surg Treat Res.* 2015;89(6):295-299.
2. Matsuzuka F, Miyauchi A, Katayama S, Narabayashi I, Ikeda H, Kuma K, et al. Clinical aspects of primary thyroid lymphoma: Diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. *Thyroid.* 1993;3(2):93-99.
3. Cha H, Kim JW, Suh CO, Kim JS, Cheong JW, Lee J, et al. Patterns of care and treatment outcomes for primary thyroid lymphoma: A single institution study. *Radiat Oncol J.* 2013;31(4):177-184.
4. Walsh S, Lowery AJ, Evoy D, McDermott EW, Prichard RS. Thyroid lymphoma: Recent advances in diagnosis and optimal management strategies. *Oncologist.* 2013;18(9):994-1003.
5. Fujimoto Y, Suzuki H, Abe K, Brooks JR. Autoantibodies in malignant lymphoma of the thyroid gland. *N Engl J Med.* 1967;276:380-383.
6. Thieblemont C, Mayer A, Dumontet C, Barbier Y, Callet-Bauchu E, Felman P, et al. Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:105-111.

-
7. Pasieka JL. Hashimoto's disease and thyroid lymphoma: Role of the surgeon. *World J Surg.* 2000;24:966-970.
 8. Romero M, Macías D, Hernández M, Duran M, Jacques D, Alcántara A. Linfomas primarios de glándula tiroides aspectos histopatológicos de tres casos. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2008;71(2):88-93.
 9. Chenna H, Berhil H, Nouni K, Kabbaj H, Zaidi H, Toulba A, et al. Primitive non-Hodgkin lymphoma of the thyroid: About seven cases. *Pan Afr Med J.* 2012;12:79.

TUMOR NEURO-ENDOCRINO DEL PÁNCREAS DE CÉLULAS INSULARES NO FUNCIONANTE

WILMAR DE JESÚS BRICEÑO R, HUMBERTO PÉREZ C, FRANCISCO GIL C, WILMAR A. BRICEÑO B

CLÍNICA EL PILAR, BARINAS, VENEZUELA

RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos del páncreas son lesiones raras se originan en las células de los islotes de Langerhans de dicha glándula. Mayoría son no funcionantes aunque un grupo importante pueden causar diversos síndromes clínicos dependientes de la hormona que secreten. Generalmente son malignos, su curso clínico es indolente. Pareciera que existe un aumento de su incidencia, lo que se encuentra asociado a una mejora de la tecnología diagnóstica por imágenes. El objetivo del trabajo es presentar el manejo clínico-quirúrgico de paciente femenina 41 años cuyo motivo de consulta fue ictericia de aparición brusca debida a lesión de ocupación de espacio a nivel de cabeza del páncreas por lo que se realiza pancreatoduodenectomía clásica sin complicaciones. Los estudios histológicos e inmunohistoquímicos denotan tumor neuroendocrino de bajo potencial de malignidad. En la actualidad el único tratamiento con intentos curativos para estas lesiones, continua siendo la cirugía radical con márgenes libres de enfermedad.

PALABRASCLAVE: Páncreas, tumores, neuroendocrinos, células insulares

SUMMARY

The pancreatic neuroendocrine tumors are rare lesions that originate in the Langerhans islet's cells of the gland. Most of them are nonfunctioning although a large group can cause various clinical syndromes dependent the hormone secreting. They are usually malignant although their clinical course is indolent. Currently it seems that there is an increase in the incidence, which is associated with an improvement in the diagnostic imaging technology. The aim of this work is to present the clinical and the surgical management of a female patient 41 years old, whose complaint was sudden onset jaundice due to occupying space lesion at the level of the head of the pancreas, so we realized the classical pancreatic-duodenectomy surgery without any complications. The histological and the immunohistochemically studies denote a neuroendocrine tumor of low malignant potential. Currently the only treatment with curative attempts to these tumors remains the radical surgery with disease free margins.

KEY WORDS: Pancreas, neuroendocrine, tumors, islet cells.

Recibido: 19/07/2016 Revisado: 15/09/2016

Aceptado para publicación: 12/10/2016

Correspondencia: Dr. Wilmar Briceño. Clínica el Pilar.
Av. Garguera con Calle Aramendi, Consultorio Piso 1

Hospitalización. Barinas Estado. Barinas. Tel: 0414-5684545. E-mail:wilmardejesus@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE) de la glándula pancreática son lesiones raras que se originan en las células de los islotes de Langerhans (páncreas endocrino) constituyendo un grupo heterogéneo de tumores que producen hormonas activas por lo que se asocian a síndromes clínicos específicos. Aunque se han descrito más de 19 células activas desde el punto de vista endocrinológico capaces de producir hasta 50 aminas o péptidos diferentes; solo se conocen cinco síndromes clínicos bien definidos: insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, vipoma y somatostatina (1). En este sentido, la mayor parte de los TNE del páncreas son “no funcionantes” y se descubren de manera incidental durante los estudios por imágenes efectuados por otras razones.

Actualmente, la incidencia de los tumores neuroendocrinos pancreáticos, llamados así desde 2010, se considera bajo en comparación con otras entidades; constituyendo alrededor de 0,4 casos por cada 100 000 habitantes. Afecta a los hombres en una proporción ligeramente más alta, así como a los caucásicos, con un pico mayor de incidencia entre la sexta y la séptima década de la vida. Cuando se presentan en edades más tempranas están asociados con la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1) o son lesiones funcionantes (2,3).

Inicialmente, estas lesiones pueden no dar síntomas clínicos y en aquellos casos donde los desarrollan son inespecíficos por lo que el diagnóstico siempre es tardío. Un número importante de estos tumores se malignizan, dan metástasis al hígado ocasionando la muerte del paciente. No obstante, cuando se comparan con su contraparte el adenocarcinoma pancreático, tienen un mejor pronóstico (3,4).

Su extrema rareza, heterogeneidad, comportamiento biológico errático y su

naturaleza indolente hacen muy difícil poder implementar estudios aleatorizados acerca del cual sería el manejo clínico-quirúrgico más adecuado de estas lesiones, sobre todo y de manera muy especial en zonas como la nuestra donde el volumen de casos es mucho menor.

En tal sentido, es trascendente para el cirujano al encarar su manejo conocer de qué estamos hablando: ¿se trata de un TNE o de un adenocarcinoma?, ¿es funcionante o no funcionante?, ¿se localiza en la cabeza, cuerpo o cola del páncreas?, ¿qué tamaño tiene: es mayor o menor de 2 cm?, ¿qué características histológicas y bioquímicas presenta el tumor (angio-invasión, invasión a órganos vecinos, Ki 67)? Una vez identificado adecuadamente el tumor, el cirujano no solo debe estar técnicamente apto y capacitado para realizar resecciones complejas, sino que también debe ser intelectualmente competente en términos de manejar los conocimientos de los TNE para adoptar las mejores estrategias en este tipo particular de tumores (5).

El objetivo de la investigación radica en presentar el caso clínico de una paciente con un tumor neuroendocrino de la cabeza del páncreas (células insulares) no funcionante de baja malignidad, su abordaje quirúrgico, haciendo posteriormente un breve análisis de esta rara entidad nosológica.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente femenina de 41 años oriunda de la localidad, que inicia su enfermedad actual presentando tinte icterico de piel y mucosas de aparición brusca por lo que recibe tratamiento médico inicial como hepatitis viral. En vista de la ausencia de mejoría consulta a gastroenterólogo quien le practica pancreatocolangiografía retrógrada endoscópica (ERCP) observando imagen de defecto de llenado a nivel del colédoco retro-pancreático (Figura 1). Durante dicho procedimiento le coloca una prótesis biliar para manejo del cuadro icterico (Figura 2).



Figura 1.



Figura 2.

Es enviada a nuestra institución para su respectiva evaluación y adecuado tratamiento. Al interrogatorio niega antecedentes y otros datos de importancia. Durante la evaluación inicial se observa una paciente en buenas condiciones generales asintomática, sin ictericia al momento del examen, con todos los análisis de laboratorio dentro de la normalidad salvo el marcador tumoral CA 19-9 que se encontraba en 183,5 UI/mL (Vn: 0-37 UI/mL). Como extensión del examen físico se realiza ultrasonido abdominal en tiempo real, donde se distingue una lesión de ocupación de espacio (LOE) a nivel de la cabeza del páncreas de bordes romos, bien definidos, sin compromiso vascular ni otras imágenes sugestivas de metástasis locorregional; igual imagen se observa en la tomografía axial computarizada (Figura 3). Resto dentro de la normalidad.

Intervención: completados los exámenes preoperatorios y previo consentimiento informado se decide realizar pancreatoduodenectomía (Operación de Whipple) mediante laparotomía mediana. **Hallazgos intraoperatorios:** órganos



Figura 3.

intra-abdominales normales, se aborda el páncreas por la transcavidad de los epiplones encontrando en la cabeza del mismo, una lesión de aspecto tumoral de aproximadamente 8 cm x 6 cm de color blanco grisácea de consistencia dura, móvil no adherida a estructuras vasculares vecinas. En vista de estos hallazgos se procede a efectuar la pancreatoduodenectomía clásica que

se completa sin complicaciones. Diagnóstico histopatológico: tumor de 3,5 cm x 2,5 cm mixto del páncreas: carcinoma de células insulares sólido asociado a adenocarcinoma ductal moderadamente diferenciado. Ganglios linfáticos y márgenes de resección sin evidencia de neoplasia. Inmunohistoquímica: neoplasia neuroendocrina pancreática bien diferenciada de bajo potencial de malignidad, Ki-67: 14 % (de células insulares).

La paciente evoluciona favorablemente encontrándose hasta la actualidad sin evidencia de enfermedad. Con base a los resultados de inmunohistoquímica se efectuaron análisis de gastrina, insulina y somatostatina los cuales resultaron dentro de la normalidad. No recibió tratamiento adicional.

DISCUSIÓN

Los tumores neuroendocrinos del páncreas son lesiones raras que teóricamente se originan de células pluri-potenciales ubicadas tanto en los islotes de Langerhans como en el sistema ductal de dicha glándula⁽⁶⁾, con una incidencia de 1-1,5 por cada 100 000 habitantes. Cerca del 50 % de estos tumores secretan uno o más péptidos activos desde el punto de vista biológico, originando diversos síntomas clínicos sistémicos según la sustancia bioquímica secretada (llamados tumores neuroendocrinos o de células insulares funcionales). A causa de lo inespecífico de los síntomas, el diagnóstico suele generalmente retardarse. De igual forma, en el caso de los tumores no funcionantes el diagnóstico se retarda mucho más y cuando se diagnostican se hace con base a los síntomas causados por el crecimiento y volumen tumoral como el presente caso⁽⁷⁾.

