



Revista Venezolana de

Oncoología

Organo Divulgativo Oficial de la
Sociedad Venezolana de Oncología

Depósito legal: pp 19892DF538

Depósito legal: ppi 201402DC4448

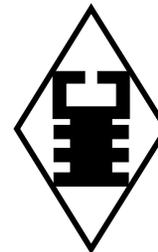
ISSN:0798-0582

ISSN:E 2343-6239

Vol. 30, No. 2

Abril - Junio 2018

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



SUMARIO

EDITORIAL

El acceso abierto y las licencias. Ingrid Nass de Ledo 75

ARTÍCULOS ORIGINALES

Sarcoma de Kaposi gastrointestinal y pulmonar asociado al virus de inmunodeficiencia humana: clínica y tratamiento. Dimas E. Hernández, Mario Comegna 76

Ultraestadificación del ganglio centinela en cáncer de endometrio. Sunangela Escalona, Marko Rezić, Carmen López, Francisco Medina, Jeannie Jurado, Juan Lobo 83

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Sarcoma de Ewing: experiencia en 25 pacientes tratados de manera multidisciplinaria. Francis Ruíz, Arlenys Ramírez, Laura Aguirre, Nelson Urdaneta, Andrés Vera, Laura Ruan, Doris Barboza, Sara Ott. 98

Características clínico patológicas del cáncer de mama. Experiencia de cinco años en una población de Venezuela. Liseth Duque, Adriana Pesci Feltri, Marco López Tovar, Isabel García Fleury, Vincent Guida, Andreina Fernandes, Ricardo Blanch 109

CASOS CLÍNICOS

Liposarcoma bien diferenciado de lengua: reporte de un caso y revisión bibliográfica. Tolentino Dos Santos De Sousa, Wilfredo Perfetti C, Daniel Verdecchia P, Ramón Téllez, Emelissa Sosa M, Eddy Verónica Mora 118

Seminoma retroperitoneal por criptorquidia. A propósito de un caso. Sabrina Ramírez O, Glenda García, Luz Trejos, Ana Oquendo, José Hernández A. 124

COMUNICACIONES BREVES

Tumor neuroendocrino de ovario con metástasis ganglionar. Carmen María Suárez, Alicia Sosa Quiñones, Alirio Mijares Briñez, María Eugenia Orellana, Victoria Barriola, Raúl Vera G 129

Tumores de células de la granulosa de ovario. Reporte de caso. Revisión de la literatura. Diego Díaz Bravo, Juan Carlos Lobo, Jorge Hoegl, Loretta Di Giamprieto F, Jeannie Jurado, Anthony López 133

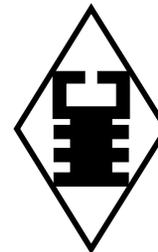
DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA

Triada terapéutica para el tratamiento del linfedema posmastectomía. Elizabeth Patricia Olmos Torres 137

NOTICIAS

Principales Eventos Nacionales e Internacionales 148

Instrucciones generales para los autores V



SUMMARY

EDITORIAL

The open access and the licenses. Ingrid Nass de Ledo. 75

ORIGINAL ARTICLES

Kaposi's sarcoma gastrointestinal and lung associated with human immunodeficiency virus: Clinical and treatment. Dimas E. Hernandez, Mario Comegna 76

Ultrastaging of the sentinel node in endometrial cancer. Sunangela Escalona, Marko Rezic, Carmen Lopez, Francisco Medina, Jeannie Jurado, Juan Lobo 83

REVIEW ARTICLES

Ewing's Sarcoma: Experience in 25 patients treated in form multidisciplinary. Francis Ruiz, Arlenys Ramirez, Laura Aguirre, Nelson Urdaneta, Andres Vera, Laura Ruan, Doris Barboza, Sara Ott. 98

Clinical pathological features of breast cancer. Five years' experience in a population of Venezuela. Liseth Duque, Adriana Pesci Feltri, Marco Lopez Tovar, Isabel Garcia Fleury, Vincent Guida, Andreina Fernandes, Ricardo Blanch 109

CLINICAL CASES

Well-differentiated liposarcoma of tongue: A case report and literature review. Tolentino Dos Santos De Sousa, Wilfredo Perfetti C, Daniel Verdecchia P, Ramon Tellez, Emelissa Sosa M, Eddy Veronica Mora 118

Seminoma retroperitoneal for cryptorchidism. A propose of a case. Sabrina Ramirez O, Glenda Garcia, Luz Trejos, Ana Oquendo, Jose Hernandez A. 124

BRIEF COMUNICATIONS

Neuroendocrine tumor of ovary with lymph node metastases. Carmen Maria Suarez, Alicia Sosa Quiñones, Alirio Mijares Briñez, Maria Eugenia Orellana, Victoria Barriola, Raul Vera G 129

Ovarian granulosa cell tumors. Case report. Review of the literature. Diego Diaz Bravo, Juan Carlos Lobo, Jorge Hoegl, Loretta Di Giamprieto F, Jeannie Jurado, Anthony Lopez 133

INTEREST IN ONCOLOGY

Triad Therapeutics for the treatment of postmastectomy lymphedema. Elizabeth Patricia Olmos Torres 137

NEWS

Next National and International events. 148

General instruction for authors. V

Revista Venezolana de Oncología



VOI. 30

ABRIL - JUNIO 2018

Nº 2

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>

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

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

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. 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, y es de acceso abierto. 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 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

EL ACCESO ABIERTO Y LAS LICENCIAS

INGRID NASS DE LEDO

EDITORA

Los desarrollos traen cambios, que no son más que el resultado del proceso de evolución que dan origen a nuevos modelos; como es el caso de la transición de lo impreso a lo digital o como en su momento lo fue el paso de los textos manuscritos a través de la imprenta a la modalidad impresa. La evolución de la tecnología y el impacto de Internet han hecho que los recursos actuales de información puedan ser distribuidos de manera rápida, económica, flexible universal y accesible a todo el mundo.

La evolución de las revistas médicas al formato digital ha traído consigo que el residente en formación y el especialista se enfrenten a una fuente inagotable de información. El medio electrónico tiene sus ventajas como son la rapidez, y el inmenso número de consultas y búsquedas que en muchas ocasiones son simultáneas; también desventajas como virus, hackers, dificultad en el acceso remoto y páginas no confiables.

Siendo las publicaciones periódicas científicas reflejo de la producción y progreso de un país, el acceso abierto a esta información nos permite sin costo mantenernos actualizados, proteger el ecosistema y dar a conocer nuestro esfuerzo y trabajo.

Existen varias licencias públicas estándares pero una de las más conocidas es la *Creative Commons* en su página Web pueden ver los diferentes tipos que existen (<https://creativecommons.org/>). Nuestra publicación usa una licencia CC (BY-NC-SA), es decir, reconocimiento, compartir igual y no permite su uso comercial; recientemente LATINDEX-REDALYC-CLACSO-IBICT, realizaron una declaración conjunta en México, donde recomiendan el uso de esta licencia para lograr una mayor difusión y no comercializar la información.

En Medicina a través del tiempo se han utilizado las ideas y textos de otros con las referencias bibliográficas, esto ha permitido construir un conocimiento global y universal que puede ser compartido a través del acceso abierto a la información y la no utilización comercial de esta, permitiendo así, en países en vías de desarrollo incrementar la actualización de sus especialistas buscando el beneficio de su sistema de salud y el de los pacientes.

SARCOMA DE KAPOSI GASTROINTESTINAL Y PULMONAR ASOCIADO AL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA: CLÍNICA Y TRATAMIENTO

DIMAS E. HERNÁNDEZ, MARIO COMEGNA

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

RESUMEN

Actualmente no existen grandes series que evalúen la frecuencia, características clínicas y modalidades de tratamiento del sarcoma de Kaposi gastrointestinal y pulmonar asociado a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. Se realizó un estudio retrospectivo del sarcoma de Kaposi entre el año 1985 y el año 2015. El sarcoma de Kaposi gastrointestinal representó 31 % de los pacientes y el pulmonar el 4 %. Se describieron las características clínicas y las diferentes modalidades de tratamiento. Estas incluyeron: la doxorrubicina y la bleomicina; poliquimioterapia con doxorrubicina-bleomicina-vincristina, y la doxorrubicina liposomal. Los resultados fueron variables; sin embargo, los mejores se obtuvieron con la doxorrubicina liposomal. Se puede concluir que el sarcoma de Kaposi gastrointestinal produce poca morbilidad y mortalidad, a diferencia del pulmonar que tiene una mortalidad elevada.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma de Kaposi, gastrointestinal, pulmonar, clínica, tratamiento

SUMMARY

Actually, there are not series that make a study of clinical characteristics and treatment modalities of the gastrointestinal and the pulmonary Kaposi sarcoma associated with the human immunodeficiency virus infection. A retrospective study, of only one series of Kaposi sarcoma, between 1985 and 2015 was done. There were 31 % of Kaposi sarcoma of the gastrointestinal tract and 4 % of the pulmonary Kaposi sarcoma. The clinical characteristics were described and they were treated with different treatment modalities that included: The doxorubicin and bleomycin; polichemotherapy with doxorubicin-bleomycin-vincristine, and liposomal doxorubicin, with variable results; although, with the liposomal doxorubicin the results were better. It can be concluded, that the Kaposi sarcoma of the gastrointestinal tract causes low morbidity and mortality, and pulmonary Kaposi sarcoma has a high mortality rate.

KEY WORDS: Kaposi sarcoma, gastrointestinal, pulmonary, clinic, treatment

Recibido: 10/01/2018 Revisado: 20/02/2018

Aceptado para publicación: 22/03/2018

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

INTRODUCCIÓN

E

l sarcoma de Kaposi (SK) fue originalmente descrito por Moritz Kaposi en 1872 como lesiones múltiples de sarcoma en piel.

La manifestación inicial del SK se caracteriza por ser una mácula rojiza, indolora, bien delimitada, frecuentemente unilateral en miembros inferiores. Posteriormente, la lesión puede evolucionar a nódulo, el cual se caracteriza por ser de apariencia sólida, de color rojo violáceo con algunas áreas de hiperqueratosis y tendencia a la ulceración. En los estadios avanzados, las lesiones son frecuentemente bilaterales y pueden comprometer toda la extremidad; así como, las mucosas y presentar edema alrededor. Han sido reconocidos cuatro tipos epidemiológicos del SK: el clásico, el endémico, el iatrogénico y el asociado a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). El SK clásico es la variante inicialmente descrita por Kaposi, es una enfermedad indolente, predominantemente máculas en los miembros inferiores, se observa fundamentalmente en hombres, entre los 50 y 80 años de edad provenientes de la región mediterránea y Europa del este; así como, en personas de origen judío. El SK endémico es mucho más agresivo, se observa en África, y el iatrogénico, está relacionado con la terapia inmunosupresora. El SK asociado a la infección por el VIH se manifiesta con máculas y nódulos de crecimiento rápido en toda la piel, pudiéndose extender a ganglios linfáticos, tracto gastrointestinal (TGI), pulmón, conjuntiva ocular, hígado y bazo ⁽¹⁾. Con referencia al SK visceral en los pacientes con la infección por el VIH, ha sido descrita una frecuencia de un 40 % de pacientes con lesiones de SK en el TGI ⁽²⁾ y 8 % de SK pulmonar ⁽³⁾. Actualmente, existen muy pocos trabajos publicados sobre el SK del TGI y pulmonar asociado a la infección por el VIH, y

la mayoría son reportes de casos clínicos y series pequeñas. Además, no ha sido publicada una serie que analice las manifestaciones viscerales del SK junto a sus características clínicas y la utilidad de la doxorubicina liposomal (DL) como tratamiento de primera línea. Por las razones expuestas, realizamos un estudio retrospectivo del SK del TGI y pulmonar en una sola serie de pacientes con SK asociado a la infección por el VIH, haciendo énfasis en sus características clínicas y modalidades de tratamiento, provenientes de un centro de referencia nacional de pacientes con la infección por el VIH.

MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo del SK del TGI y pulmonar asociado a la infección por el VIH entre octubre de 1985 y diciembre de 2015. El registro inicial de los pacientes fue llevado por el primer autor, en el servicio de medicina 2, Hospital Vargas (octubre 1985- diciembre 2004) y posteriormente en el servicio de infectología (enero 2005- diciembre 2015). Se incluyeron 212 pacientes con SK, de los cuales 66 tenían SK del TGI (31 %) y 9 SK pulmonar (4 %). En todos los pacientes con SK del TGI y pulmonar se analizaron las características clínicas y las diferentes modalidades de tratamiento. Para evaluar la respuesta del SK se utilizaron los criterios validados por el grupo clínico para el estudio del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (*AIDS Clinical Trial Group*) en 1997 ⁽⁴⁾. En resumen, la respuesta completa (RC) significa desaparición de toda la enfermedad incluyendo el edema asociado al tumor, si persiste una lesión pigmentada se debe tomar biopsia para demostrar la ausencia de células tumorales, y si hay SK del TGI, se debe repetir la gastroscopia para garantizar la ausencia completa de la enfermedad. La respuesta debe mantenerse, al menos por 4 semanas. La respuesta parcial

(RP) se define como la no aparición de nuevas lesiones y la desaparición, al menos del 50 % de ellas. La enfermedad estable (EE) significa la no modificación de las lesiones o la reducción de menos del 50 % de ellas y progresión se define como la aparición de nuevas lesiones y/o el crecimiento de las existentes. Además, en un grupo de los pacientes se evaluó el beneficio clínico del tratamiento ⁽⁵⁾. Los criterios para suspender el tratamiento fueron: progresión de la enfermedad, intolerancia o toxicidad, o la ocurrencia de una infección por oportunista. La toxicidad se evaluó de acuerdo a los criterios establecidos por el Instituto Nacional de Cáncer (EE.UU) ⁽⁶⁾.

Se utilizó el test exacto de Fisher para comparar la respuesta del sarcoma de Kaposi del TGI tratado con el esquema ABV o la doxorubicina liposomal. Valor de P, de dos colas, < 0,05 se consideró significativo.

RESULTADOS

En nuestra casuística tenemos registrados 66 pacientes con SK del TGI de un total de 212 pacientes con SK, lo cual representa el 31 %; en este grupo 65 pacientes tenían lesiones cutáneas y solo uno no presentó lesiones en la piel (1,5 %). La gastroscopia se indicó en aquellos pacientes que tenían lesión plana y/o elevada en el paladar, y en todos ellos se demostró la presencia de SK en esófago y estómago. Al paciente sin lesiones cutáneas ni lesión en el paladar, se le indicó la gastroscopia por presentar dolor abdominal y se observaron dos lesiones nodulares rojo vinoso en la segunda porción del duodeno, cuya biopsia reportó SK (Figura 1). Referente a las manifestaciones clínicas específicas del SK, hubo 4 (6 %) pacientes que reportaron disfagia, uno (1,5 %) dolor abdominal y 2 (3 %) hemorragia digestiva superior sin compromiso hemodinámico. Observamos



Figura 1. Sarcoma de Kaposi en el duodeno.

que en la mayoría de los pacientes el SK fue asintomático. Con respecto a los niveles de linfocitos T-CD4 +, todos tenían menos de 200 células/ μ L. Referente al tratamiento, entre octubre del año 1985 y diciembre del año 1995, se trataron 8 (12 %) pacientes con monoquimioterapia a base de: 5 pacientes (63 %) con bleomicina, 5 mg intramuscular diario por 3 dosis cada 2 semanas, para un total de 6 ciclos; 3 (37 %) con doxorubicina, 20 mg/m² cada 2 semanas por 6 ciclos. Hubo 3 pacientes con bleomicina que alcanzaron EE y 2 progresaron después del tercer ciclo de tratamiento, no hubo toxicidad atribuible a la bleomicina. Dos pacientes alcanzaron una EE con 6 ciclos de doxorubicina y uno progresó después del cuarto ciclo de tratamiento. Se administraron 16 ciclos totales con la doxorubicina, de los cuales 6 (38 %) de ellos se complicaron con una neutropenia grado 2 ⁽⁶⁾, sin fiebre. Finalmente, todos los pacientes fallecieron por infecciones oportunistas o enfermedad neurológica, con una sobrevivida promedio de 8 meses (rango, 6-10). Quince (23 %) pacientes fueron tratados entre el año 1996 y el año 2000 con el esquema ABV

(doxorubicina 20 mg/m², bleomicina 10 mg/m², vincristina 1,4 mg/m² máximo 2 mg) cada 21 días por 6 ciclos. A partir del año 1998 todos los pacientes comenzaron a recibir terapia antirretroviral de alta eficacia (TAAE). Ocho pacientes (53 %) alcanzaron una RC y 7 (47 %) una RP, hubo beneficio clínico en el 100 % de los pacientes sin toxicidad hematológica que ameritara disminuir las dosis del ABV o aumentar el intervalo entre los ciclos. A partir del año 2001 y hasta el año 2015 se trataron 43 (65 %) pacientes con la DL, 20 mg/m² cada 21 días por 6 ciclos. Se obtuvo RC en 35 pacientes (81 %) y una RP en 8 (19 %) de ellos. No hubo ninguna toxicidad producida por el tratamiento. No ha habido ninguna muerte atribuible al SK del TGI. Con referencia al SK pulmonar, en nuestra casuística tenemos registrados 9 pacientes, lo cual representa el 4 % del total de casos de SK. Los síntomas presentes en todos los pacientes fueron: tos, disnea y hemoptisis. El diagnóstico de SK pulmonar se estableció por la presencia de un infiltrado hilio-basal en la RX de tórax, y una bronco-fibroscofia con la cual se observaron nódulos rojo vinosos endobronquiales. Todos

los pacientes tenían un conteo de linfocitos T-CD4+ inferior a 200 células/ μ L. Siete (78 %) de los pacientes se trataron entre el año 1996 y el año 2000 con el esquema ABV, cada 21 días durante 6 ciclos, sin toxicidad reportada. Hubo beneficio clínico por mejoría de los síntomas en el 60 % de los pacientes, RC en 4 (57 %) de ellos y una RP en 3 (43 %). Todos los pacientes recayeron en menos de 1 año, 3 (43 %) de ellos recibieron paclitaxel, 100 mg/m² cada 21 días (4-6 ciclos) como tratamiento de segunda línea. Se obtuvo EE en todos los enfermos la cual duró aproximadamente un promedio de 6 meses (rango, 4-8), pero todos ellos fallecieron por el SK pulmonar en menos de 1 año. Entre el año 2001 y el año 2015 tratamos solo 2 (22 %) pacientes con SK pulmonar con la DL, 20 mg/m² cada 21 días, por 6 ciclos. En ambos pacientes se alcanzó RC y el beneficio clínico se obtuvo posterior al primer ciclo de tratamiento. Uno de ellos tuvo un seguimiento de 2 años, sin evidencia de enfermedad, pero no acudió más a consulta. El segundo paciente alcanzó RC en junio del año 2015 y se mantiene sin evidencia de enfermedad a mayo del año 2016 (Figura 2).

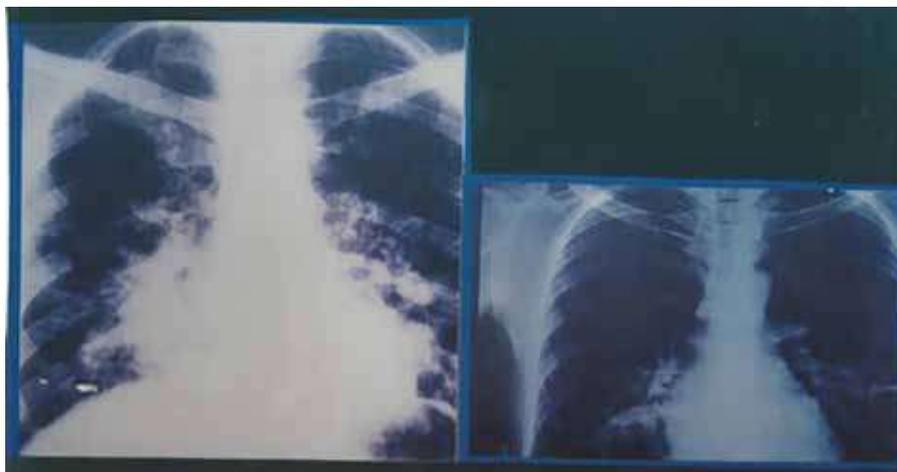


Figura 2. Sarcoma de Kaposi pulmonar y respuesta completa posterior a 6 ciclos con la doxorubicina liposomal.

DISCUSIÓN

La frecuencia del SK del TGI es muy variable y esto va a depender del número de estudios endoscópicos realizados en los pacientes con la infección por el VIH, si tienen lesiones de SK cutáneo, si tienen síntomas digestivos, o aquellas series que reportan hallazgos de autopsia. En los pacientes con SK cutáneo con/sin síntomas digestivos, la frecuencia oscila entre un 30 % y 50 % ^(2,7,8). En series de autopsia, el hallazgo del SK del TGI puede observarse hasta en un 80 % ⁽²⁾. En nuestra serie nosotros encontramos 31 % de SK en el TGI realizando gastroscopia solo en aquellos pacientes con lesión de SK plana y/o elevada en el paladar, posiblemente si la gastroscopia se hubiera realizado en todos los pacientes con SK cutáneo el número de casos hubiera sido mayor; sin embargo, nos encontramos dentro del rango reportado a nivel internacional. Es muy difícil definir la frecuencia del SK del TGI en los pacientes con la infección por el VIH sin SK cutáneo, porque no existen criterios para justificar una endoscopia en pacientes sin síntomas digestivos. Existen muy pocos reportes sobre la frecuencia del SK del TGI en pacientes sin SK cutáneo. Algunos estudios han reportado una frecuencia de un 3 % ⁽⁹⁾ y en nuestra serie la frecuencia fue menor, solamente reportamos un solo caso, lo cual representa el 1,5 %. Con referencia a los síntomas digestivos, se ha descrito dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea y hemorragia digestiva ^(2,8), estos síntomas han sido reportados en un tercio de los pacientes; sin embargo, excepto la hemorragia digestiva, es difícil atribuir los otros síntomas al SK, porque pueden ser producidos debido al compromiso del TGI por el VIH u otra infección por oportunista asociada. En nuestro grupo incluimos por primera vez la disfagia como síntoma atribuible al SK, y la observamos en el 5 % de los pacientes, este síntoma desapareció con el tratamiento. La hemorragia digestiva fue muy poco frecuente, se

observó en el 3 % de los enfermos y mejoró con el tratamiento. El dolor abdominal lo reportamos en un solo paciente y correspondió al paciente con la infección por el VIH sin SK cutáneo y SK en duodeno, el dolor desapareció después del primer ciclo con la DL. Es importante señalar que ninguno de los pacientes falleció por una causa atribuible al SK del TGI; en cambio, hay un trabajo que reporta muerte directamente relacionada al SK del TGI entre un 7 % y 9 % ⁽⁷⁾. Con respecto al tratamiento, no existen grandes series que evalúen el beneficio de la DL, solo reporte de casos y series pequeñas. En el año 1990 Laine y col. ⁽¹³⁾, reportaron 7 pacientes tratados con el esquema ABV y obtuvieron un 60 % de RC con 6 ciclos y un beneficio clínico de un 100 % por desaparición de los síntomas con 2 ciclos de tratamiento. También se ha ensayado, en el reporte de un caso, el uso de 6 ciclos de paclitaxel obteniendo una RP; sin embargo, hubo un beneficio clínico del 100 % porque desapareció la hemorragia digestiva ⁽⁷⁾. La DL ha sido utilizada recientemente en casos aislados, no encontrándose una serie grande ⁽²⁾; a diferencia, nosotros hemos incluido una serie de SK del TGI tratada con quimioterapia. Inicialmente obtuvimos buenos resultados con el esquema ABV (RC: 53 %), que fueron superados posteriormente con la DL (RC: 81 %) (P= 0,044) convirtiéndose esta última en la droga de primera línea. Finalmente, podemos concluir que la frecuencia del SK del TGI es muy variable, no existen criterios definidos para justificar una endoscopia digestiva y los síntomas atribuibles al SK son poco frecuentes. Además, la mortalidad ocasionada por el SK del TGI es muy baja o inexistente, y la DL se ha convertido en la droga de elección para su tratamiento. Otra manifestación importante del SK visceral es el SK pulmonar. El compromiso pulmonar del SK es un problema grave incluso en la era de la TAAE, su frecuencia es variable y se encuentra alrededor de un 8 % de todos los casos de SK ⁽³⁾.

Nuestra serie reporta un número inferior de casos (4 %) de los cuales el 78 % de ellos fue evaluado antes de la TAAE y el 22 % posterior a ella. Posiblemente el menor número de casos, posterior al año 2000, se deba al uso de la TAAE. La asociación entre SK cutáneo y SK pulmonar está bien definida, todos nuestros pacientes tenían lesiones cutáneas; sin embargo, existen estudios donde reportan la ausencia de SK cutáneo entre el 5 % y 23 % de los pacientes con SK pulmonar⁽¹²⁾. Los síntomas y signos clínicos del compromiso pulmonar ocurrieron en todos los casos al igual que los reportes internacionales. Los síntomas más frecuentes fueron: tos, disnea y hemoptisis, y al examen físico se encontraron algunos roncocal y bulosal gruesosal⁽¹³⁾, estos hallazgos reportados son similares en nuestra casuística. El diagnóstico de SK pulmonar se realizó principalmente con la RX de tórax en la cual se observó un infiltrado retículo-nodular hilio basal característico y un engrosamiento septal, y al realizar la broncoscopia se evidenciaron nódulos rojo violáceosal endobronquiales. No se realizó biopsia por el riesgo elevado de hemorragia⁽¹⁴⁾. Todos nuestros pacientes tuvieron estos hallazgos característicos. Referente al tratamiento, se han utilizado diferentes esquemas de quimioterapia. Inicialmente se empleó el esquema ABV en 30 pacientes, durante 6 ciclos obteniendo beneficio clínico caracterizado por mejoría de la disnea, y desaparición de la tos y la hemoptisis en 28 de ellos (93 %); sin embargo, 2 (7 %) pacientes murieron durante el tratamiento. A pesar del beneficio clínico, la mejoría radiológica fue muy discreta y la sobrevida media fue de 6,5 meses⁽¹⁵⁾. Nuestra experiencia con el esquema ABV mostró RC y beneficio clínico en más de la mitad de los pacientes; sin embargo, la recaída fue temprana. Unos pacientes en recaída se trataron con paclitaxel alcanzando solamente EE. A pesar de ello, todos los pacientes murieron en menos de 1 año por causas atribuibles al SK pulmonar. Posterior al uso del ABV, se ha ensayado la DL

junto a la TAAE en el SK pulmonar. Ha sido reportado con este esquema una sobrevida media de 1,6 años y una sobrevida global de un 50 % a los 5 años en 25 pacientes tratados⁽³⁾. Nosotros hemos tratado 2 pacientes con la DL junto a la TAAE, y obtuvimos en uno de ellos, al menos, una sobrevida de 2 años sin evidencia de enfermedad, y en el otro una sobrevida de 1 año y aún se encuentra bien en RC. Vemos claramente un mayor beneficio clínico y una mejor sobrevida posterior a la incorporación de la TAAE y una droga muy bien tolerada y efectiva como lo es la DL⁽¹⁶⁾. Finalmente, podemos concluir que el SK pulmonar continúa siendo una complicación grave del SK a pesar del avance de la TAAE y la DL.