Se han descrito diversos tipos de tumores de células insulares funcionantes. Según las características bioquímicas de los péptidos liberado por ellos los más conocidos son:

insulinoma que secretan pro-insulina lo que ocasiona síntomas relacionados con hipoglicemia; gastrinoma secretores de gastrina y conexo con enfermedad ulcerosa péptica; glucagonoma productores de glucagón y asociados a diabetes, dermatitis, trombosis venosa profunda y depresión; vipoma productor de péptido intestinal vasoactivo originando el síndrome de diarrea acuosa, hipopotasemia y aclorhidria también conocido como síndrome de Verner-Morrison y el somatostatina extremadamente raro asociado a diabetes, litiasis vesicular, pérdida de peso, diarrea y esteatorrea^(1,8).

Su contraparte los tumores de células insulares no funcionantes como el presente caso de estudio, en su mayoría son malignos (90 %), aunque también secretan sustancias tales como, cromogranina A, enolasa neuro-específica, grelina entre otros, no presentan los síndromes clínicos como los anteriormente descritos. La generalidad de estos pacientes se diagnostican incidentalmente durante una evaluación mediante estudios por imagen; cuando aumentan de tamaño los síntomas más frecuentes son: dolor abdominal (35 %-78 %), disminución peso (20 %-35 %), anorexia y náuseas (45 %), ictericia obstructiva (17 %-40 %), hemorragia intra-abdominal (4 %-20 %), masa abdominal palpable (7 %-40 %)⁽⁸⁾.

Recientemente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado los TNE del páncreas de acuerdo a su grado de diferenciación en bien diferenciados que comprende a los tumores neuroendocrinos de comportamiento benigno y los mal diferenciados que incluye a los carcinomas neuroendocrinos de peor pronóstico. En esta nueva clasificación se introduce el concepto del comportamiento biológico del tumor con base al índice de proliferación celular o índice mitótico Ki-67 como medida de la velocidad de crecimiento tumoral⁽²⁾. A mayor índice mitótico peor pronóstico (Cuadro 1). Tumores con Ki67 menores de 20 % se consideran benignos y con buen pronóstico; lesiones con Ki 67 mayores a 20 % son malignas y su pronóstico es peor.

Cuadro 1. Clasificación Tumores neuroendocrinos OMS 2010 (9)

Definición	Acrónimo	Grado	Ki 67 %
Tumor neuroendocrino	TNE	1	< 2
Tumor neuroendocrino	TNE	2	3-20
Carcinoma neuroendocrino	CNE	3	> 20

A pesar de una alta tasa de metástasis hepáticas al momento del diagnóstico, los TNE pancreáticos no funcionantes se asocian con un pronóstico más favorable en comparación con muchos otros tumores malignos gastrointestinales. En general, la supervivencia a los 5 años varía del 27 % al 33 % en grandes series ^(10,11).

En este sentido, se han reportado casos donde el manejo agresivo está asociado con resultados más favorables, incluso en pacientes con metástasis hepáticas. Así lo demostraron Franko y col., en una reciente revisión tomada de la base de datos del Instituto Nacional de Cáncer (*Surveillance, Epidemiology and end Results Program: SEER*) analizando más de dos mil pacientes con tumores TNE pancreáticos no funcionantes donde observaron una mediana de supervivencia de 4,8 años en pacientes con enfermedad metastásica sometidos a tratamiento quirúrgico agresivo, en comparación con 1 año de los pacientes que no se sometieron a la resección ⁽¹⁰⁾.

En la actualidad, el único tratamiento curativo de los TNE pancreáticos o de células insulares no funcionales es la resección quirúrgica completa. Se ha aconsejado retirar la mayor cantidad de tumor posible en caso de enfermedad no resecable como medida paliativa, observando supervivencias a cinco años en pacientes sometidos a resecciones incompletas ^(12,13). Como se mencionó anteriormente, el tratamiento de elección tanto para la enfermedad localizada como para las lesiones localmente avanzadas

la piedra angular es la cirugía cuando es técnicamente posible ^(4,5,14). Por lo general, el enfoque quirúrgico de los TNE del páncreas depende de la ubicación dentro de la glándula y el tamaño de la lesión. Las complicaciones posoperatorias suelen ser frecuentes y agravadas por la secundaria insuficiencia endocrina pancreática ⁽¹⁴⁾.

Teniendo en cuenta los avances de las técnicas de diagnósticas por imágenes, se ha producido una mejora significativa para la localización de las lesiones ≤ 2 cm, de las cuales aproximadamente el 5 % son malignas. La extirpación quirúrgica de estas lesiones pequeñas podría lograrse mediante resecciones no convencionales como las enucleaciones, con un menor riesgo de disfunción endo/exocrina ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Aunque este procedimiento no permitiría una correcta evaluación de la afectación ganglionar, sin embargo, ha mostrado datos similares de supervivencia a los 5 y 10 años, en comparación con las resecciones pancreáticas tradicionales ^(18,19). Durante la realización de la enucleación y/o cualquier otro procedimiento conservador, el riesgo de fístulas pancreáticas puede ser mayor que con otros enfoques, sin embargo, la gravedad de estas complicaciones es por lo general inferior a la observada en los procedimientos quirúrgicos clásicos ^(13,20).

En el contexto de lesiones localmente avanzadas, la cirugía puede ser considerada en casos sin afectación de la vena porta (cavernomatosis) o de los vasos mesentéricos superiores. Este enfoque radical y agresivo es

apoyada por estudios previos que han demostrado un claro beneficio en la supervivencia en casos de resecciones extensas donde la enfermedad residual macroscópica se puede evitar (R2) (10,13,21).

Finalmente, en el caso singular de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 conocida por las siglas MEN-1 (Hiperplasia paratiroidea, adenoma hipofisario y tumor neuroendocrino pancreático), donde la mayoría de las lesiones del páncreas son de tipo no-funcionante, existe un consenso general de que el abordaje quirúrgico debe ser como el señalado anteriormente sobre todo si las lesiones son mayores de 2 cm, sintomáticas, con riesgo de progresión a distancia, dolorosas o con un crecimiento anual mayor de 0,5 cm. Por otra parte, cuando las lesiones pancreáticas son menores a 2 cm, se recomienda la vigilancia mediante ultrasonido endoscópico con base al alto porcentaje de multifocalidad que presentan estas lesiones cuando se encuentran asociadas al síndrome hereditario MEN-1⁽²²⁻²⁵⁾.

REFERENCIAS

- Vargas C, Llano R. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *Rev Col Gastroenterol*. 2010;25(2):165-176.
- Viudez A, Acosta A, Carvalho F, Vera R, Algarra S, Ramirez N. Pancreatic neuroendocrine tumors: Challenges in an underestimated disease. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;101:93-206.
- Burgos L, Burgos M. Tumores neuroendocrinos del páncreas. *Rev Méd Chile*. 2004;132:627-634.
- Meadro R, Alvarado I, González D, López S, Páez F. Tumor neuroendocrino gastro-entero-pancreático. Factores pronósticos quirúrgicos. *Rev Méd Inst Mex Seguro Soc*. 2012;50(3):243-248.
- Huertas E, Sánchez F. Carcinoma neuroendocrino de páncreas. ¿Debe ser abordado igual que un adenocarcinoma? *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2009;39(1):39-41.
- Vortmeyer A, Huang S, Lubensky I, Zhuang Z. Non-islet origin of pancreatic islet cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(4):1934-1938.
- Brentjens R, Saltz L. Islet cell tumors of the pancreas: The medical oncologist's perspective. *Clin Chirurg North Am*. 2001;81(3):527-542.
- Grenzinsky S, Mazeh D, Gross D. Clinical features of pancreatic neuroendocrine tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015;22:578-585.
- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editores. WHO Classification of tumor of the digestive system. 4ª edición. Francia: Lyon IARC Press; 2012.
- Franco J, Feng W, Yip L, Genovese E, Moser A. Non-functional neuroendocrine carcinoma of the pancreas: Incidence, tumor biology, and outcomes in 2 158 patients. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(3):541-548.
- Fraenkel M, Kim M, Faggiano A, Valk G. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(6):691-703.
- Barno P, Satre M, Ballester A, Molina J, Lisa E, Medfa E, et al. Tumores neuroendocrinos pancreáticos: Manejo multidisciplinario y revisión de la literatura. *Rev Arcial*. 2015;2(2):39-54.
- Folkert I, Hernandez P, Roses R. Multidisciplinary management of nonfunctional neuroendocrine tumor of the pancreas. *World J Gastroenterol*. 2016;22(11):3105-3116.
- Hill J, McPhee J, McDade T, Zhou Z, Sullivan M, Whalen G, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: The impact of surgical resection on survival. *Cancer*. 2009;115(4):741-751.
- Smith J, Ng S, Hill J, Simons J, Arous E, Shah S, et al. Complications after pancreatectomy for neuroendocrine tumors: A national study. *J Surg Res*. 2010;163(1):63-68.
- Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, Capelli P, Crippa S, Pederzoli P, et al. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery*. 2011;150(1):75-82.
- Falconi M, Matovani W, Cirppa S, Mascetta G, Salvia R, Pederzoli P. Pancreatic insufficiency after different resections for benign tumors. *Br J Surg*. 2008;95(1):85-91.
- Cauley C, Pitt H, Ziegler K, Nakeeb A, Schmidt C, Zyromski N, et al. Pancreatic enucleation: Improved outcomes compared to resection. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(7):1347-1353.
- Casadei R, Ricci C, Rega D, D'Ambra M, Pezilli R, Tomassetti P, et al. Pancreatic endocrine tumors less than 4 cm in diameter: Resect or enucleate? A single center experience. *Pancreas*. 2010;39(6):825-828.