REFERENCIAS

1. Hernández DE. Cáncer asociado a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. Caracas, Venezuela: Inversiones Quantum, C.A; 2014.
2. Nidimusli AJ, Eisa N, Shaheen K. Gastrointestinal Kaposi's sarcoma presenting as illeocolic intussusception. *N Am J Med Sci.* 2013;5:666-668.
3. Palmieri C, Dhillon T, Thirlwell C, Newson-Davis T, Young AM, Nelson M, et al. Pulmonary Kaposi sarcoma in the era of highly active antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2006;7:291-293.
4. Krown SE, Testa MA, Huang J. AIDS-related Kaposi's sarcoma: Prospective validation of the AIDS Clinical Trials Group staging classification. AIDS Clinical Trials Group Oncology Committee. *J Clin Oncol.* 1997;15:3085-3092.
5. Hernández DE, Marín ME, Pérez JR. Sarcoma de Kaposi epidémico avanzado: beneficio clínico con el régimen doxorubicina-bleomicina-vincristina. *Rev Fac Med Caracas.* 2001;24:185-188.
6. National Cancer Institute. Common toxicity criteria. Bethesda, MD. National Cancer Institute, 1988.
7. Mansfield SA, Stawicki S, Forbes R, Papadimos T, Lindsey D. Acute upper gastrointestinal bleeding secondary to Kaposi's sarcoma as initial presentation of HIV infection. *J Gastrointest Liver Dis.* 2013;22:441-445.

8. Nagata N, Shimbo T, Yazaki H, Asayama N, Akiyama J, Teruya K, et al. Predictive clinical factors in the diagnosis of gastrointestinal Kaposi's sarcoma and its endoscopic severity. *PloS One*. 2012;7:e46967.
9. Lin CH, Hsu CW, Chiag YJ, Ng KF, Chiu CT. Esophageal and gastric Kaposi's sarcoma presenting as upper gastrointestinal bleeding. *Chang Gung Med J*. 2002;25:329-333.
10. Arora M, Golberg EM. Kaposi sarcoma involving the gastrointestinal tract. *Gastroenterol Hepatol (NY)*. 2010;6:459-462.
11. Laine L, Amerian J, Rarick M, Harb M, Gill PS. The response of symptomatic gastrointestinal Kaposi's sarcoma to chemotherapy: A prospective evaluation using an endoscopic method of disease quantification. *Am J Gastroenterol*. 1990;8:959-961.
12. Gasparetto TD, Marchiori E, Lourenco S, Zanetti G, Vianna AD, Santos AA, et al. Pulmonary involvement in Kaposi sarcoma: Correlation between imaging and pathology. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:18.
13. Lambert AA, Merlo CA, Kirk GD. Human immune deficiency virus-associated lung malignancies. *Clin Chest Med*. 2013;34:255-272.
14. Allen CM, Al-Jahdali HH, Irion KL, Al Ghanem S, Gouda A, Khan AN. Imaging lung manifestations of HIV/AIDS. *Ann Thorac Med*. 2010;5:201-216.
15. Cadranet JL, Kammoun S, Chevret S, Parrot A, Denis M, Winter C, et al. Results of chemotherapy in 30 AIDS patients with symptomatic pulmonary Kaposi's sarcoma. *Thorax*. 1994;49:958-960.
16. Holkova B, Takeshita K, Cheng DM, Volm M, Wasserheit C, Demopoulos R, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on survival in patients with AIDS-associated pulmonary Kaposi's sarcoma treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2001;19:3848-3851.

ULTRAESTADIFICACIÓN DEL GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE ENDOMETRIO

SUNANGELA ESCALONA, MARKO REZIC, CARMEN LÓPEZ, FRANCISCO MEDINA, JEANNIE JURADO, JUAN LOBO

SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO (IVSS), CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar la ultraestadificación del ganglio centinela en pacientes con cáncer de endometrio. **MÉTODO:** Estudio descriptivo, transversal, de 25 pacientes del servicio de ginecología oncológica durante enero-octubre 2015. Se realizó inyección cervical de 4 mL de azul patente, identificación, corte congelado y posterior ultraestadificación del ganglio centinela. **RESULTADOS:** El grado histológico preoperatorio en 4 pacientes grado 1 se modificó a un grado mayor en la biopsia definitiva. La identificación del ganglio centinela con azul patente fue de 88 %, 44 % unilateral e igual porcentaje bilateral, con hallazgos concordantes en biopsia definitiva. No se registraron reacciones adversas con azul patente. Respecto a la justificación de la linfadenectomía 4 pacientes clasificadas preoperatoriamente estadio I fueron catalogadas como estadio mayor y 19/25 pacientes ameritaron tratamiento adyuvante. Del análisis de 43 ganglios linfáticos centinelas, 5 presentaron metástasis: un ganglio negativo en biopsia per-operatoria, positivo para adenocarcinoma por inmunohistoquímica; cuatro positivos al corte congelado. Al aplicarse la ultraestadificación mostró una sensibilidad de 80 %, se registró un falso negativo lo que permitió establecer un valor predictivo negativo de 94,44 %, mostrando aumento en la tasa de identificación de ganglio centinela metastásico en 4,54 %. **CONCLUSIÓN:** La ultraestadificación se realiza en un esfuerzo de proporcionar una evaluación exhaustiva del estado ganglionar, aunque su importancia es aún controversial, su asociación con factores de riesgo como: invasión miometrial, invasión linfovascular e histología desfavorable permiten inferir su correlación con peor pronóstico y mayor probabilidad de recaída. **PALABRAS CLAVE:** Ganglio centinela, cáncer, endometrio, ultraestadificación, micro-metástasis, azul patente.

SUMMARY

OBJECTIVE: In order to evaluate the ultra-staging sentinel node in patients with endometrial cancer. **METHOD:** A descriptive, cross-sectional study that included 25 patients from the gynecologic oncology service during January-October 2015, cervical injection of 4 mL was performed with blue patent, identification, freezing and cutting back ultraestadification sentinel node. **RESULTS:** Histologic grade 4 patient's preoperative grade 1 was changed to a greater degree in the definitive biopsy. The identification of the sentinel node with patent blue was 88 %, 44 % unilateral and bilateral equal percentage, with consistent findings in the final biopsy. No adverse reactions were recorded with patent blue. Regarding the justification of lymphadenectomy, 4 patients classified preoperatively stage I was categorized as a major stage and 19 of 25 patients merited adjuvant treatment. An analysis of 43 sentinels' lymph node 5 metastases: A negative node in per-operative biopsy positive for adenocarcinoma by immunohistochemistry; and four positive frozen section. When applying the ultra-staging showed a sensitivity of 80 %, was registering a false negative thereby allowing for a negative predictive value of 94.44 %, an increase in the rate of metastatic sentinel node identification in 4.54 %. **CONCLUSION:** Ultra-staging is done in an effort to provide a comprehensive assessment of nodal status, although their importance is still controversial, its association with risk factors such as: myometrial invasion, lymph vascular invasion and unfavorable histology possible to infer its correlation with a worse prognosis more likely to relapse. **KEY WORDS:** Sentinel node, cancer, endometrial, ultra-staging, micro metastasis, patent blue.

Recibido: 23/10/2017 Revisado: 28/11/2017

Acceptado para publicación: 26/12/2017

Correspondencia: Dra. Sunangela Escalona. Servicio

Oncológico Hospitalario IVSS. Calle Alejandro Calvo

L. El Cementerio, Caracas.

E-mail: draescalonago@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio representa la primera causa de cáncer ginecológico en países desarrollados ⁽¹⁾. En Venezuela, según los registros publicados en el año 2012 es la segunda causa de incidencia por cáncer ginecológico en nuestras mujeres ⁽²⁾. La estadificación de esta neoplasia se determina utilizando siempre procedimientos clínico-quirúrgicos: examen físico, estudios imaginológicos (resonancia magnética con gadolinio, tomografía axial computarizada); la cirugía incluye: lavado peritoneal, evaluación completa de la extensión de la enfermedad en la cavidad abdominal, la realización de histerectomía total con salpingooforectomía bilateral y la linfadenectomía pélvica y/o para-aórtica cuando esté indicado ⁽⁴⁾. La linfadenectomía permite la estadificación del paciente, sirve de pronóstico y planificación de tratamiento adyuvante, disminuyendo la necesidad de radioterapia externa posoperatoria en muchos casos y evitando las complicaciones inherentes a la misma. El valor terapéutico de la linfadenectomía sigue siendo controversial porque estudios multicéntricos publicados ^(5,6) no muestran beneficio en la sobrevida global de estas pacientes. Además, la linfadenectomía pélvica y para-aórtica aumenta la morbilidad intra y posoperatoria (lesiones vasculares, linfocele y linfedema) ⁽⁴⁾.

El procedimiento de identificación del ganglio linfático centinela (GC) podría ser una solución atractiva para el debate sobre la linfadenectomía en el cáncer de endometrio; sin embargo, se presentan retos en la interpretación de la literatura que incluyen la heterogeneidad entre los estudios, una amplia variedad de técnicas de inyección y la falta de definiciones aceptadas de manera uniforme para los resultados, por tratarse de un órgano central con drenaje e irrigación bilateral.

El GC es el primero en recibir el drenaje linfático de un tumor primario. Por lo tanto, hay una mayor probabilidad de presentar células metastásicas ^(7,8). El estado histopatológico de este ganglio linfático debe ser representativo de los otros ganglios linfáticos restantes, es decir, la ausencia histológica de células neoplásicas en este ganglio sería predictivo para la negatividad en las otras. Su detección y evaluación histopatológica evitaría la extensa disección de ganglios linfáticos con sus eventuales complicaciones posteriores. El pronóstico de la enfermedad dependería de la afectación del GC, lo cual varía entre las macro metástasis y el micro agrupamiento de unas pocas células tumorales (micro-metástasis) con evidencia de que el uso de la de inmunohistoquímica mejora de forma notoria la sensibilidad de la biopsia de GC permitiendo re-estadiar al paciente y modificando su pronóstico, constituyendo entonces una herramienta importante de evaluación del estado ganglionar.

En la actualidad la búsqueda de una estrategia de diagnóstico práctica y accesible, justifica el uso de herramientas que permitan simplificar este método. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar la posibilidad de identificar por inmunohistoquímica las micro-metástasis en el GC o canalículo marcado con azul patente, además de su correlación con el estado de los ganglios linfáticos pélvicos y para aórticos obtenidos de las linfadenectomías ⁽⁹⁾.

Sobre la base de esta teoría, se ha realizado un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, utilizando la ultraestadificación del GC en cáncer de endometrio, en pacientes que han ingresado a nuestro servicio en el período de enero a octubre 2015. Las alteraciones encontradas podrán asociarse con factores de riesgo como la invasión linfovascular y la invasión miometrial y por lo tanto influir en la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global por dicha patología, por lo cual se

constituiría como un instrumento diagnóstico predictivo en estas pacientes, sumado a las ventajas de que al comprobarse la evidencia de la efectividad de este método diagnóstico se evitaría la mayor morbilidad asociada a una linfadenectomía reglada.

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, en base a un criterio temporal, es decir, que el seguimiento de la investigación, se hizo a través del tiempo y se caracterizó porque las variables examinadas, se midieron en una sola ocasión⁽¹⁰⁾; con el propósito evaluar la ultraestadificación patológica del GC en la estadificación quirúrgica para el cáncer de endometrio.

La población estuvo constituida por 25 pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio estadio I clínico, registradas según las estadísticas manejadas por nuestro servicio. Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS 22,0, con un nivel de significancia de $P < 0,05$ (*IBM Co., Armonk, NY, EE.UU.*). Se definió como criterio de inclusión: haber aceptado la realización del procedimiento, no referir alergias a colorantes, carcinoma endometrial con biopsia institucional o confirmada en nuestro centro, enfermedad clínica y radiológicamente limitada al cuerpo uterino, siendo los criterios de exclusión; alergias a colorantes, enfermedad con evidencia clínica o radiológica en cuello uterino o extrauterina, biopsia no concluyente para malignidad.