20. Cherif R, Gaujoux S, Couverlard A, Dokmak S, Vuillermé M, Ruszniewski P, et al. Parenchyma-sparing resections for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg.* 2012; 16(11):2045-2055.
21. Galindo R, Gabrielli N, Barros C, Moisan P, Martínez M, Torres M, et al. Tumores neuroendocrinos del páncreas: Resultados quirúrgicos y sobrevida alejada. *Rev Chil Cir.* 2013; 65(3):228-235.
22. Gauger P, Scheiman J, Wamsteker E, Richards M, Doherty G, Thompson N. Role of endoscopic ultrasonography in screening and treatment of pancreatic endocrine tumors in asymptomatic patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Br J Surg.* 2003;90(6):748-754.
23. Jensen R, Berna M, Bingham D, Norton J. Inherited pancreatic endocrine tumor syndrome: Advances in molecular pathogenesis, diagnosis, management and controversies. *Cancer.* 2008;113(Supl 7):S1807-1843.
24. Batchelor E, Madaj P, Gianoukakis A. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Res.* 2011;36(1):35-43.
25. Amin S, Kim M. Islet cell tumors of the pancreas. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016;45:83-100.

PATOLOGÍA TUMORAL DE LA VESÍCULA BILIAR REVISIÓN DE CASUÍSTICA DEL IOMPC

MIGUEL A PACHECO, EDDY V MORA, JON URBISTAZU, NAIRIM REVILLA, MASSIEL FERNÁNDEZ, ELIÉCER PAYARES

INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO".

RESUMEN

OBJETIVO: El cáncer de la vesícula biliar es una patología poco frecuente en nuestro país a pesar de ser una de las neoplasias malignas más comunes del árbol biliar. La cirugía en este tipo de patología es el *gold standard* y más aún cuando se encuentra localizada. En el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes con cáncer de vesícula biliar están en fase avanzada y el cáncer es inoperable. **MÉTODO:** Presentamos una revisión de biopsias de piezas de vesícula biliar entre los años 2001 y 2015. Se recibieron un total de 112 biopsias de neoplasia maligna y benigna. **RESULTADOS:** Solo 4 correspondieron a patología tumoral, entre ellas 3 a neoplasia primaria y 1 a neoplasia secundaria. **CONCLUSIONES:** Este estudio confirma el mal pronóstico del cáncer de la vesícula biliar y lo difícil de su detención en etapa inicial. La mayoría de estos pacientes son de diagnóstico fortuito en piezas de colecistectomía por patología benigna lo que limita la precisión de este estudio. La baja incidencia de cáncer de vesícula biliar hace que sea difícil adquirir cohortes más grandes y resultados más precisos.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, vesícula, biliar, tratamiento, cirugía, incidencia.

SUMMARY

OBJECTIVE: The cancer of the gallbladder is a rare pathology condition in our country despite being one of the most common malignancies of the biliary tree. The surgery in this type of pathology is the gold standard for treatment and even more when is located. At the time of diagnosis, most of the patients with the gallbladder cancer are in advanced stage and the cancer result inoperable. **METHOD:** We present a review and study of biopsies parts of the gallbladder diagnostic between the years 2001 and 2015. A total of 112 biopsies of malignant and benign tumors were received and study for us. **RESULTS:** Only 4 biopsies corresponded to tumor pathology, including 3 primary neoplasms and 1 of secondary neoplasia. **CONCLUSIONS:** This study confirms the poor prognosis of the gallbladder cancer and how difficult his arrest it in early stage. The majority of these patients have incidental diagnosis in parts of the cholecystectomy for benign disease, which limits the precision of this study. For this reason the low incidence of the gallbladder cancer makes it difficult to acquire larger cohorts and more accurate results.

KEY WORDS: Cancer, gallbladder, biliary, surgery, treatment, incidence.

Recibido: 25/09/2106 Revisado:17/11/2016

Aceptado para publicación: 12/12/2016

Correspondencia: Dr. Miguel Pacheco. Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño" Antigua Colonia Bárbula.

Valencia, Estado Carabobo. E-mail: drmiguelpacheco@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de la vesícula biliar es una patología poco frecuente en nuestro país a pesar de ser una de las neoplasias malignas más comunes del árbol biliar y de estar asociada con un mal pronóstico en vista de su diagnóstico tardío por su localización y sintomatología inespecífica.

Según las últimas estadísticas publicadas en nuestro país la incidencia del cáncer de vesícula biliar no se encuentra ubicada dentro de las primeras 15 causas de patologías neoplásicas maligna y como causa de mortalidad la agrupan dentro de las patologías del árbol biliar y no como una sola entidad representando en el sexo femenino el 1,56 % de todas los cánceres ⁽¹⁾.

La cirugía en este tipo de patología es el *gold standard* y más aún cuando se encuentra localizada la enfermedad en la vesícula biliar. Este tipo de cirugía va a depender del grado de infiltración en la pared vesicular la cual es la forma de clasificar esta entidad según los diferentes tipos de estadios.

En diferentes comunicaciones de la literatura se documenta que la recurrencia locorregional continúa siendo común en pacientes tratados con intención curativa y de este modo, la mayoría de las acciones terapéuticas están orientadas a su control ⁽²⁻⁵⁾.

Presentamos una revisión de biopsias de piezas de vesícula biliar entre los años 2001 y 2015. Se recibieron un total de 112 biopsias de neoplasia maligna y benigna de las cuales solo 4 correspondieron a patología tumoral, entre ellas 3 a neoplasia primaria y 1 a neoplasia secundaria.

Todos estos pacientes positivos fueron vistos a través de la consulta del servicio de tumores mixtos en la sección de sistema digestivo del “Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” del Estado Carabobo.

MÉTODO

Hemos limitado nuestro estudio a los pacientes con datos completos en sus registros médicos y se excluyeron los pacientes que no tuviesen la información clínica patológica suficiente como para ser reportada en este trabajo. Historia y datos clínicos se obtuvieron de los registros de historias médicas. Por esto se describen a continuación 2 de estos casos que completaron los requisitos para su reporte.

CASO 1

Se trata de paciente femenino de 53 años de edad quien refiere IEA hace 1 mes de evolución caracterizado por presentar ictericia en piel y mucosas y pérdida de peso no cuantificada, acude a facultativo quien orienta como hepatitis viral e indica tratamiento sin mejoría. En vista de persistir sintomatología acude a nuestro centro. Al examen físico se encontraba en regulares condiciones generales, K 70 %, con tinte icterico acentuado de piel y mucosas. Cardiopulmonar estable. Abdomen globoso a expensas de páncreas, blando, depresible, fondo vesicular palpable en hipocondrio derecho sin signos de irritación peritoneal, resto del examen físico sin alteraciones. Se ingresa con diagnóstico de ictericia obstructiva, probable tumor periampular, realizándose paraclínicos entre ellos US abdominal el cual reporta: hepatopatía difusa, dilatación de vías biliares intra y extra hepáticas, barro biliar, vesícula biliar aumenta de tamaño, aumento del tamaño de la cabeza del páncreas. En la TAC de abdomen y pelvis nos informa marcada dilatación de vías biliares intra y extra hepáticas con distensión de vesícula biliar que supone modificaciones obstructivas de la vía biliar principal, mostrando cambios sugestivos de litiasis, no se identifica LOE en relación a cabeza de páncreas. Bilirrubina total: 24,1mg/dL. Directa: 21,07Mg/dL. Indirecta: 3,1 Mg/dL TGO: 200 TGP: 120.R esto sin alteración.

Se le realizó una laparotomía biliar, donde se encontró como principal hallazgo vesícula biliar aumentada de tamaño, con paredes engrosadas, tumor que ocupa vesícula biliar y ligamento hepatoduodenal y que infiltra hasta 2/3 proximales del colédoco, vías biliares extra hepáticas dilatadas, hígado congestivo. Se realiza colecistectomía y cirugía derivativa paliativa.

En informe de anatomía patológica reporta ADC bien diferenciado infiltrante hasta la subserosa de vesícula biliar con infiltración linfática y nerviosa. Espécimen remitido como ganglio peri-pancreático: ADC bien diferenciado metastásico.

CASO 2

Se trata de paciente masculino de 59 años de edad quien refiere IEA 3 meses previo a su ingreso presentando múltiples lesiones hipercrómicas en cabeza, espalda, extremidades superiores, tórax, motivo por el cual acude a facultativo toman biopsia la cual reporta melanoma y refieren a este centro.

Se realizan estudios de extensión pertinentes evidenciándose como hallazgos en el ECO abdomino-pélvico imágenes vegetantes intra-vesiculares de 1,8 cm x 1,9 cm x 0,9 cm de diámetro que emergen de su pared a descartar pólipos vesiculares vs., proceso neoproliferativo, por lo cual se plantea resección oncológica de las lesiones ya diagnosticadas + colecistectomía, encontrándose vesícula biliar de aspecto normal en su exterior, con lesiones vegetantes difusas hiperpigmentadas en su interior.

Se recibe informe definitivo de anatomía patológica el cual reporta melanoma maligno metastásico a vesícula biliar localizado en mucosa.

DISCUSIÓN

El cáncer de vesícula biliar (CVB) es

una patología de baja incidencia en nuestro país en comparación con países vecinos latinoamericanos. Según las últimas estadísticas esta patología no se encuentra reflejada dentro de las 10 primeras neoplasias malignas a nivel nacional.

El CVB es una neoplasia poco frecuente, pero en las zonas seleccionadas de alta incidencia, como la India, Chile y Japón, es una fuente importante de mortalidad. Debido a su baja incidencia en la mayoría de los países occidentales, CVB ha sido poco estudiada, lo que lleva a la variación en los enfoques con respecto a la evaluación patológica inicial, su clasificación y manejo ⁽⁵⁾.

Esta entidad patológica es de muy mal pronóstico lo cual parece estar relacionado con el difícil diagnóstico en etapas precoces de la enfermedad ⁽²⁾.

Por lo general suele aparecer en edades avanzadas y es tres veces más frecuente en mujeres que en hombres. Este tumor se ha asociado a diversos factores.

El mayor riesgo ocurre en la edad fértil del sexo femenino y disminuye en el período posmenopáusico, sugiriendo un efecto importante de los estrógenos. Esto ha sido descrito por otros autores, que también encontraron un mayor riesgo de CVB asociado con menarquía precoz, menopausia tardía, múltiples embarazos, la terapia de reemplazo hormonal que se ha asociado a un aumento de la litiasis vesicular y un mayor riesgo de cáncer de vesícula. El factor de riesgo más importante para el cáncer de vesícula biliar es la litiasis vesicular ⁽³⁾.

La litiasis vesicular es una enfermedad común y representan un importante factor de riesgo para CVB. Al pasar del tiempo es posible que esta neoplasia se pueda evidenciar al momento de la colecistectomía, lo que puede ofrecer la mejor oportunidad para un diagnóstico precoz y el enfoque curativo porque este tumor maligno a menudo progresa en silencio hasta un diagnóstico tardío ⁽⁵⁾.

El CVB, es la neoplasia maligna más común del tracto biliar y a su vez se asocia con un pésimo pronóstico. El tipo histológico más frecuentemente observado en CVB es el adenocarcinoma, que representa el 80% y el 97% de esta entidad. Otras variantes histopatológicas incluyen el papilar, mucinoso, escamosas y los subtipos adenoescamosos. Los pacientes con adenocarcinoma papilar de la vesícula biliar tienen un mejor pronóstico que los pacientes con carcinomas papilares convencionales ⁽⁴⁾.

Un resultado satisfactorio de los pacientes que sufren de CVB es estrictamente dependiente de un diagnóstico precoz y la mayoría de estos pacientes se enfrentan por lo general con un mal pronóstico debido a un diagnóstico en etapas posteriores. Por otra parte, algunos de CVB han sido descubiertos, afortunadamente, como un cáncer de vesícula biliar incidental en el momento de la colecistectomía debido a la litiasis vesicular. Desde el descubrimiento de esta patología de forma incidental puede ofrecer la mejor oportunidad para un enfoque curativo en esta neoplasia agresiva ⁽⁴⁾.

La colecistectomía sola, preferiblemente la colecistectomía laparoscópica es un tratamiento adecuado para los tumores pT1A, mientras que la cirugía radical adicional, más disección de ganglios linfáticos podría ser necesaria para lograr un margen quirúrgico libre de tumor en los pacientes pT2 y pT3 ⁽⁴⁾.

Es un hecho que a nivel mundial existe un sub-muestreo de piezas de vesícula biliar lo que ha llevado a un sub-registro de esta patología, sobre todo para aquellos pacientes que no se evidencia sospecha clínica, imaginológica y ninguna anormalidad aparente en el examen macroscópico, todavía no existe un consenso sobre un protocolo de examen patológico uniforme. Dado que la mayoría de los casos de CVB son clínicamente inexistentes en la evaluación macro del espécimen sin examen microscópico, esto implicaría que serían

diagnosticados más carcinoma de vesícula en colecistectomía por patología benigna ⁽⁵⁾.

Se ha establecido que ciertos trastornos están asociados con CVB, incluyendo quistes de colédoco, malformaciones de los conductos pancreatobiliares y colangitis esclerosante primaria. Cuando están presentes estas patologías, se justifica un examen más a fondo de la vesícula biliar. Más importante aún, en los casos de colecistitis hialinizante, caracterizado por la mínima a ninguna calcificación (“vesícula de porcelana”) ⁽⁵⁾.

La gran mayoría de los pacientes que cursan con CVB e ictericia al momento del diagnóstico presentan enfermedad diseminada, incluso si no es detectable en el estudio preoperatorio o exploración quirúrgica. La resección en bloque del conducto hepático común, que se requiere con frecuencia en estos pacientes, es difícil y asociado con (R1) ⁽⁵⁾.

El modo de propagación del cáncer de vesícula biliar se ha examinado detenidamente en otros estudios. Los tumores T1 se asocian con un buen pronóstico con tasas muy bajas de invasión vascular, metástasis ganglionares y hepáticas ⁽⁶⁾.

Sin embargo, cuando el tumor invade la capa subserosa, la invasión vascular con frecuencia se produce porque la capa más profunda de esta contiene vasos densos y más grandes. Existen tres tipos de propagación de cáncer de vesícula biliar: a través de la metástasis a ganglios linfáticos por invasión linfática, el tumor propaga a través del flujo linfático a lo largo de los pedículos glissoniano y metástasis en el hígado a través de la vía hematogena por las venas císticas. A pesar de que sigue siendo controvertido si los vasos linfáticos peri-colecísticos o las venas quísticas juegan un papel importante en la propagación del cáncer de vesícula biliar, las diferencias anatómicas en la ruta de drenaje linfático/venosa entre el lado hepático y el lado peritoneal de la vesícula biliar pueden explicar las diferencias observadas en las tasas de invasión vascular,

la afectación ganglionar y metástasis hepáticas⁽⁶⁾.

Los pacientes con CVB tienen una mortalidad alta, pero las tasas de supervivencia a 5 años son tan bajas como el 5 % al 10 %. La etapa temprana de cáncer de vesícula biliar, especialmente cáncer de vesícula biliar incidental, es la única esperanza realista para la supervivencia a largo plazo porque el tumor se limita a la vesícula biliar con tasas de supervivencia a 5 años de 57 % -72 % después de la resección. Los pacientes podrían beneficiarse de un diagnóstico precoz. Por tanto, la identificación de factores predictivos para el cáncer de la vesícula biliar incidental es muy importante para el diagnóstico precoz⁽⁷⁾.

Marcadores tumorales como el CA19-9, CA125 y CEA se utilizan tradicionalmente para el cáncer de vesícula biliar. En general, el nivel en sangre de CA19-9 es muy bajo en los pacientes con patología benigna de la vesícula biliar. CEA es ampliamente utilizado en el seguimiento de pacientes con cáncer colorrectal. Los niveles más elevados de CEA y CA 19-9 se asociaron significativamente con un tumor maligno. Niveles de CA125 superiores a 11 U/mL tenían una sensibilidad del 64 % y una especificidad del 90 % en la diferenciación benigna de la enfermedad de la vesícula biliar maligna⁽⁷⁾.

Otro punto importante es la presencia y a su vez el tamaño de un pólipo vesicular, que quizás sea este último el factor más importante para predecir si es maligno, pero es difícil de diferenciar preoperatoriamente⁽⁷⁾.

En la actualidad la resección quirúrgica radical con intención curativa supone el único medio de obtener tasas de supervivencia en los pacientes con CVB. La resección radical persigue la ausencia de tumor residual tras la resección quirúrgica⁽⁸⁾.

Los pacientes estadio I tienen la lesión limitada a la pared vesicular que puede researse completamente. Representan una minoría de los casos de cáncer de la vesícula biliar. La tasa de supervivencia de los pacientes con cáncer

confinado a la mucosa es de casi 100 %. Los pacientes con invasión al músculo o más allá, tienen una supervivencia inferior al 15 %. En el caso de los estadios II en adelante los ganglios linfáticos regionales deben extirparse junto con la vesícula biliar en estos últimos pacientes. El cáncer de algunos pacientes no puede researse completamente, a excepción del tipo de pacientes con enfermedad en estadio focal IIA. Estos representan la mayoría de los casos de cáncer de la vesícula biliar. A menudo el cáncer invade directamente los ganglios linfáticos hepáticos o biliares adyacentes o se disemina por toda la cavidad peritoneal. Las metástasis a distancia no son poco comunes. En este estadio, la terapia estándar se orienta hacia la paliación. Como es tan poco común, no hay ensayos clínicos específicos para este tipo de cáncer, pero estos pacientes pueden participar en ensayos orientados a mejorar el control local combinando la radioterapia con fármacos radio-sensibilizadores⁽⁸⁾.

Los criterios de irreseabilidad del CVB son los siguientes: mala condición general del paciente; presencia de metástasis hepáticas, peritoneales o a distancia; afección extensa del tronco principal de la vena porta o de la arteria hepática, y afección bilateral de ambas ramas portales o arteriales. Asimismo, los pacientes con sospecha preoperatoria de CVB deben someterse a cirugía abierta con intención curativa y radical en un solo tiempo; igualmente, aquellos en los que el CVB se descubre de forma intraoperatoria durante el procedimiento laparoscópico deben ser convertidos a cirugía abierta para llevar a cabo la intervención definitiva con intención curativa⁽⁸⁾.

La quimioterapia sistémica resulta apropiada en determinados pacientes que cuentan con estado de rendimiento adecuado y sus funciones orgánicas están intactas. La quimioterapia se ha usado como terapia coadyuvante en el CVB reseado o como paliación del CVB no reseable, y en ninguno de los casos se ha logrado aumentar la supervivencia^(8,9).

En nuestro caso, el pequeño número de pacientes en el grupo de CVB incidental limita la precisión de este estudio. La baja incidencia de cáncer de vesícula biliar hace que sea difícil adquirir cohortes más grandes. Los resultados en el presente estudio tienen que ser confirmados por estudios multicéntricos en el futuro.

El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma como lo refleja la literatura mundial. En el caso del melanoma maligno metastásico de vesícula biliar, es una patología poco frecuente, apenas reportada en una escasa estadística. La incidencia de metástasis en la vesícula biliar en pacientes con melanoma varía desde el 14 % - 20 % en series de autopsias ⁽¹⁻⁶⁾ a un 4 % en series con estudios ecográficos varios autores han destacado que existe una íntima relación entre la presencia de enfermedad metastásica en la vesícula y en la vía biliar en los pacientes con melanoma ⁽⁹⁾.

El melanoma maligno (MM) representa el tumor metastásico más frecuente en la vesícula biliar (30 %-60 %) mientras que la frecuencia de metástasis vesicular en pacientes con MM fluctúa entre 4 %-20 %.

Estos pacientes son habitualmente asintomáticos. La ecografía abdominal representa el método diagnóstico de mayor utilidad, pudiendo observarse ausencia de cálculos y engrosamiento parietal o masa intraluminal hiperecoica, comúnmente > 1 cm, con mínima sombra acústica y señal en el Doppler color.

El tratamiento en estos casos aún no está estandarizado y dependerá de la extensión de la enfermedad y estado clínico del paciente, incluyéndose entre las opciones la cirugía, quimioterapia y terapias biológicas.

El pronóstico a pesar del tratamiento es pobre con promedios de supervivencia de 8,4 meses ^(10,11).