Para el desarrollo de la presente investigación se solicitó autorización al jefe del departamento de ginecología oncológica del Servicio Oncológico Hospitalario de los Seguros Sociales IVSS, a la dirección y al comité de ética de este hospital; así como el consentimiento informado a cada paciente. Seguidamente, se realizó la selección de las pacientes con carcinoma de endometrio

estadio I clínico. Discutidas en reunión de servicio indicándose conducta quirúrgica, se recolectaron datos referentes a la identificación de la paciente, sus antecedentes epidemiológicos y biopsia preoperatoria y fueron llevadas a mesa operatoria donde posterior a la asepsia y antisepsia, bajo anestesia general, en posición ginecológica, se realizó especuloscopia, evidenciando las características cervicales, y previa administración de esteroides endovenosos se procede a la inyección de 4 mL de azul patente en hora 3 y hora 9 superficial de 1 mm a 3 mm (1 mL a cada lado) y profundo de 1 cm a 2 cm (1 mL a cada lado) (Figura 1).



Figura 1. Materiales a utilizar. 2. Visualización del cuello uterino. 3 y 4. Infiltración del colorante y retiro de material.

Se reposiciona en decúbito dorsal y se procede a realizar incisión media, después de apertura de la cavidad abdominal, se instilan 100 mL de solución salina fisiológica para toma de lavado peritoneal, posteriormente se realiza abordaje retroperitoneal y se exploran los vasos ilíacos primitivos externos e internos, fosa obturatriz,

área pre-sacra bilateralmente y regiones para aórticas, pre cavas e inter cavo aórticas. (Figura 2).

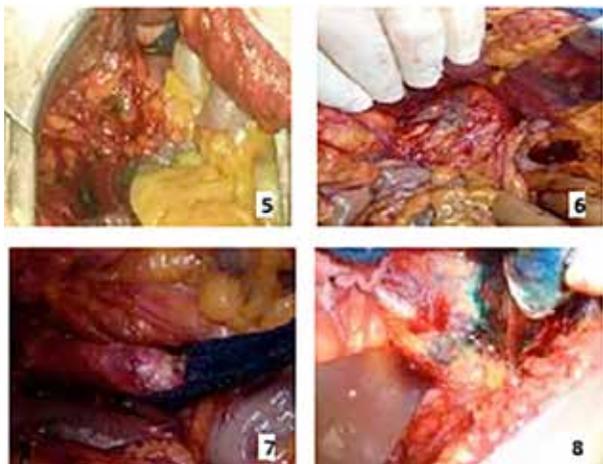


Figura 2. 5. GC iliaco. 6. GC en fosa obturatriz. 7. GC para aórtico. 8. GC iliaco interno.

Una vez identificado el GC o canalículos se procede a su exéresis y se envía a corte congelado intra-operatorio. Luego, se procede a realizar linfadenectomía pélvica bilateral y para aórtica infra-mesentérica, esta última si es de riesgo intermedio o alto y según criterios del cirujano. En nuestro protocolo del servicio de patología de la institución el análisis histológico intra-operatorio del o los GC se realizó simultáneamente en dos procedimientos donde previamente se seccionó el espécimen manualmente en cortes de 2 mm a 5 mm por su diámetro mayor. El primer procedimiento consistió en impronta citológica sobre portaobjetos con tinción hematoxilina y eosina (H&E) convencional, y el segundo fue el estudio histológico por congelación de secciones de $4\ \mu\text{m}$ a $6\ \mu\text{m}$ obtenidas con criostato y teñidas igualmente con H&E (Figura 3). Se informó del resultado de o los GC al equipo quirúrgico.

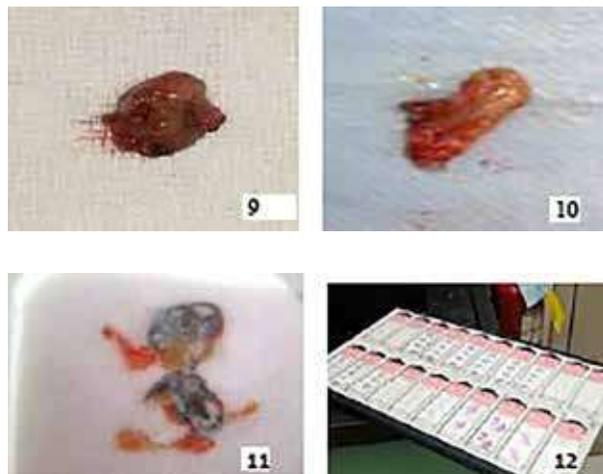


Figura 3. 9 y 10. GC posterior a exéresis. 11. Bloque de corte congelado del GC teñido con azul patente. 12. Cortes seriados de improntas citológicas y biopsias de ganglios linfático.

El GC fue fijado en formalina buffer al 10 % por 24 a 48 h y procesado por microscopía óptica convencional. Se obtuvo una primera sección a $3\ \mu\text{m}$ - $4\ \mu\text{m}$, que se teñó con H&E y se analizó microscópicamente. En el caso de que la evaluación histológica fuera negativa se realizaron 6 secciones consecutivas para detectar células en niveles más profundos que se teñieron alternativamente con H&E denominadas secciones 1, 3, 5 y las secciones 2, 4 y 6 fueron remitidas para estudio de inmunohistoquímica con anticuerpos contra citoqueratina de amplio espectro (CK AE1/AE3), procedente de Dako Corp., (Carpintería, CA, EE. UU.) (Figura 4). Se recibió para biopsia definitiva las muestras de la linfadenectomía reglada en las pacientes y todos los ganglios linfáticos procedentes de las linfadenectomías se procesaron de forma rutinaria con tinción mediante H&E.

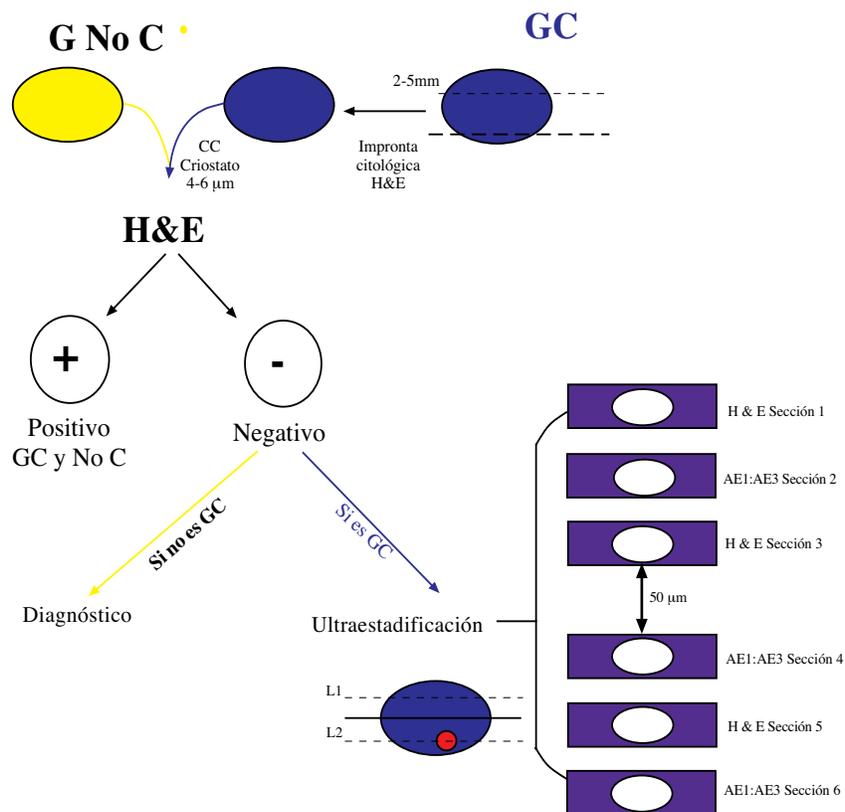


Figura 4. Protocolo de procesamiento ganglionar.

RESULTADOS

Las características de las 25 pacientes se muestran en el Cuadro 1. La media de edad de las pacientes fue de 58,92 años, siendo 8 de ellas (32 %) mayores de 65 años, Un 64 % (16) presentaron un índice de masa corporal \geq a 30 (catalogado como obesidad), respecto a la paridad 5 de las 25 pacientes eran nulíparas lo que corresponde al 20 % del total

La evaluación de la biopsia preoperatoria evidenció que la histología endometroide se encontraba presente en un 84 % de las muestras. El grado nuclear 1, 2, 3 fue de 11, 8 y 6 respectivamente, catalogándose la histología

Cuadro 1. Características epidemiológicas de la muestra.

Variables	\bar{X}	N	%
EDAD	58,92		
<65		17	68
\geq 65		8	32
IMC	31,36		
<30		9	36
\geq 30		16	64
PARIDAD	2,28		
Nulíparas		5	20
Uno o más		20	80

seroso papilar y células claras como de alto grado (G3) (Cuadro 2).

Cuadro 2. Histopatología de la biopsia de endometrio preoperatoria.

Biopsia preoperatoria	N	%
Tipo histología		
Endometroide	22	88
Seroso papilar	2	8
Células claras	1	4
Grado histológico		
G1	11	44
G2	8	32
G3	6	24

El método de inyección cervical y la determinación del GC se realizó en el total de las pacientes, sin ningún efecto adverso atribuible al colorante, se evidenció una tasa de identificación de 88 %, es decir, el ganglio teñido con azul en 18 pacientes (72 %), y el canalículo aferente teñido en 4 de ellas (16 %), no se localizó la tinción con colorante en 3 pacientes. El total de GC identificados intra-operatoriamente fue de 43 con una media de 1 a 3 ganglios por paciente, siendo cuatro de ellos positivos en el corte congelado. En 11 pacientes fue extraído de forma unilateral (44 %) 9 de los cuales (36 %) se encontraba del lado izquierdo y el restante del lado derecho, el mismo número de mujeres (11) presentó GC bilaterales en territorios anatómicos similares, de hecho, la arteria iliaca externa fue el territorio de drenaje principal en 10 pacientes (40 %) seguidas por la fosa obturatriz (20 %), arteria iliaca común (16 %), arteria iliaca interna (8 %) y por último la región pre-aórtica (4 %).

Se evaluó además la infiltración miometrial determinada por el patólogo durante la intervención

quirúrgica, con cortes representativos de acuerdo al espesor miometrial y bajo observación microscópica se comparó con el resultado de la biopsia definitiva mostrando una correlación entre la infiltración reportada por el patólogo en el corte congelado respecto a la biopsia definitiva (Cuadro 3).

Cuadro 3. Correlación entre la invasión miometrial reportada trans-operatoria con la definitiva.

Pacientes	<50	≥50	Total
Corte congelado	8	17	25
Invasión miometrial	8	17	25

Los hallazgos patológicos de la biopsia definitiva revelaron que la lesión se localizaba en el fondo en 13 pacientes (52 %), se extendía desde el fondo hasta el istmo en 10 pacientes (40 %) y se limitaban al cuerpo 2 en pacientes (8 %), en su mayoría el tamaño tumoral superó a 2 cm (23 pacientes) y al igual que en la biopsia preoperatoria el tipo histológico predominante fue el adenocarcinoma endometroide (80 %), seguido del carcinoma seroso papilar (16 %) y el carcinosarcoma (4 %); el grado histológico fue G1 en 7 mujeres, G2 en 10, G3 en 8 de las mujeres evaluadas, con necrosis tumoral evidente en 52 % de los casos e invasión linfovascular presente en 15 pacientes (Cuadro 4).

Las pacientes fueron sometidas a linfadenectomía pélvica en todos los casos (25/25) y para aórtica según el criterio del cirujano (16/25), el total de ganglios estudiados fue 413 de los cuales 370 eran no centinela, un total de 6 ganglios no centinela eran positivos y estaban presentes en 3 de los casos de macro-metástasis

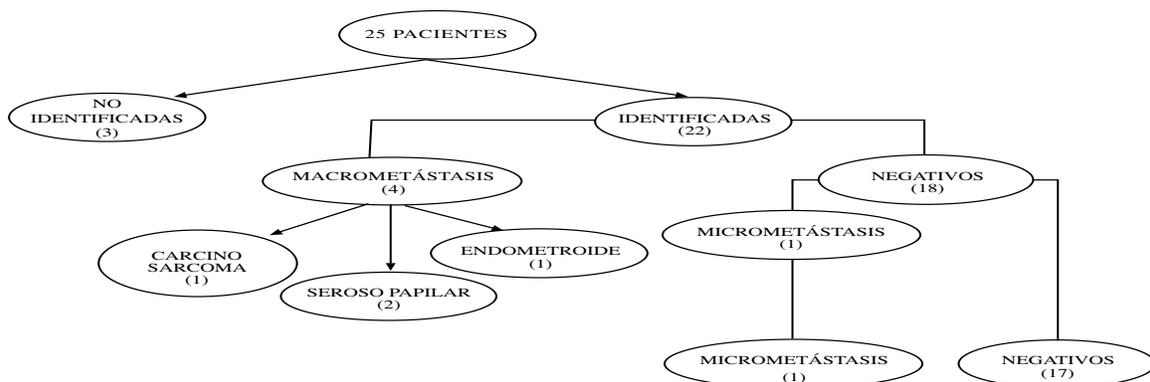
Cuadro 4. Características histopatológicas de la biopsia definitiva.

Descripción	Frecuencia	%
Localización lesión		
Fondo	13	52
Cuerpo	2	8
Istmo	10	40
Tamaño del tumor		
< 2 cm	2	8
> 2 cm	23	92
Invasión linfovascular		
Ausente	10	40
Presente	15	60
Tipo de histología		
Endometroide	20	80
Seroso papilar	4	16
Carcinosarcoma	1	4
Grado histológico posoperatorio		
G1	7	28
G2	10	40
G3	8	32
Necrosis tumoral		
Ausente	12	48
Presente	13	52

(2 serosos papilares y 1 carcinosarcoma) y en 1 caso de histología serosa papilar en el que no se identificó GC, el total de ganglios pélvicos fue de 330, con una media aproximada de $\pm 13,2$ y un total de 6 ganglios fueron reportados igualmente como positivos, un total de 40 ganglios para aórticos fueron registrados con un rango de 1 a 8, ninguno de ellos positivo para malignidad.