REFERENCIAS

1. Capote NL. Perfil epidemiológico y control del cáncer en Venezuela. *Gac Méd Caracas*. 2013;121(1):43-52.
2. Aretxabala XU, Losada HM, Mora JP, Roa IE, Burgos LS, Yáñez RE, et al. Quimiorradioterapia de neoadyuvancia en cáncer de vesícula biliar. *Rev Méd Chile*. 2004;132(1):51-57.
3. Andia KM, Gederlini GA, Ferreccio C. Cáncer de vesícula biliar: Tendencia y distribución del riesgo en Chile. *Rev Méd Chile*. 2006;134(5):565-574.
4. Wan X, Zhang H, Chen C, Yang X, Wang A, Zhu CH, et al. Clinic pathological features of gallbladder papillary adenocarcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(27):e131.
5. Aloia T, Jarufe N, Javle M, Maithel S, Roa J, Adsay V, et al. Gallbladder Cancer: Expert consensus statement. *HPB(Oxford)*. 2015;17(8):681-690.
6. Shindoh JI, de Aretxabala X, Aloia TA, Roa JC, Roa I, Zimmitti G, et al. Tumor location is a strong predictor of tumor progression and survival in T2 gallbladder cancer: An international multicenter study. *Ann Surg*. 2015; 261(4):733-739.
7. Zhu JQ1, Han DD, Li XL, Kou JT, Fan H, He Q. Predictors of incidental gallbladder cancer in elderly patients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2015;14:96-100.
8. Campos MY, Brenes I. Cáncer de vesícula biliar (Revisión bibliográfica). Disponible en: URL: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/583/art13.pdf>
9. Umaña C, Zuñiga A. Cáncer de vesícula biliar. Disponible en: URL: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/603/art13.pdf>
10. Romero M, Bianchi L, Vilana R. Metástasis de melanoma en la vesícula biliar. *Radiología*. 2006;48(5):321-323.
11. Tapia OE, Jofré FC, Aretxabala XU. Metástasis de melanoma cutáneo en vesícula biliar. *Rev Chil Cir*. 2015;67(1):19-20.

PRIMERA EXPERIENCIA VENEZOLANA EN MANEJO NO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE RECTO CON RESPUESTA CLÍNICA COMPLETA POSTERIOR A TERAPIA NEOADYUVANTE

ARMANDO GIL MENDOZA, RAFAEL DELGADO MORALES, LEONARDO RUSSO

CENTRO MÉDICO DE CARACAS, CARACAS, VENEZUELA.

TRABAJO GANADOR PREMIO "DR. FERNANDO RODRÍGUEZ MONTALVO". 2016

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar factibilidad, beneficios del manejo no quirúrgico del cáncer de recto con cCR posterior a QT/RT neoadyuvante. **MÉTODO:** Determinar tasa de recurrencia local o a distancia, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global en grupo de estudio con cCR posterior a QT/RT incorporados en protocolo de manejo no quirúrgico, compararla con grupo control de pacientes que recibieron QT/RT más cirugía radical de recto con pCR. **RESULTADOS:** 77 pacientes con diagnóstico de ADC de recto, en período 2006-2015 59 (76,6 %) tuvieron indicación y recibieron QT/RT concurrente. Once (18,6 %) tenían cCR y fueron incluidos en grupo de estudio y once pacientes operados (18,6 %) con pCR constituyeron grupo control. Complicaciones en 3 (27,2%) del grupo control (grado IIIb, II y I), en grupo de estudio solo se registraron dos (grado I y IIIb). Pacientes del grupo de estudios con cCR luego de una mediana de seguimiento de 52 meses, no se registró ninguna recaída locoregional ni a distancia a supervivencia global del 100%. Grupo control con pCR luego de mediana de seguimiento de 49 meses no se describieron recaídas locoregional ni a distancia, la supervivencia por causa específica es 100%. **CONCLUSIONES:** Representa la primera experiencia venezolana en manejo no quirúrgico del cáncer de recto posterior a terapia neoadyuvante, observamos resultados oncológicos similares entre grupo de estudio (cCR) al compararlo con grupo control (pCR), con porcentaje de complicaciones inferior y una tasa de preservación de órgano de 100 %.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, recto, tratamiento, no quirúrgico, cCR, pCR.

SUMMARY

OBJECTIVE: The purpose of this study is to evaluate the feasibility and benefits of non-operative management of rectal cancer posterior to QT/RT neoadjuvant for patient's cCR. **METHOD:** Determine the rate of the local recurrence or distant, disease-free survival and the overall survival in study group with subsequent cCR to QT/RT incorporated into the protocol non-operative management and compared to the control group of patients receiving Qt/Rt more radical surgery rectum with pCR. **RESULTS:** We identified 77 patients diagnosed with ADC Rectal in the study period 2006-2015, of these 59 (76.6 %) had received QT /RT concurrent. Eleven (18.6 %) had a complete clinical response (cCR), and were included in the protocol; eleven patients (18.6 %) with pCR were the control group. Complications in three patients (27.2 %) in the control group (grade IIIb, II and I), in the study group only two (grade I and IIIb) were reported. In patients with cCR after a median follow-up of 52 months, no locoregional or distant relapse and overall survival of 100 % was recorded. Control with pCR after a median follow-up of 49 months group no locoregional or distant relapses were described, and specific cause survival is 100%. **CONCLUSIONS:** This represents the first Venezuelan experience in the nonoperative management of rectal cancer post neoadjuvant therapy, we observed similar oncologic outcomes between the study group (cCR) when compared with the control group (pCR), with a lower rate of complications and with organ preservation rate of 100 %.

KEY WORDS: Cancer, rectal, treatment, non-operative management, cCR, pCR.

Recibido: 02/10/2016 Revisado: 29/11/2016

Aceptado para publicación: 11/12/2016

Correspondencia: Dr. Armando Gil Mendoza, Centro

Médico de Caracas, PB, consultorio 5. San Bernardino,
Caracas. e-mail: agilpaso@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon y recto se ubica como la tercera causa de enfermedades malignas en hombres (10 % del total de casos) y el segundo en mujeres (9,2 % del total de casos) a nivel mundial, observando que el 55 % de los casos ocurre en países desarrollados. Existe una amplia variación geográfica con respecto a la incidencia, en Australia la tasa registrada es de 44,8 casos y en EE.UU de 40,4 x 100 000 habitantes y otras zonas de África Occidental la tasa no sobrepasa los 4,5 x 100 000 habitantes; solamente en EE.UU para el 2015 se registraron 40 000 nuevos casos de cáncer de recto. La mortalidad por cáncer de colon y recto a nivel mundial es baja, representando solo el 8,5 % (694 000 muertes) del número total de defunciones, según datos de GLOBOCAN, la mortalidad global para el 2015 ha disminuido en un 45 % cuando comparamos con cifras de los años 90, esto debido a los avances en la terapéutica y los programas de pesquisas más eficaces ⁽¹⁾.

En Venezuela para el 2012 se registraron 1 557 muertes, y es la cuarta causa de muerte por cáncer en hombres y la quinta en mujeres, según el último anuario de mortalidad publicado. Aunque casi todos los registros epidemiológicos incluyen el cáncer de colon y recto como una misma entidad, en la práctica clínica constituyen dos entidades anatómicas y biológicamente distintas, por tal motivo los estudios diagnósticos y las opciones terapéuticas son completamente diferentes ⁽²⁾.

En la historia de la cirugía del cáncer de recto, a mediados del siglo XX se observó peores resultados en esta localización cuando lo comparábamos con cáncer de colon, registrando tasas de recaídas de 35 % vs, 5 % y supervivencia global a 5 años en orden de los 30 % vs. 50 % respectivamente. Para mejorar los resultados oncológicos, a finales de los años 80 y principios

de los 90, se recomendó la quimioterapia más radioterapia concurrente adyuvante, basados en estudios conducidos por *US North Central Cancer Treatment Group (NCCTG)* ⁽³⁾, *the Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG)* ⁽⁴⁾, y *the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)* ⁽⁵⁾, a pesar de esto el pronóstico seguía siendo desfavorable. Los estudios de Heald y col., donde introdujeron la escisión mesorectal total, fue el primer gran cambio para el tratamiento del cáncer de recto, obteniendo tasas de recurrencias nunca antes alcanzadas para la época ⁽⁶⁾. Unos de los últimos ensayos clínicos publicados, comparaban la técnica de escisión mesorectal total vs., cirugía convencional para la época más QT/RT, en pacientes con estadio III de cáncer de recto, obteniendo tasas de recurrencia local de 7 % vs. 19 % ⁽⁷⁾. Hay que hacer notar que el nivel de evidencia de los estudios publicados por Heald y col., ⁽⁶⁾ eran bajos (series de casos), y para que este procedimiento quirúrgico se estandarizara a nivel mundial llevo casi dos décadas.

A finales del siglo pasado, se produjo el segundo cambio que marco notablemente el tratamiento del cáncer de recto, fue la introducción de la radioterapia neoadyuvante, desde el inicio estudios muy bien diseñados reportaban resultados oncológicos muy favorables utilizando ciclos cortos de RT preoperatoria, sin embargo, no fue hasta el año 2004, cuando varios ensayos aleatorizados con excelente nivel de evidencia mostraron la superioridad de la QT/RT neoadyuvante seguida de cirugía con escisión mesorectal total, reduciendo el porcentaje de recaídas locales de 13 % a 6 % ⁽⁷⁻⁹⁾, igualmente se observó un mayor porcentaje de cirugía preservadora de esfínter y resultados funcionales posoperatorios mejores. Con base a lo antes mencionado el tratamiento estándar actualmente del cáncer de recto medio o bajo localmente avanzado es la QT/RT neoadyuvante más la cirugía con los criterios de radicalidad propuestos

por Heald y col.,⁽⁶⁾ (escisión mesorrectal total) seguido de quimioterapia adyuvante.

La cirugía radical en cáncer de recto distal tiene una tasa de morbimortalidad no despreciable, siendo la más destacada la dehiscencia de anastomosis que se puede observar hasta en un 12 % de los casos con una mortalidad global que podía llegar hasta el 13 %, datos obtenidos en la era anterior a la implementación de las ostomías temporales derivativas y aunque estas cifras disminuyeron un 80 %, también es cierto que se suma la morbilidad propia de este procedimiento. Actualmente se aumentó la tasa de preservación de esfínteres, sin embargo, el porcentaje de disfunción urinaria y sexual es significativa, y aunque la calidad de vida de estos pacientes es aceptable, los resultados funcionales están muy lejos de ser perfectos⁽¹⁰⁾.