De 43 ganglios linfáticos centinelas en 25 pacientes, presentaron 5 de ellos metástasis, distribuidos de la siguiente forma: cuatro reportados mediante el estudio convencional de corte congelado. Dichos ganglios eran macro-metástasis y por lo tanto no fueron llevados a estudio de inmunohistoquímica. Un ganglio centinela negativo para neoplasia en biopsia per-operatoria convencional y luego positivo para adenocarcinoma detectado por inmunohistoquímica con CKAE1/AE3 y el resto de los ganglios linfáticos centinelas (38 muestras) que fueron negativos para neoplasia durante el estudio per-operatorio y remitidos para estudio de inmunohistoquímica con la citoqueratina de amplio espectro (CKAE1/AE3), resultaron negativos para dicho anticuerpo en las secciones seriadas 2,4 y 6 antes mencionadas (Figura 5)

La tasa de detección del GC fue de 88 % (22/25 pacientes), en las pacientes que se realizó

**Figura 5.** Evaluación histopatológica ganglionar.

la detección al aplicarse la ultraestadificación marcó una sensibilidad de 80 %, el registro de un falso negativo, demostrado posterior a la inmunohistoquímica permitió establecer un valor predictivo negativo (VPN) de 94,44 %, (Cuadro 5) mostrando un aumento en la tasa de identificación de ganglio centinela metastásico en 4,54 %.

Cuadro 5. Valor estadístico en la identificación del GC.

Variable	Valor estimado	I.C. 95 %
Sensibilidad	80	0,45 - 1,15
Especificidad	100	1
VPP	100	1
VPN	94,44	0,84 - 1,05

Las características de la paciente con micro-metástasis evidenciado por inmunohistoquímica se describen en el Cuadro 6, presentó identificación bilateral del GC con ausencia de metástasis en los 12 ganglios de la disección pélvica (8) y para aórtica (4).

En el resto de los ganglios linfáticos no centinelas de las linfadenectomías se demostró adenocarcinoma metastásico en 2 de los casos de los adenocarcinomas serosos papilares y en el carcinosarcoma, los cuales habían sido positivo durante el estudio por congelación. En el caso de macro metástasis positiva para adenocarcinoma, el resto de la linfadenectomía no demostró metástasis.

Se evaluó la frecuencia de invasión linfovascular en pacientes con ganglios linfáticos negativos y positivos para metástasis según el estado ganglionar encontrándose presente en la paciente identificada por ultraestadificación y en el total de las pacientes con ganglios centinela

Cuadro 6. Características de la paciente con ultraestadificación positiva.

Descripción	Variable
Edad	45
IMC	24
Paridad	4
Ganglio centinela	2 canalículos
Ganglios no centinela	12 (negativos)
Lateralidad	Bilateral
Localización	Obturatriz
Corte congelado	negativo
Localización biopsia	Se extiende a cérvix
Tamaño	> 2 cm
ILV	Presente
Tipo histológico	Endometroide
Invasión miometrial	≥50 %
Grado histológico	G3
Necrosis tumoral	Presente
Micrometástasis	Positivo
Estadio	II IIIC1

metastásicos identificados con H & E, mientras que en aquellas pacientes con GC negativos el porcentaje de ILV fue evidenciado en el 47 % de dichas pacientes (Cuadro 7 y 8).

Se evaluó la extensión de la invasión miometrial definitiva y se comparó con el estado ganglionar demostrándose que fue mayor o igual al 50 % en la paciente identificada por ultraestadificación y en el total de las pacientes con GC metastásicos identificados con H & E, mientras que en aquellas pacientes con GC negativos el porcentaje de invasión miometrial

Cuadro 7. Resultados de ultraestadificación en los GC.

Descripción	Negativo	%	Positivo	%	n / a	%	Total
H&E	18	72	4	16	3	12	25
Micro MT	17	68	1	4	7	28	25

Cuadro 8. Frecuencia de invasión linfovascular

Pacientes	ILV presente %	ILV ausentes %
Total de pacientes evaluadas (n=25)	15 (60)	10 (40)
GC no identificados (n=3)	1 (33)	2 (67)
Micrometástasis (n=1)	1 (100)	0 (0)
GC metastásico (n=4)	4 (100)	0 (0)
GC negativo (n=17)	9 (53)	8 (47)

mayor al 50 % fue evidenciado en el 65 % de dichas pacientes.

Se clasificaron según FIGO 2010 en estadio IA 6 pacientes, Ib: 11, II: 2, IIIb: 1 y IIIc1: 5,

manteniéndose en observación 6 pacientes, refiriéndose 4 a braquiterapia, 6 a radioterapia externa y braquiterapia y 9 a quimioterapia más radioterapia (Cuadro 9).

Cuadro 9. Clasificación por estadios y tratamiento adyuvante

Descripción	Frecuencia	Porcentaje
Estadio		
IA	6	24
IB	11	44
II	2	8
IIIB	1	4
IIIC1	5	20
Tratamiento adyuvante		
Observación	6	24
BT	4	16
RT+BT	6	24
RT+QT	9	36

Se presentan las imágenes microscópicas más representativas de los cortes histológicos de los ganglios linfáticos estudiados (Figura 6, 7, 8).

DISCUSIÓN

El cáncer de endometrio es la primera neoplasia más frecuente del tracto genital femenino en países desarrollados y la segunda en nuestro país, habiendo aumentado su incidencia en el último siglo, la edad es considerada como factor pronóstico con un diagnóstico promedio de 63 años ⁽¹¹⁾ muy similar a nuestro grupo de estudio de 58,90 años; el protocolo 264 del GOG describe que la edad > de 65 se asocia con un peor pronóstico, en nuestra revisión 8 mujeres se encontraban dentro de este grupo; asimismo,

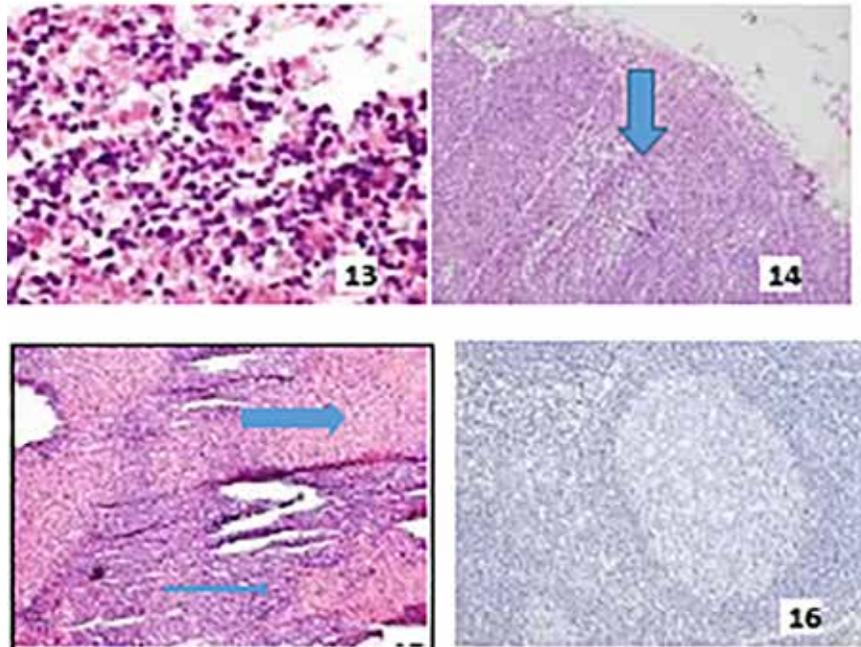


Figura 6. 13. Impronta de GC negativo para neoplasia. H&E: 10x. 14. GC iliaco externo: negativo para neoplasia. H&E: 10x. 15. Corte histológico por congelación: hiperplasia sinusoidal (flechas). H&E: 4x. 16. Inmunohistoquímica con CKAE1/AE3 negativa para metástasis.

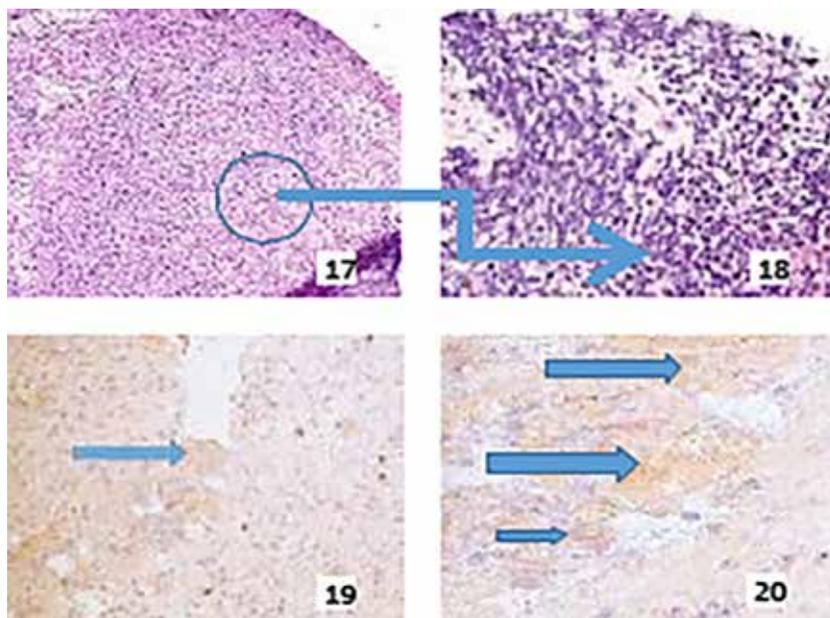


Figura 7. 17 y 18. GC negativo para neoplasia. H&E: 4x y 20x. 19 y 20. Inmunohistoquímica positiva CKAE1/AE3.

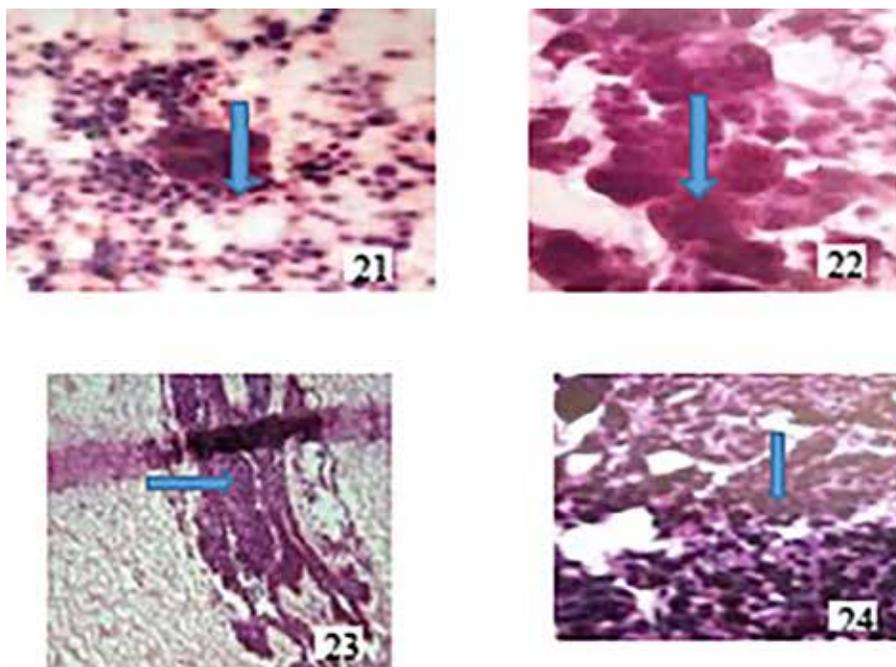


Figura 8. 21 y 22. Improntas de GC iliaco interno: positivo para neoplasia: adenocarcinoma. H&E 10x y 40x. 23 y 24. GC positivo para neoplasia en corteza: adenocarcinoma. H&E: 4x y 25x.

se ha reportado en el carcinoma de endometrio tipo I que el índice de masa corporal > de 30 se presenta en la mayoría de estas pacientes, hecho corroborado en nuestra serie con un 62 % del total de la población que cumplía con este criterio; otra de las características comunes en estas mujeres es la nuliparidad relacionada con un aumento de hasta 3 veces más de presentar esta patología, constituyendo un 20 % de nuestra población de estudio.

La linfadenectomía en esta patología sigue siendo controversial porque en la mayoría de los casos de bajo riesgo los ganglios linfáticos son negativos, sumado a las complicaciones propias de este tipo de cirugía, por lo que la detección del ganglio centinela surge como una solución a esta controversia y prontamente podría surgir como un procedimiento estándar ⁽¹²⁾. De

hecho, la evaluación ganglionar es ahora pauta en el tratamiento del cáncer de mama y del melanoma ^(13,14), así como en el cáncer vulvar ⁽¹⁵⁾. La evaluación de los GC en casos seleccionados de cáncer de cuello uterino se realiza ahora en las prácticas de oncología ginecológica en todo el mundo y surgiendo como parte de la atención de rutina ⁽¹⁶⁾. Nuestro estudio ofrece la primera experiencia en nuestro centro de la aplicación de esta técnica además de la utilización de la inyección a nivel cervical del azul patente como método único, ayudando a simplificar dicho procedimiento, adicionando la herramienta de la ultraestadificación patológica en el diagnóstico definitivo.