Existe un aspecto que analizar en los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado luego de recibir QT/RT neoadyuvante, un porcentaje importante de ellos que oscila entre 15 % y 40 % pueden alcanzar una respuesta patológica completa (pCR)^(11,12). Los que alcanzan pCR tienen un pronóstico favorable, con una tasa de recurrencia local que se acerca al 0 % y una supervivencia a 5 años mayor al 95 %^(13,14). Estos datos hacen plantear una gran interrogante: ¿En ausencia de tumor residual, los pacientes podrían manejarse exitosamente sin cirugía dentro de un protocolo de seguimiento, y de esta forma no exponerlos a la morbi-mortalidad de la cirugía radical de recto y aumentar el porcentaje de preservación de órgano?

A finales de los años 90 en el *MD Anderson* se publicaron los primeros ensayos que planteaban la preservación de órgano en cáncer de recto medio y bajo localmente avanzado; Schell y col., indicaban QT/RT concurrente y los pacientes con respuesta clínica favorable y ganglios negativos le realizaban resección transanal de espesor total, obteniendo resultados oncológicos similares a la terapia quirúrgica estándar⁽¹⁵⁾.

Los primeros estudios prospectivos sobre el manejo no operatorio del cáncer de recto con respuesta clínica completa (cCR) luego de la QT/RT neoadyuvante (Protocolo *watch and wait*) fue desarrollado por Habr-Gama y cols., en Sao Paulo, Brasil, en este estudio se evaluó la respuesta clínica entre las 8-10 semanas luego de la neoadyuvancia, paciente con cCR se siguieron de forma estricta por 10 meses y los que mantenían esta respuesta clínica se les ofrecía esta modalidad de tratamiento, en este primer ensayo publicado en el 2004 la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue de 100 % y 92 % respectivamente con una tasa de recaída local del 3 %⁽¹²⁾. Esta conducta terapéutica actualmente se encuentra en investigación en varios centros de gran importancia a nivel mundial, dos artículos recientemente publicados, el primero de ellos por Maas y col., en Maastricht, Holanda, y el segundo Smith y col., en el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* en Nueva York; confirmaron la eficacia del tratamiento no quirúrgico, evaluando la respuesta clínica a través del examen físico, estudio endoscópicos y la resonancia magnética nuclear⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

El objetivo de este estudio es evaluar la factibilidad y los beneficios del tratamiento no quirúrgico del cáncer de recto con cCR posterior a la QT/RT neoadyuvante, evaluando la recurrencia local, supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y tasa de complicaciones comparándolo a su vez con los pacientes operados con pCR.

MÉTODO

Se evaluaron en forma prospectiva los datos de los pacientes con adenocarcinoma de recto medio o bajo, archivados en el sistema de historias médicas de la consulta especializada en oncología

de vías digestivas del Dr. Armando Gil Mendoza del Centro Médico de Caracas en el período de enero de 2006 hasta diciembre de 2015. A todos estos pacientes se les realizó historia clínica completa, colonoscopia, ultrasonido endoscópico, niveles de CEA y TAC de tórax más abdomino-pélvica con doble contraste.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron aquellos con cáncer de recto medio o bajo localmente avanzado, que al ultrasonido endoscópico eran clasificados como T3 o T4N0 (uT3/uT4-N0), tumores ganglios positivos (uN1/N2) o tumores de recto distales uT2 para aumentar la probabilidad de una cirugía preservadora de esfínter, todos estos pacientes recibieron quimio-radioterapia concurrente, la dosis total de RT fue de 5 040 cGy más una fluoropirimidina (capecitabina o 5FU) sola o combinada con oxaliplatino. Los pacientes que presentaron metástasis a distancia fueron excluidos.

En el presente estudio se compararon las características demográficas, características propias de la lesión, tipo de tratamiento, tasa de complicaciones y resultados oncológicos entre el grupo de estudio, constituidos por los pacientes con respuesta clínica completa (cCR) que se planificó para ser manejado de forma no quirúrgico, y el grupo control conformado por los pacientes que se les realizó cirugía radical con respuesta patológica completa (pCR) en la pieza definitiva. Las complicaciones posteriores a procedimientos quirúrgicos se clasificaron según la escala de Clavien-Dindo (Cuadro 1)⁽¹⁹⁾.

Grupo de manejo no quirúrgico

Los pacientes que clasificaron para este grupo fueron los que tenían cCR luego de la quimio-radioterapia concurrente. Estos fueron valorados por primera vez luego de la concurrencia entre las 4 y 8 semanas y la evaluación de la respuesta se llevó a cabo mediante examen digital, colonoscopia, ultrasonido endoscópico, CEA, TAC y biopsia selectiva de cualquier lesión

residual o cicatriz de sospecha; la resonancia magnética y el PET-CT se realizó en algunos pocos pacientes, por tal motivo los datos no serán tomados en cuenta en este ensayo. Luego de ser evaluados los pacientes con las herramientas diagnósticas antes mencionadas, se clasifican con cCR si presentan los siguientes criterios: 1. Sin evidencia de tumor papable o úlcera eritematosa superficial con zona cicatricial al examen digital. 2. Sin evidencia de tumor residual o úlcera eritematosa superficial con zona cicatricial en la colonoscopia y ultrasonido endoscópico. 3. Ausencia de ganglios de sospecha en el ultrasonido endoscópico. 4. Ausencia de tumor residual en estudios de imágenes. 5. Resección transanal de espesor completo negativa para malignidad en los casos de úlcera superficial o zona de fibrosis cicatricial detectada al tacto rectal.

A todos los pacientes se les participó que el manejo no operatorio del cáncer de recto no era la terapia estándar, y que debían permanecer en un seguimiento riguroso por la consulta que consistía en examen físico cada 3 meses por los dos primeros años, luego cada 6 meses hasta el quinto año y posteriormente anual, CEA cada 6 meses, estudio de ultrasonido endoscópico cada 6 meses por el primer año, colonoscopia y TAC abdomino-pélvica a los 6 meses de decidir esta modalidad de tratamiento y luego de forma anual.

Grupo de pacientes con pCR

Como grupo control en este estudio se identificaron y seleccionaron a pacientes con pCR posterior a quimio-radioterapia concurrente seguido por cirugía con escisión mesorrectal total. pCR se define al no identificar células tumorales viables en el análisis histopatológico definitivo de la pieza quirúrgica (ypT0N0). El seguimiento de los pacientes quirúrgicos fue establecido con historia y examen físico cada 3 meses por 2 años, luego cada 6 meses hasta el 5º año, y a partir de este momento evaluación anual; niveles de CEA

en cada consulta y estudio endoscópico más TAC tórax abdomen y pelvis anual.

Análisis estadístico

El objetivo principal del estudio es determinar la tasa de recurrencia local o a distancia, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en el grupo de estudio (cCR) y así compararla con el grupo control (pCR). Para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS v.22, así pues, para la comparación de variables categóricas se utilizó el test exacto de Fisher, y para las variables cuantitativas la prueba T para muestras independientes. Se estableció como significancia estadística un valor de $P < 0,05$.

RESULTADOS

Un total de 77 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de recto, fueron registrados en el período de estudio, 59 de estos (76,6 %) tuvieron indicación y recibieron QT/RT concurrente

de forma completa. Once pacientes (18,6 %) tenían una respuesta clínica completa (cCR), y fueron incluidos en el protocolo del manejo no quirúrgico del cáncer de recto. Ocho (72,7 %) de los pacientes son hombres, con un promedio de edad al momento del diagnóstico de 58,6 años. El tiempo medio entre culminar la QT/RT y la primera evaluación fue de 6,2 +/- 2 semanas, y la evaluación completa de la respuesta determinando cCR fue de 11 +/- 3 semanas. La quimioterapia adyuvante se administró en 5 (45,4 %) de los pacientes, 4 recibieron FOLFOX (leucovorina calcium (*Folinic Acid*), fluorouracilo, oxaliplatino) 1 CAPOX (Capecitabina y oxaliplatino). La mediana de seguimiento en este grupo de estudio fue de 52 meses (rango: 91; mínimo: 9-máximo:100).

El grupo control fue conformado por once pacientes (18,6 %) quienes tenían respuesta patológica completa (pCR) luego de recibir QT/RT y resección mesorrectal total, ocho (72 %) de estos pacientes son hombres. Todos estos pacientes tenían hallazgos de sospecha

Cuadro 1. Características de pacientes con cCR en protocolo de manejo no quirúrgico

Paciente	Edad (años)	Sexo	T	N	ST Ano-rectal (cm)	Unión	Procedimiento adyuvante	QT (grados)	Complicación quirúrgico propuesto*	Procedimiento
1	52	M	2	0	I	1	Bx Exéresis transanal	No	Ninguna	RAB
2	83	F	2	1	IIIA	2	Bx Exéresis transanal	CAPOX	Ninguna	RAB
3	43	M	2	0	I	0	Ninguno	No	Ninguna	RAP
4	60	M	2	0	I	0	Bx Exeresis transanal	No	I	RAP
5	63	M	2	1	IIIA	1	Bx Exéresis transanal	FOLFOX	Ninguna	Colo/anal
6	56	M	2	2	IIIB	3	Bx Exéresis transanal	FOLFOX	Ninguna	RAB
7	33	M	3	0	IIA	1	Ninguno	No		Colo/anal
8	79	F	2	1	IIIA	3	Bx Exéresis transanal	FOLFOX	Ninguna	RAB
9	46	M	3	1	IIIB	1	Bx Exéresis transanal	FOLFOX	Ninguna	Colo/anal
10	65	F	2	1	IIIA	0	Bx Exéresis transanal	No	IIIb	RAP
11	65	M	2	0	I	0	Ninguno	No	Ninguna	RAP

RAB: resección anterior baja de recto. RAP: resección abdominoperineal. Coloanal: resección anterior ultra baja de recto con anastomosis colo-anal.

* Procedimiento quirúrgico propuesto: Intervención que se hubiese realizado si no se hubiese seguido las guías de manejo no quirúrgico.

de enfermedad residual al examen físico, colonoscopia o ultrasonido endoscópicos, que hicieron decidir la conducta quirúrgica. El promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 60,8 años, con un tiempo medio entre culminar la QT/RT y la primera evaluación fue de $6,5 \pm 2$ semanas, y de realizar la cirugía fue de 10 ± 1 semanas. La quimioterapia adyuvante se administró en 10 (90,9 %) de los pacientes, 7 recibieron FOLFOX y 3 CAPOX. La mediana de seguimiento en este grupo de estudio fue de 49 meses (rango: 70; mínimo: 7- máximo: 77)

Al comparar las diferentes variables clínicas patológicas del grupo de estudio con cCR y el grupo control con pCR, existen diferencias principalmente en dos: 1. La estadificación clínica inicial, sin significancia estadística ($P 0,635$). 2. La variable de si recibieron QT adyuvante en donde la diferencia tuvo significancia estadística ($P 0,032$), observado que en el grupo de pCR

solo 1 no la recibió y en el de cCR 6 de los 11 pacientes. El resto de las variables analizadas se pueden observar en el Cuadro 3.

Resultados funcionales y a corto plazo

Ocho de once pacientes (72,7 %) del grupo en estudio con cCR presentaban inicialmente lesiones en recto distal a menos de 1 cm de la unión ano-rectal, requiriendo como procedimiento quirúrgico una resección abdominoperineal o una resección anterior ultra-baja con anastomosis colo-anal, procedimientos que conllevan la necesidad de una colostomía permanente o temporal según el caso y comorbilidades importante en la esfera urogenital y trastornos de la continencia fecal respectivamente. Estos procedimientos en el 100 % de los casos se pudieron evitar con el protocolo de manejo no quirúrgico.

En 8 de los pacientes del grupo de estudio en los cuales se realizó resección transanal

Cuadro 2. Características de pacientes con pCR

Paciente	Edad (años)	Sexo	T	N	ST	Anillo Ano-rectal (cm)	QT adyuvante	Intervención	Colostomía	Complicación	Grado
1	54	M	2	1	IIIA	0	FOLFOX	RAP	Definitiva	Ninguna	-
2	53	M	2	0	I	4	CAPOX	RAB	Temporal	dehiscencia de anastomosis	IIIB
3	64	M	3	1	IIIB	< 0.5	FOLFOX	Colo-anal	Temporal	Ninguna	-
4	66	M	2	0	I	4	No	RAB	Temporal	Ninguna	-
5	74	M	3	1	IIIB	2	FOLFOX	RAB	Temporal	Íleo metabólico	II
6	63	M	2	1	IIIA	4	CAPOX	RAB	Temporal	Ninguna	-
7	66	F	4	2	IIIC	< 0.5	CAPOX	RAP	Definitiva	Ninguna	-
8	49	F	3	2	IIIB	< 0.5	FOLFOX	RAP	Definitiva	Ninguna	-
9	74	M	2	1	IIIA	2	FOLFOX	RAB	Temporal	Ninguna	-
10	63	F	2	1	IIIA	3	FOLFOX	RAB	Temporal	Infección del Sitio operatorio	I
11	44	M	4	1	IIIC	< 1	FOLFOX	RAP	Definitiva	Ninguna	-

RAB: resección anterior baja de recto. RAP: resección abdominoperineal. Colo/anal: resección anterior ultra baja de recto con anastomosis colo/anal.

Cuadro 3. Características clínico-patológicas de los pacientes en el grupo de cCR comparados con el grupo de pCR

	Grupo cCR	Grupo pCR	P Valor
Pacientes (n)	11	11	
Edad (media, años)	58,64	60,91	0,677
Sexo			
Masculino	8 (50 %)	8 (50 %)	1,000
Femenino	3 (50 %)	3 (50 %)	
Estadio TNM			
I	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	0,635
II-III	7 (43,8 %)	9 (56,3 %)	
Quimioterapia adyuvante			
Si	5 (33,3 %)	10 (66,7 %)	0,032
No	6 (85,7 %)	1 (14,3 %)	
Complicaciones			
Si	2 (40 %)	3 (60 %)	0,550
No	8 (50 %)	8 (50 %)	
Promedio de distancia en centímetros desde margen anal (DE)	1,09 (\pm 1,13)	1,89 (\pm 1,63)	0,197

cCR: Respuesta clínica completa; pCR: Respuesta patológica completa; DE: Desviación estándar. En negrita se representan valores con significancia estadística

de espesor completo en pabellón, de úlceras superficiales o zonas de fibrosis en el área donde inicialmente se encontraba la lesión tumoral, en todos los reportes de anatomía patológica no se observaron células malignas, solo 2 (18,1 %) de estos casos presentaron complicaciones, en el primer caso grado I relacionado con dolor posoperatorio que se manejó en forma ambulatoria, y en el segundo caso, una fístula recto vaginal que requirió colostomía temporal.

En el grupo control de los pacientes con pCR, en 3 de ellos (27,2 %) se reportaron complicaciones, uno de los casos correspondió a un paciente que fue tratado inicialmente en otro centro que presentó una dehiscencia de anastomosis que ameritó re-intervención quirúrgica, las otras dos complicaciones fueron menores, sin embargo, una de ellas ameritó hospitalización para recibir tratamiento médico.

Resultados a largo plazo

En los pacientes del grupo de estudio con cCR luego de una mediana de seguimiento de 52 meses, no se reportó ninguna recaída locorregional ni a distancia y una supervivencia global del 100 %. En el grupo control con pCR luego de una mediana de seguimiento de 49 meses no se describieron recaídas locorregional ni a distancia, se reportó un solo fallecido por causa accidental en un accidente automovilístico, sin embargo, la supervivencia por causa específica es del 100 %.

DISCUSIÓN

La historia de la oncología es interesante y compleja, iniciándose con una visión locorregional de la enfermedad en donde las cirugías radicales y ultra-radicales tenían el papel protagónico; posteriormente al sumarse nuevas modalidades de tratamiento como la radioterapia y quimioterapia, la terapéutica del cáncer evolucionó a una visión sistémica, en donde se integraban todas estas nuevas terapias realizando cirugías más conservadoras. El tratamiento preservador de órgano para algunos tipos de cáncer ubicados en zonas de vital importancia (cabeza y cuello, ano) se ha logrado establecer como conducta de primera elección debido al tratamiento multidisciplinario; el manejo no quirúrgico del cáncer de recto con cCR posterior a tratamiento neoadyuvante se está posicionando cada vez más como una alternativa preservadora, observando resultados oncológicos similares a la terapia quirúrgica actual, sin la morbimortalidad propia de estos procedimientos.

En nuestra revisión se registraron cincuenta y nueve pacientes (59), de estos once pacientes (18,6 %) tenían respuesta clínica completa (cCR) y once pacientes (18,6 %) conformaban el grupo de respuesta patológica completa (pCR), en conjunto representan un 37,2 % de

pacientes que responde en forma completa a la terapia neoadyuvante, datos que están por encima del promedio reportado en la literatura internacional ^(11,12). Entonces con nuestros datos podemos observar que si decidiéramos operar a todos los pacientes independientemente la respuesta, un tercio de ellos presentarían respuesta patológica completa y el 18,6 % con cCR se hubiesen realizado un procedimiento quirúrgico innecesario. Este es el conflicto ético que en la actualidad se nos presenta, pacientes tratados con QT/RT neoadyuvante mas cirugía radical en donde la biopsia no reporta ningún tipo de lesión neoplásica, entonces confrontamos como clínicos dos sentimientos: el primero de satisfacción, porque tenemos un paciente con excelente pronóstico y una supervivencia global a 5 años mayor del 90 %; y por otra parte existe un sentimiento de frustración porque probablemente hemos realizado una cirugía mayor con todos los riesgos que ello implica, teniendo la duda que si este procedimiento fue realmente necesario ^(19,22).

Al revisar los Cuadros 1, 2 y 3 de nuestro estudio observamos dos diferencias al momento de comparar ambos grupos: la primera es que los pacientes del grupo de cCR tienen enfermedad menos avanzada, en este grupo el 54,5 % son estadio III, ninguno de ellos estadio IIIC y 36,3 % estadio I (uT2,uN0) con lesiones distales sobre la unión ano-rectal, obteniéndose en el grupo con pCR el 81 % de los pacientes son estadio III y de estos 18 % estadio IIIC, sin embargo, en el análisis estadístico la diferencia no fue significativa (P 0,635). La segunda está constituida por el porcentaje de pacientes que recibió QT adyuvante, 45,5 % en el grupo de cCR y 91 % en los pacientes con pCR, esta si mostrando significancia estadística (P 0,032). Aunque estas diferencias son claras, el porcentaje de recurrencia local y a distancia del 0 % y la supervivencia por causa específica de 100 % no lo reflejan por el período de seguimiento de casi 5 años, sin embargo, es lógico pensar

que en el grupo de pacientes cCR al estar constituido por pacientes con menor volumen tumoral, la evaluación de la respuesta clínica a la neoadyuvancia fue menos compleja al existir menor cantidad de fibrosis postratamiento, hecho que también explicaría omitir la QT adyuvante en casi la mitad de los pacientes ya que estarían constituido por pacientes estadio I y IIA.

Como resultado a corto plazo en el grupo de estudios con cCR se evitó en el 100 % de los casos un procedimiento quirúrgico mayor y la realización de colostomía en el 90,9 %, sin embargo, en 8 de los pacientes (72,7 %) se realizó resección transanal, procedimiento con mucha menor tasa de complicaciones cuando la comparamos con la cirugía radical, y en nuestra revisión solo hubo una complicación menor grado I y otra IIIB que ameritó realización de una colostomía temporal. En el grupo de pacientes con pCR en todos los casos ameritó la realización de colostomía, 4 de ellos (36 %) fueron colostomías definitivas porque la cirugía realizada fue la resección abdominoperineal; se presentaron complicaciones en 3 casos (27,2 %), ameritando en 1 de ellos re-intervención quirúrgica y hospitalización prolongada.

Los resultados oncológicos que registramos en nuestros estudios establecen que el manejo no quirúrgico del cáncer de recto con cCR posterior a la terapia neoadyuvante es equivalente al grupo control de pacientes donde se realizó la cirugía radical con pCR, observando una supervivencia por causa específica del 100 % con 0 % de recurrencia luego de una mediana de seguimiento de 52 meses para el grupo de cCR y 49 meses para pCR. El punto clave para obtener resultado equivalente es establecer criterios de evaluación de respuesta al tratamiento rigurosos y con estudios de alta calidad, algunos autores lo denominan como el “talón de Aquiles” del manejo

no quirúrgico del cáncer de recto, sin embargo, la integración de modalidades diagnósticas como colonoscopia, RMN, ultrasonido endoscópico y PET-CT sumado a la evaluación crítica del clínico han registrado buenos resultados en algunos ensayos^(16,17,23). En nuestro estudio se establecieron criterios de evaluación firmes, que se llevaron a cabo en todos los pacientes, contribuyendo esto a los excelentes resultados obtenidos.