Una de las dificultades ha sido identificar el mejor sitio de la inyección. El melanoma, el cáncer vulvar y el cáncer cervical se prestan

para dirigir la inyección peri-tumoral mientras que en el cáncer de endometrio, la inyección tumoral directa es más difícil y solo se puede lograr mediante la histeroscopia o ecografía transvaginal. Los siguientes sitios de la inyección fueron identificados en la revisión de la literatura realizada: cérvix, miometrio (sub-seroso), peri-tumoral por histeroscopia o por ecografía transvaginal. Para simplificar, una amplia revisión de 17 trabajos los agrupan en inyecciones cervicales y corporales. De los diecisiete estudios, diez usan como único lugar de la inyección el cuello uterino, cinco utilizan un método de inyección corporal, un estudio utilizó los dos sitios de inyección en el mismo paciente, y un estudio incluyó a mujeres, ya sea con la inyección cervical o corporal⁽¹⁷⁾. Para Sawicki y col., el número total de pacientes en la categoría de inyección cervical fue mayor que el número total en la categoría de inyección corporal (1 102 frente a 300)⁽¹⁸⁾. La tasa de detección global de GC después de la inyección cervical varió de 62 % a 100 %, mientras que fue 73 % a 95 % después de la inyección corporal⁽¹⁷⁾. En nuestra serie la tasa de identificación fue de 88 %, comparable con Zénzola y col., de 71,4 % con evidencia de 1 solo ganglio centinela metastásico⁽¹⁹⁾.

Respecto al uso de azul patente sin radio coloide forma parte del protocolo actual del 2008 en el *MSKCC* justificado en base a la adición de costos, generación de molestias al paciente, y la logística del procedimiento, sin embargo, en dicho centro la ultraestadificación se realiza como parte del análisis intra-operatorio con diagnóstico del estado ganglionar por H&E e inmunohistoquímica de forma inmediata, por lo que de ser negativo solo toman biopsias de los ganglios circunscritos al GC, de no identificarse o identificarse unilateralmente realizan la linfadenectomía del lado no identificado, en vista de que el estado ganglionar ipsilateral no predice el contralateral, de reportarse positivo el GC pélvico o para aórtico se realiza la

linfadenectomía reglada infra mesentérica, igualmente no recomiendan la realización de este procedimiento en lesiones limitadas al endometrio o no visibles debido a la escasa probabilidad de afectación ganglionar en estos casos y toman muestras de ganglios sospechosos o aumentados de tamaño⁽²⁰⁾. Sin embargo, se describen índices de detección bilateral mayores con el uso del método combinado, Cormier en 2015 evalúa once estudios diferentes con tasas de detección del GC de 35 % a 100 % para la inyección cervical⁽¹⁷⁾. A pesar del uso de técnica combinada la tasa de identificación bilateral para Zénzola en el 2009 fue de 0 % y en nuestra serie solo con el uso del azul patente presenta un 44 % de detección bilateral⁽¹⁹⁾.

Una de las polémicas más importantes en el tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio es la extensión de la linfadenectomía⁽²¹⁾. Se considera que la diseminación linfática en el cáncer endometrial ocurre primero en los ganglios linfáticos pélvicos y en segundo lugar en las regiones para aórtica⁽²²⁾. De hecho, una gran parte de los vasos linfáticos uterinos drenan a través de los tejidos del cuello uterino, sin embargo, el drenaje linfático también puede ocurrir a través del ligamento infundíbulo-pélvico o a través de los vasos linfáticos pre-sacros directamente a la bifurcación aórtica; y se considera que esto se encuentra influenciado por el sitio de inyección, la tasa de detección del GC aórtico según la revisión de Cormier, fue del 39 % (140 de 358 pacientes) después de la inyección corpórea, 2 % (24 de 966 pacientes) después de la inyección cervical habitual, y el 17 % (22 de 131 pacientes) después de la inyección cervical profunda⁽¹⁷⁾. Niikura y col., describen que los GC aórticos se encuentran en 0 % de sus pacientes después de la inyección de cuello de útero en comparación con el 56 % después de la inyección corporal⁽²³⁾. Nuestra experiencia fue de 4 % identificándose el ganglio centinela pre aórtico en 1 paciente, en el protocolo GOG 33,

la incidencia de metástasis pre aórtica aislada fue sólo del 2 %⁽²²⁾. Esto llevó a la práctica común de solamente realizar disecciones de ganglios para-aórticos en el grado 3 de la enfermedad o en pacientes con histología de células serosas papilares o claras⁽³⁾. Datos más recientes de la Clínica Mayo encuentran que en pacientes de alto riesgo que son diagnosticadas con metástasis en los ganglios linfáticos, el 16 % tenían metástasis para aórticas aisladas⁽¹⁶⁾. Actualmente nuevos esquemas de inyección intra-cervical propuestos sugieren que la infiltración del colorante a 3 cm de profundidad aumentaría la tasa de detección de metástasis para aórticas reportándose valores de 16,3 %⁽²⁴⁾. El verde de indocianida (ICG), utilizando fluorescencia de infrarrojo, ha surgido recientemente como una excelente opción para el mapeo con tasas de identificación de 82 % que aumentan incluso si la inyección se realiza asistida robóticamente⁽²⁵⁾.

Las técnicas de procesamiento de los GC por ultraestadificación varían entre las instituciones, por ejemplo, las secciones pueden ser longitudinales o transversales, y puede haber un número fijo de secciones por ganglio o pueden ser procesados con intervalos de nivel variable. Una gran proporción de las metástasis nodales fueron detectadas a través del ganglio centinela (rango 10 % a 60 %). Naaman y col., informaron sobre el estudio más grande (508 pacientes) con la identificación de 23/64 (36 %) de los pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos, siendo diagnosticado por ultraestadificación, en el 4,5 % de los casos⁽²⁶⁾. De los 990 pacientes en una revisión para la que se reportaron resultados de ultraestadificación, 56 tenían metástasis ganglionar exclusivamente basadas en dicha técnica⁽¹⁷⁾ en nuestra serie la ultraestadificación demostró una sensibilidad de 80 %, con un valor predictivo negativo de 94,44 %, mostrando un aumento en la tasa de identificación de GC metastásicos en 4,54 %.

RECOMENDACIONES

Basado en los resultados obtenidos, se puede concluir que el corte congelado de la pieza uterina para la determinación de la invasión miometrial constituye una herramienta fiable para tomar una conducta intra-operatoria, como la omisión de la linfadenectomía si es reportado con una infiltración menor al 50 % y se asocia a un tamaño tumoral menor a 2 cm con biopsia preoperatoria que reporte un grado histológico 1, en pacientes que no se haya realizado GC. La presencia de invasión linfovascular se debe tomar en cuenta como uno de los factores predictores de riesgo más importante, porque se encuentra presente en la totalidad de las pacientes con afectación ganglionar estudiadas en nuestro centro.

La justificación de la linfadenectomía aunque controversial permite una adecuada estadificación y posterior referencia a tratamiento adyuvante, en nuestro caso 5 de las pacientes clasificadas clínicamente como estadio I fueron catalogadas como un estadio mayor (4 por H&E y 1 por IHQ) y 19 de 25 pacientes ameritaron tratamiento adicional en su posoperatorio. La realización de GC en histologías desfavorables es factible porque dicha enfermedad se presenta igualmente en estadios tempranos por lo que al demostrarse la efectividad de esta técnica podría evitar cirugías extendidas con aumento de la morbilidad en las mismas.

La ultraestadificación se realiza en un esfuerzo de proporcionar una evaluación más exhaustiva del estado ganglionar y aunque su importancia es aún controversial, al demostrar en estudios como el nuestro una sensibilidad de 80 %, con un valor predictivo negativo de 94,44 %, aumento en la tasa de identificación de ganglios centinelas metastásicos de hasta 4,54 % en nuestra revisión y al asociarse en pacientes con factores de riesgo como la invasión miometrial, la invasión linfovascular e histología de alto grado permite concluir que su presencia podría estar asociada con un peor pronóstico y un alto índice de recaída.

En consecuencia, el carcinoma de endometrio sigue siendo una de las causas más importantes de morbi-mortalidad en las mujeres por cáncer ginecológico, por lo que el diagnóstico preciso y una adecuada estadificación quirúrgica, con el uso de pruebas sencillas como la determinación del ganglio centinela con inyección cervical de azul patente asociado a la evaluación de la presencia o ausencia de micro-metástasis con inmunohistoquímica para definir el estado ganglionar que puede permitir evaluar el pronóstico y tratamiento adicional adecuado de necesitarlo, sin embargo, se requieren estudios multicéntricos para continuar aportando datos que permitan probar la validez de esta técnica, además de establecer su valor en la sobrevida global y libre de enfermedad de estas mujeres.

Las recomendaciones se basan en el establecimiento de algoritmos quirúrgicos específicos que permitan validar esta técnica al generar resultados homogéneos, con la finalidad de evitar que la paciente presente complicaciones por cirugías extensas innecesarias, o recaídas pélvicas, para aórticas o a distancia por tratamiento insuficiente. Por tal motivo, se recomienda crear protocolos interinstitucionales en pacientes con diagnóstico de carcinoma endometrial susceptibles de tratamiento quirúrgico, con características similares de identificación del ganglio centinela, tanto en la localización de la inyección de colorante, tipo de colorante, técnica quirúrgica, evaluación histopatológica del ganglio centinela en el corte congelado y posterior procesamiento mediante técnicas de inmunohistoquímica. Y promover el adiestramiento del personal médico quirúrgico en la aplicación del procedimiento del ganglio centinela y linfadenectomía pélvica y para aórtica en los centros de referencia oncológica para aumentar la sensibilidad y especificidad de esta estrategia diagnóstica. Además de reconocer la necesidad de un patólogo entrenado en la evaluación tanto de la pieza uterina, como de los

ganglios centinela y no centinela que conozca y aplique protocolos actualizados tales como el del *MSKCC* y técnicas como la amplificación de ácido nucleico de un solo paso (OSNA) como parte fundamental para la evolución y éxito de este procedimiento y fomentar la investigación en el tratamiento de esta enfermedad, haciendo énfasis en el uso de técnicas de inyección de colorante azul patente como método único, la utilización de SPET-CT como mecanismo auxiliar, y el verde de indocianida actualmente no disponible en el país que son herramientas reconocidas que proporcionan un aumento importante en la sensibilidad y especificidad de esta técnica. Por último, realizar estudios prospectivos con mayor cantidad de pacientes que permitan establecer pautas diagnósticas y terapéuticas en esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:5-29.
2. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de Mortalidad 2011. Disponible en: URL: www.mpps.gob.ve. (Consulta: octubre, 2015)
3. Hacker NF. Uterine cancer. En: Berek JS, Hacker NF, editores. *Berek and Hacker's Gynecologic Oncology.* 6ª edición. Nueva York: Williams & Wilkins; 2015.p.285-326.
4. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95 (Suppl 1):S105-143.
5. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, Amos C, Parmar MK. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): A randomized study. *Lancet.* 2009;373:125-136.
6. Panici PB, Basile S, Maneschi F, Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: Randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1707-1716.

7. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr H. Observations on a "sentinel node" in the parotid. *Cancer*. 1960;13:77-78.
8. Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977;39:456-466.
9. Delpéch Y, Cortez A, Coutant C, Callard P, Uzan S, Darai E, et al. The sentinel node concept in endometrial cancer: Histopathologic validation by serial section and immunohistochemistry. *Ann Oncol*. 2007;18:1799-1803.
10. Moreno A. *Epidemiología clínica*. 3ª edición. México: Mc Graw Hill; 2013.
11. Sorosky JI. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2008;111:436-447.
12. Kitchener HC. Sentinel-node biopsy in endometrial cancer: A win-win scenario? *Lancet Oncol*. 2011;12(5):413-414.
13. Lyman GH, Giuliano AE, Somerfield MR, Benson III AB, Bodurka DC, Burstein HC, et al. American Society of Clinical Oncology guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(30):7703-7720.
14. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2006;355(13):1307-1317.
15. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(6):884-889.
16. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: A paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol*. 2008;109:11-18.
17. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for the early stage melanoma. *Arch Surg*. 1992;127:392-399.
18. Sawicki S, Kobierski J, Lapinska-Szumczyk S, Lass P, Cytawa W, Bianek-Bodzak A, et al. Comparison of SPECT-CT results and intraoperative detection of sentinel lymph nodes in endometrial cancer. *Nucl Med Commun*. 2013;34(6):590-596.
19. Zénzola V, González C, Sánchez-Lander J, Contreras I, Medina F, Castillo J, et al. Uso del ganglio centinela con azul patente y radiofármaco en cáncer de endometrio. *Rev Venez Oncol*. 2009;21(1):3-10.
20. Kett K. Direct mammolymphography. *Langenbecks Arch Chir*. 1970;327:514-515.
21. Fotopoulou C, Kraetschell R, Dowdy S, Fujiwara K, Yaegashi N, Larusso D, et al. Surgical and systemic management of endometrial cancer: An international survey. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(4):897-905.
22. Baekelandt MM, Castiglione M, ESMO Guidelines Working Group. Endometrial carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20(Suppl 4):29Y31
23. Niikura H, Kaiho-Sakuma M, Tokunaga H, Toyoshima M, Utsunomiya H, Nagase S, et al. Tracer injection sites and combinations for sentinel lymph node detection in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;131(2):299-303.
24. How J, Lau S, Press J, Ferenczy A, Pelmus M, Stern J, et al. Accuracy of sentinel lymph node detection following intra-operative cervical injection for endometrial cancer: A prospective study. *Gynecol Oncol*. 2012;127(2):332-337.
25. Rossi EC, Jackson A, Ivanova A, Boggess JF. Detection of sentinel nodes for endometrial cancer with robotic assisted fluorescence imaging: Cervical versus hysteroscopic injection. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(9):1704-1711.
26. Naaman Y, Pinkas L, Roitman S, Ikher S, Oustinov N, Vaisbuch E, et al. The added value of SPECT/CT in sentinel lymph nodes mapping for endometrial carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(2):450-455.

SARCOMA DE EWING: EXPERIENCIA EN 25 PACIENTES TRATADOS DE MANERA MULTIDISCIPLINARIA

FRANCIS RUÍZ, ARLENYS RAMÍREZ, LAURA AGUIRRE, NELSON URDANETA, ANDRÉS VERA, LAURA RUAN, DORIS BARBOZA, SARA OTT

UNIDAD HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA. CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD, SERVICIO DE RADIOTERAPIA LA TRINIDAD. CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD, UNIDAD DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA GURVE, INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA. FÍSICA MÉDICA C.A. CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: Presentar la experiencia en 25 pacientes menores de 18 años con diagnóstico de sarcoma de Ewing quienes recibieron tratamiento multidisciplinario. **MÉTODO:** Revisión retrospectiva de 25 pacientes tratados con cirugía, quimioterapia y radioterapia en período 2000-2015. 25 pacientes recibieron quimioterapia. 24 recibieron radioterapia. 1 con lesión localizada fue resecado completamente y solo recibió quimioterapia. El esquema de quimioterapia más usado fue: vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida con ifosfamida, etopósido. Recibieron RTC3D 14, RT2D 6, RTIM 4. La dosis empleada fue: 4 140 cGy en enfermedad microscópica y 5 040 cGy en enfermedad macroscópica. **RESULTADOS:** De 25 pacientes: 18 tuvieron enfermedad localizada (68,1 %): 8 óseo, 7 extraóseo, 3 tumor de Askin. 9 VSE, 2 VCE, 6 MCE, 1 MSE. 7 con enfermedad metastásica, todos de localización ósea, sólo 1 VCE. La SG a los 5 años 36,8 % y SLE 34,4 %. La SG a 5 y 10 años para enfermedad localizada 75,6 % y 50,4 % y SLE a 5 años 48,7 %. La SG en enfermedad metastásica a 2 años 28,6 % y SLE 14,3 %. 1 paciente con tumor localizado falleció por LMA después de quimioterapia sin SE, 1 presentó condrosarcoma, 15 años posterior a tratamiento con quimioterapia, radioterapia y 1 presentó escoliosis severa. **CONCLUSIONES:** El tratamiento con cirugía, quimioterapia y radioterapia representa el estándar de tratamiento para pacientes con diagnóstico de sarcoma de Ewing. Los resultados de la presente serie se comparan con los reportados por otros investigadores.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, sarcoma, tratamiento, radioterapia, quimioterapia, cirugía, sobrevida.

SUMMARY

OBJECTIVE: Report the experience in 25 patients less than 18 years with diagnosis Ewing sarcoma who received multidisciplinary treatment. **METHOD:** Retrospective review of 25 patients treated with surgery, chemotherapy, radiotherapy in 2000-2015. 25 patients received chemotherapy. 24 received radiotherapy. 1 with localized tumor had wide local resection only received chemotherapy. Chemotherapy regimen most frequently employed was vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, and ifosfamide, etoposide. Radiotherapy was given using 3DCRT in 14, 2DRT in 6, and IMRT 4. The dose employed was 4 140 cGy in microscopic disease and 5 040 cGy in macroscopic disease. **RESULTS:** 25 patients, 18 had localized disease (68.1 %): osseous 8, extra-osseous 7 and Askin tumor 3, of these, 9 are alive without tumor, 2 alive with lesion, 6 dead with sarcoma, 1 dead without tumor. 7/25 had metastatic disease, all located in osseous sites, only one is alive without lesion. The 5 years OS was 36.8 % and EFS 34.4 %. The 5-10 years OS was 75.6 % and 50.4 % for localized disease, the 5 years EFS 48.7 %. For metastatic disease the 2 years OS was 28.6 % and EFS 14.3 %. One patient with ES died with AML after chemotherapy without ES, one patient developed chondrosarcoma fifteen years after radiotherapy and chemotherapy, and one patient scoliosis. **CONCLUSIONS:** Surgery, chemotherapy and radiotherapy represent the treatment standard in ES. The results reported in the present series are compared with the results of other international institutions.

KEY WORDS: Cancer, sarcoma, treatment, radiation therapy, chemotherapy, surgery, survival.

Recibido: 15/01/2018 Revisado: 22/02/2018
 Aceptado para publicación: 03/03/2018

Correspondencia: Dra. Francis Ruiz N. Instituto Médico La Floresta. Caracas, Venezuela. Tel:0212- 9421669 04143174590. E-mail: fruiz2602@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

El sarcoma de Ewing (SE), es el tumor primario del hueso más común después del osteosarcoma, representando alrededor del 3 % de las neoplasias malignas pediátricas. Aproximadamente, 40 % de los casos ocurren durante la pubertad, 30 % antes de los 10 años y 5 % después de los 20 años. Existe una discreta preponderancia de la enfermedad en varones. El SE no ha sido asociado de manera consistente con síndromes genéticos familiares o congénitos ⁽¹⁾.

El sarcoma de Ewing fue descrito por James Ewing en 1921 famoso patólogo del Centro de Cáncer *Memorial Sloan-Kettering* en Nueva York, como tumor indiferenciado que involucra la diáfisis de huesos largos, tumor de origen óseo compuesto de capas de células pequeñas redondas muy sensibles a la irradiación. James Ewing, en su momento, opinó, en forma errónea, que el tumor era de origen endotelial. Aunque aún existe controversia en cuanto al origen de este tumor, el consenso actual es que este tumor se origina de los progenitores de la cresta neural, formando parte del espectro de los tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET) que pueden ocurrir en tejidos blandos y en el sistema nervioso central. Hoy en día se reconoce que el SE forma parte de un espectro de neoplasias conocidos como familia de tumores de SE (FSE), el cual incluye tumores de células pequeñas de la pared costal (tumor de Askin) y el SE atípico ⁽²⁻⁴⁾.

En la mayoría de los SE han descrito una translocación cromosómica característica 11:22 al igual que en los otros PNET. Aproximadamente 5 % al 10 % de los casos tienen translocaciones alternas entre los cromosomas 21 y 22. La translocación 11:22 yuxtapone al gen EWS con el gen FLI, el cual es un miembro de la familia de los factores de transcripción ETS. La translocación 21:22 produce una proteína de

fusión similar que combina el gen EWS con el factor de transcripción ERG, el cual es también un miembro de la familia ETS. El oncogén producto de la yuxtaposición EWS/FLI actúa como un factor de transcripción que puede producir transformación maligna en algunas líneas celulares. Es necesario conocer con mayor precisión los mecanismos de regulación de las diferentes vías de transmisión de la señal en los SE, un posible blanco terapéutico del oncogén EWS/FLI es el factor del crecimiento PDGF-C ^(5,6).

Los factores pronósticos del SE incluyen: sitio del tumor primario, volumen de la enfermedad, extensión a tejidos blandos, y lo más importante la presencia de metástasis ⁽⁷⁾. La clasificación por estadios ha sido rudimentaria, con división en dos grupos: enfermedad localizada y metastásica. Dentro del grupo de pacientes con enfermedad localizada, los primarios localizados en las porciones distales de las extremidades, tienden a evolucionar más satisfactoriamente que los tumores centrales. Asimismo, el volumen de la enfermedad y la extensión extra ósea se asocian con un pronóstico más desfavorable.

El tratamiento locorregional con cirugía o radioterapia solo rara vez es curativo. Históricamente la sobrevida a los 5 años estaba en el orden del 10 % antes de la introducción del tratamiento sistémico efectivo. El desarrollo de la quimioterapia múltiple en conjunto con el tratamiento local para el tumor primario ha sido una historia exitosa en oncología, y ha permitido mejorar de manera significativa las cifras de sobrevida tanto en enfermedad localizada como en casos con metástasis a distancia.

El objetivo del presente trabajo es presentar nuestra experiencia en el manejo multidisciplinario del SE en pacientes menores de 18 años durante un período de quince años.

MÉTODO

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes menores de 18 años con SE tratados en U.R.O.G y el S.R.L.T durante los años 2000 hasta el 2015. Los datos obtenidos de las historias clínicas fueron registrados en una hoja de cálculo en *Microsoft Office Excel*[®]. Para el seguimiento en casos necesarios se obtuvo la información contactando los pacientes y/o al médico referente por vía telefónica. Se obtuvo una estadística descriptiva de la población en cuanto a datos demográficos, presentación clínica, estudios diagnósticos, tratamiento, complicaciones, cifras de sobrevida y control local por el método actuarial Kaplan Meier⁽⁸⁾.

Se incluyeron un total de 25 pacientes, la edad promedio fue de 10,8 años con un rango de edades de 1 a 18 años. De un total de 25 pacientes; 15 (68,1 %) pacientes fueron del sexo femenino y 10 (45,4 %) pacientes del sexo masculino.

Los SE se clasifican en enfermedad localizada o enfermedad metastásica asimismo, pueden presentarse a nivel óseo y extraóseo⁽¹⁾. De los 25 pacientes incluidos en el estudio 3 (12 %) corresponden a tumor de Askin todos presentaban enfermedad localizada. De los 22 pacientes restantes 15 (68,1 %) pacientes presentaban enfermedad localizada y 7 (31,8 %) pacientes enfermedad metastásica (Cuadro 1).

Cuadro 1. Distribución de acuerdo a localización y extensión

Extensión	Óseo	Extraóseo	Tumor de Askin	Total
Localizado	8	7	3	18
Metastásico	7	-	-	7
Total	15	7	3	25

En cuanto, a la localización anatómica se pudo observar que 8 (32 %) de los pacientes el sitio primario fue a nivel de extremidades inferiores, 5 (20 %) pacientes de localización en pelvis y otros en columna, cabeza y cuello, tronco y extremidades superiores (Cuadro 2).

Cuadro 2. Distribución de acuerdo a la localización anatómica

Localización anatómica	N (%)
Extremidad inferior	8 (32)
Pelvis	5 (20)
Columna	3 (12)
Tórax	3 (12)
Cabeza y cuello	2 (8)
Extremidad superior	1 (4)
Escápula	1 (4)
Total	25 (100)

La quimioterapia se administró en 25 pacientes con SE, el esquema de quimioterapia más frecuente fue vincristina, adriamicina, ciclofosfamida (VAC) alterno con ifosfamida, etopósido en 22 pacientes con enfermedad localizada y metastásica, un paciente con enfermedad ósea metastásica recibió como segunda línea de tratamiento temozolamida e irinotecan.

La radioterapia fue administrada en 24 pacientes, la paciente restante presentó un tumor a nivel del peroné enfermedad localizada, fue tratada con quimioterapia y resección completa de la lesión. El tratamiento radiante fue administrado mediante diferentes técnicas, con un acelerador lineal (AL) de energía dual empleando fotones de 6 y 18 MV siendo la más frecuente radioterapia conformada 3D en 14 pacientes (Figura 1 y 2), en 4 al principio del estudio se utilizaron técnicas convencionales 2D

mediante un AL de 4 MV, en los últimos años del estudio 6 pacientes fueron tratados con técnicas

de intensidad modulada y terapia modulada con arcos volumétricos.

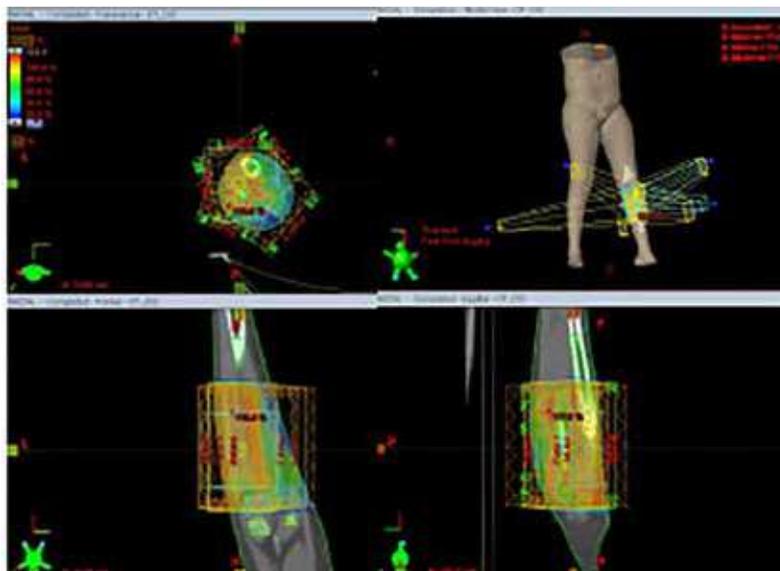


Figura 1. Paciente masculino de 11 años con SE extraóseo en región tibial izquierda enfermedad localizada. Se realizó biopsia incisional. QT: vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida con ifosfamida, etopósido. Luego RTIM a la semana 12, dosis 5 580 cGy, paciente actualmente VSE a los 52 meses. Plan de tratamiento en proyecciones axial, coronal y sagital, donde se aprecia la distribución porcentual de la dosis representada por diversas tonalidades de colores, cuyos valores pueden observarse en la columna de la izquierda. Posterior continuó con QT hasta cumplir 48 semanas.