Este estudio representa la primera experiencia venezolana en el manejo no quirúrgico del cáncer de recto, diseñando un estudio caso control con un seguimiento de casi 5 años, y aunque el grupo de pacientes pareciera pequeño, constituye una muestra representativa al tratarse esta modalidad de tratamiento una conducta innovadora. A nivel mundial y en diferentes centros oncológicos de importancia, se han realizado diversos ensayos clínicos tipo caso control y series de casos que estudian esta modalidad de terapéutica, sin embargo, esta conducta no ha sido recomendada por las grandes reuniones de consenso y grupos de estudio en espera de ensayos aleatorizados⁽²¹⁾.

Podemos concluir que el manejo no quirúrgico del cáncer de recto con cCR posterior a terapia neoadyuvante tiene resultados oncológicos similares al grupo de pacientes que se le realizó cirugía radical luego de la terapia y que alcanzaron pCR, con un porcentaje de complicaciones inferior y con una tasa de preservación de órgano del 100 %. Sin embargo, recomendamos que esta modalidad de tratamiento solo sea implementada en centros especializados, con un seguimiento estricto y colocando siempre como objetivo principal los resultados oncológicos. Los autores anexan un algoritmo para el manejo sistematizado y preciso de pacientes con sospecha de cCR (Figura 1).

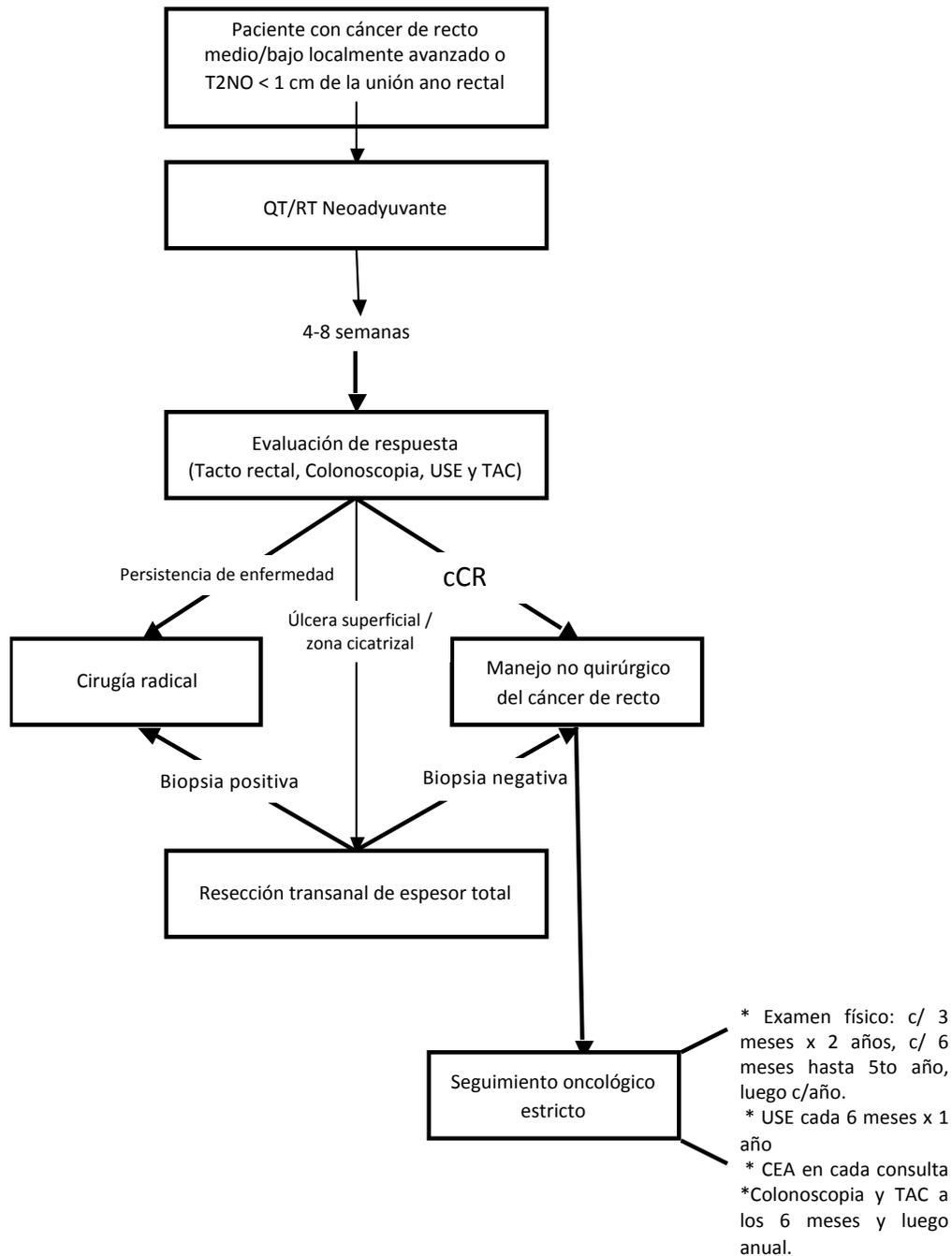


Figura 1. Algoritmo para el manejo no quirúrgico del cáncer de recto pos QT/RT neoadyuvante.

REFERENCIAS

1. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2012. Atlanta GACS, 2012. Disponible en: URL: <http://bit.ly/2cWW8OY>.
2. Anuario de Mortalidad MPPS. 2012. Disponible en: URL: www.mpps.gob.ve
3. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS,

- Collins RT, Beart RW, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high risk rectal carcinoma. *N Engl J Med.* 1991;324(11):709-715.
4. [No author's list]. Prolongation of disease free interval in surgically treated rectal carcinoma. Gastrointestinal Tumor Study Group *N Engl J Med.* 1985;312:1465-1472.
 5. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: Results from NSABP protocol R-01. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80(1):21-29.
 6. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet.* 1986;1(8496):1479-1482.
 7. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet.* 1993;341(8843):457-460.
 8. [No author's list]. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med.* 1997;336(14):980-987.
 9. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, Wiggers T, et al. Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(9):638-646.
 10. Denost Q, Laurent C, Capdepon M, Zerbib F, Rullier E. Risk Factor for fecal incontinence after inter sphincter resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2011;54(8):963-968.
 11. Mass M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo LJ, et al. Long Term outcome in patients with a pathological complete response after chemo-radiation for rectal cancer: Pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2010;11(9):835-844.
 12. Habr-Gama A, Perez RO, Procushim I, Campos FG, Nadalin W, Kiss D, et al. Patterns of failure and survival for non-operative treatment of stage C0 distal rectal cancer following neoadjuvant chemo-radiation therapy. *J Gastrointest Surg.* 2006;10(10):1319-1328.
 13. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcome following pathological complete response to neoadjuvant chemo-radiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg.* 2012;99(7):918-928.
 14. Stipa F, Chessin DB, Shia J, Paty PB, Weiser M, Temple LK, et al. A pathologic complete response of rectal cancer to preoperative combined-modality therapy results in improved oncological outcome compared with those who achieve no down staging on the basis of preoperative endo-rectal ultrasonography. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(8):1047-1053.
 15. Kim CJ, Yeatman TJ, Coppola D, Trotti A, Williams B, Barthel JS, et al. Local excision of T2 and T3 rectal cancers after down staging chemo-radiation. *Ann Surg.* 2001;234(3):352-359.
 16. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SM, et al. Wait and see policy for clinical complete responders after chemo-radiation for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(35):4633-4640.
 17. Smith J, Ruby J, Goodman K, Saltz L, Guillen J, Weiser M, et al. Non-operative management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy. *Ann Surg.* 2012(6);256:965-972.
 18. Habr-Gama A, Oliva Perez R, Lynn P, Scanavini A, Gama-Rodrigues J. Nonoperative management of distal rectal cancer after chemo-radiation: Experience with the "watch & wait" protocol, rectal cancer: A multidisciplinary approach to management. Disponible en: URL: <http://bit.ly/2ejGYzC>
 19. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6 336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240(2):205-213.
 20. Quah HM, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Saltz LB, et al. Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemo-radiation. *Cancer.* 2008;113(1):57-64.
 21. Weiser MR, Beets-Tan R, Beets G. Management of complete response after chemo-radiation in rectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014;23(1):113-125.
 22. Glynne-Jones R, Hughes R. Critical appraisal of the wait and see approach in rectal cancer for clinical complete responders after chemo-radiation. *Br J Surg* 2012;99(7):897-909.
 23. Ortholan C, Romestaing P, Chapet O, Gerard JP. Correlation in rectal cancer between clinical tumor responses after neoadjuvant radiotherapy and sphincter or organ preservation: 10 years results of the Lyon R 96-02 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(2):e165-171.

PRINCIPALES EVENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES

1. 20017. Gastrointestinal Cancer Symposium. Del 19 de enero al 21 de enero 2017. San Francisco, California. Mayor información: <http://gicasym.org>.
2. ECCO 2017. Del 27 de enero al 30 de enero, 2017. Amsterdam, Holanda
Mayor información: www.eccocongress.org.
3. XXIX Simposio Internacional ULA-AVAO-SVO. 28 de enero 2017. Caracas. Mayor información: http://www.svo.org.ve/congresos_detalle.php?id=511
4. XXVIII Congreso Nacional de Urología. Del 01 de febrero al 04 de febrero 2017. Mayor información: www.tleventos.com
5. 2017. Genitourinary Cancer Symposium. Del 16 de febrero al 18 de febrero 2017. Orlando, Florida. Mayor información: <http://gucasym.org/>
6. Hematology and Medical Oncology Board Review: Contemporary Practice. Del 10 de marzo al 13 marzo 2017. Mayor información: <https://mskcc.cloud-cme.com/aph.aspx?P=5&EID=111>
7. 6th ICHNO Head and Neck Oncology. Del 16 de marzo al 18 de marzo 2017. Barcelona, España. Mayor información: <http://www.estro.org/congresses-meetings/items/6th-ichno>
8. XXXII Congreso Venezolano de Obstetricia y Ginecología. Del 22 de marzo al 25 de marzo 2017. Mayor información: www.svogvzla.org.