La dosis de RT utilizada, por lo general, se basó en las recomendaciones del intergrupo de estudio del SE (*IESSW*). En las lesiones de huesos largos se irradia la lesión con un margen inicial de 5 cm hasta una dosis de 3 960 a 4 500 cGy, y luego reducción del campo al tumor con un margen de 2 cm hasta una dosis total de 5 580 cGy para enfermedad macroscópica, y 5 040 cGy para enfermedad microscópica. En las lesiones vertebrales no se debe exceder a 4 500 cGy debido a la tolerancia de la médula espinal. En los pacientes con enfermedad localizada las dosis oscilaron de 4 500 cGy a 5 680 cGy con fracciones de 180 cGy diarios. En los tres

pacientes con tumor de Askin la dosis osciló de 4 600 cGy a 5 400 cGy con fracciones de 180- 200 cGy. En los pacientes con enfermedad metastásica las dosis variaron de 2 280 cGy a 6 140 cGy con fraccionamiento diario de 180 cGy, el paciente que recibió la dosis más alta presentaba un tumor gigante del húmero, por lo cual se administró una dosis mayor de forma concurrente con quimioterapia.

El tiempo de seguimiento promedio fue de 42,5 meses con una mediana de 24,3 meses y un rango que osciló entre 1,1 a 180,9 meses; del total de 24 pacientes solo 3 se perdieron del control en diferentes períodos de tiempo.

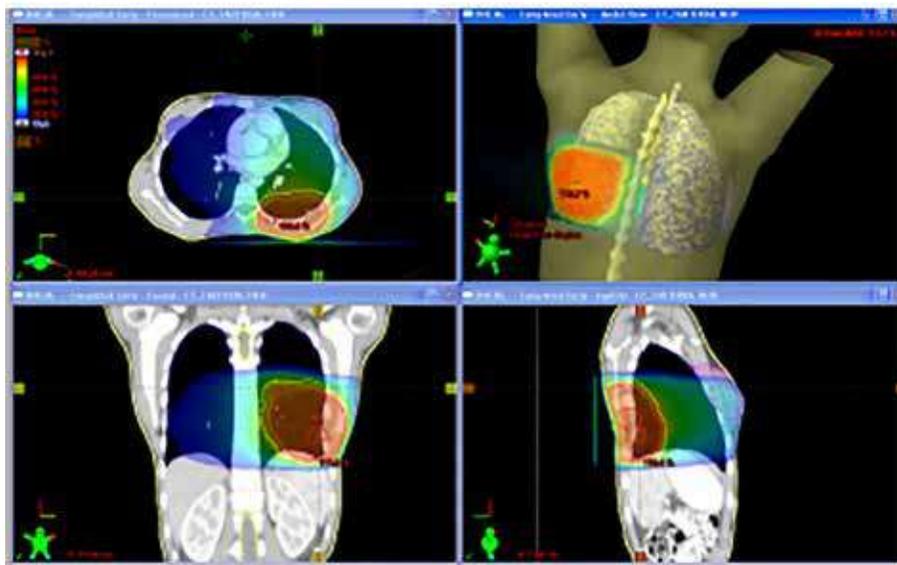


Figura 2. Paciente femenina de 11 años de edad con tumor de Askin en 8° arco costal izquierdo. Se realizó resección de 8° arco costal y resección de lóbulo inferior de pulmón izquierdo. Recibió quimioterapia con vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida alterno con ifosfamida, etopósido, luego en la semana 12 recibió RTC3D dosis 5 040 cGy y posteriormente QT hasta cumplir 48 semanas de tratamiento. Paciente actualmente VSE a los 38 meses. Plan de tratamiento en proyecciones axial, coronal y sagital, donde se aprecia la distribución porcentual de la dosis representada por diversas tonalidades de colores, cuyos valores pueden observarse en la columna de la izquierda.

RESULTADOS

Al analizar el total de los 25 pacientes con SE, los mismos se clasificaron en dos grupos SE localizado y SE metastásico, se encontró que 15 (61,5 %) presentaban enfermedad localizada de los cuales 7 fueron óseos y 8 extraóseos, existió una predominancia en las extremidades inferiores con 7 pacientes, paravertebrales y pelvis 3 pacientes cada uno, 2 a nivel de cabeza y cuello y 1 a nivel de tronco. Los 15 pacientes recibieron quimioterapia, siendo el esquema más utilizado en 10 pacientes el vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida (VAC) alterno con ifosfamida, etopósido. La RT fue administrada en 14 de los 15 pacientes, el paciente que no recibió RT

presentaba un SE a nivel de peroné se administró quimioterapia y posterior resección completa de la lesión.

Al momento del estudio de los 15 pacientes SE localizado 8 (53,3 %) se encuentran vivos sin evidencia de enfermedad (VSE), y 5 (33,3 %) fallecieron a consecuencia de la enfermedad (MCE), 2 con recurrencias locorregional y MT a distancia y los 3 restantes no se pudo obtener información sobre el sitio de la recaída. Un paciente con tumor localizado en peroné tratado con quimioterapia y cirugía falleció 21 meses después del inicio del tratamiento a causa de una leucemia mieloide aguda sin evidencia de enfermedad de SE, y un paciente con SE paravertebral localizado se encuentra vivo con

enfermedad, presentó recaída local regional a los 14 meses de culminar la radioterapia.

Se registraron 3 pacientes con tumor de Askin, 2 de los pacientes se encuentran VSE a los 34 y 180 meses del tratamiento, y 1 paciente falleció a los 9 meses de finalizar tratamiento por desarrollar MT a nivel ósea.

En cuanto a los SE metastásicos se registraron 7 (26,9 %) pacientes todos de origen óseo, la localización anatómica predominante en estos pacientes fue en pelvis con 4 casos, 2 en extremidades inferiores y 1 en extremidad superior. Solo 1 de los 7 pacientes se encuentra vivo con enfermedad (VCE) con un seguimiento de 27 meses, los 6 pacientes restantes fallecieron a causa de la enfermedad en un período de tiempo de 9 a 35 meses.

Las cifras de sobrevida global (SG) actuariales de los 25 pacientes a los 5 años fue de 36,8 % con una desviación estándar (DE) 9,5 %; por otra parte, las cifras de sobrevida libre de enfermedad (SLE) a los 5 años fue de 34,4 % con una DE: 9,5 % (Figura 3).

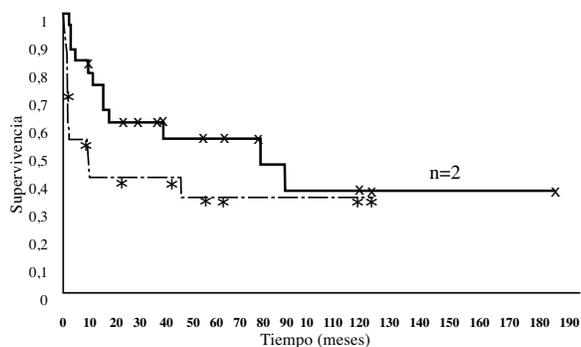


Figura 3. Sobrevida global y libre de enfermedad pacientes pediátricos con SE.

La SG en los 18 pacientes con SE localizados fue de 75,6 % y 50,4 % a los 5 y 10 años respectivamente, con una media de tiempo de supervivencia de $(112,3 \pm 21,2)$ meses IC:95 % $(70,8:153,8)$. De los 7 pacientes con SE metastásicos la SG a los 2 años fue de 28,6 %, con una media de tiempo de supervivencia de $(17,4 \pm 5,3)$ meses IC:95 % $(7,0:28,0)$ (Figura 4).

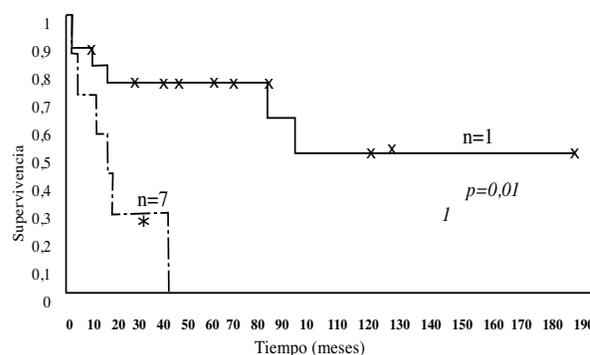


Figura 4. Sobrevida global pacientes pediátricos con SE localizados vs., metastásicos.

La SLE a los 5 años para los pacientes con SE localizados fue de 48,7 %, con una media de tiempo libre de enfermedad de $(61,8 \pm 13,5)$ meses IC:95 % $(34,8 : 87,6)$. Para los SE metastásica la SLE a los 2 meses fue de 14,3 %, con una media de tiempo libre de enfermedad de $(2,5 \pm 1,4)$ meses IC: 95% $(0 : 5,1)$ (Figura 5).

Las complicaciones observadas se presentan en el Cuadro 3. La toxicidad hematológica aguda, incluyó leucopenia en 9 pacientes solo uno de ellos grado IV, anemia en seis pacientes y trombocitopenia grado II en 1 paciente. La dermatitis fue frecuente en 15 pacientes, pero solo tres de ellos fue grado III. Las complicaciones gastrointestinales, usualmente

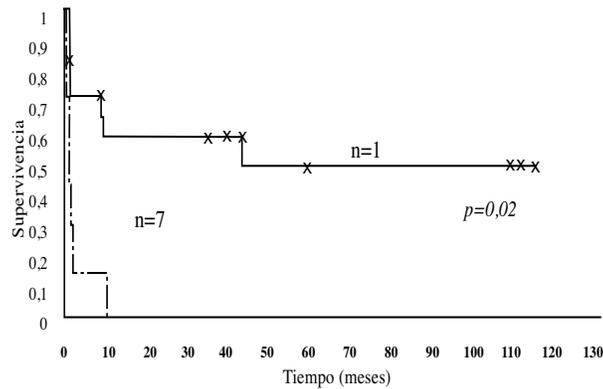


Figura 5. Sobrevida libre de enfermedad pacientes pediátricos con SE localizados vs., metastásicos.

Cuadro 3. Complicaciones agudas durante el tratamiento

	Leucopenia	Anemia	Trombocitopenia	Piel	Gastrointestinal	Mucosas
I	2	3	-	1	2	1
II	3	2	1	11	2	-
III	3	1	-	3	-	-
IV	1	-	-	-	-	-
Datos insuficientes	15	18	13	7	18	22
NO			10	2	2	1

náuseas y vómitos fueron moderadas, solo en cuatro pacientes, y en dos de ellos fue grado II. La toxicidad a nivel de mucosas se registró en solo un paciente y fue grado I, en ésta serie solo dos pacientes presentaron tumores en cabeza y cuello. Las complicaciones crónicas fueron poco frecuentes y se registraron en dos pacientes que presentaron fibrosis moderada de piel y tejido subcutáneo. 1 paciente con SE paravertebral localizado, presentó escoliosis severa que ha ameritado sucesivas cirugías ortopédicas. Otras complicaciones incluyeron azoospermia en un paciente secundario a quimioterapia. Dos pacientes desarrollaron neoplasias secundarias, un paciente con tumor de Askin desarrolló un

condrosarcoma en la pared costal del campo de RT 15 años después del tratamiento con quimioterapia y RT, el cual fue tratado con cirugía y RT estando en la actualidad vivo sin enfermedad; el otro paciente presentó un tumor en peroné tratada con quimioterapia y cirugía desarrolló leucemia mieloide aguda muriendo por esta causa sin evidencia de recidiva del SE.

DISCUSIÓN

Los progresos obtenidos en el tratamiento del SE, se deben fundamentalmente, a los trabajos cooperativos de grupos interdisciplinarios a

nivel internacional en EE.UU y Europa. En la actualidad las cifras de supervivencia global a los 5 años en enfermedad localizada oscilan de 65 % a 75 % y en pacientes con metástasis menos del 30 %, excepto en pacientes con metástasis pulmonares aisladas en los cuales es alrededor de 50 %⁽⁹⁾.

Los factores pronósticos del SE incluyen: sitio del tumor primario, volumen de la enfermedad, extensión a tejidos blandos y la presencia de metástasis⁽⁷⁾. Dentro del grupo de pacientes con enfermedad localizada, los tumores de las porciones distales de las extremidades, tienen una evaluación más satisfactoria que los tumores centrales. Asimismo, el volumen de la enfermedad y la afectación extraósea se asocian a un pronóstico más desfavorable⁽⁷⁾.

Los tumores de la FSE deben ser considerados como una enfermedad sistémica desde el comienzo, aunque menos del 25 % de los pacientes tienen metástasis aparentes en el momento del diagnóstico inicial, el 80 % a 90 % de los casos van a desarrollar metástasis después de tratamiento local solamente, lo que hace pensar que la gran mayoría presentan enfermedad subclínica metastásica no aparente. Esto está en correlación con el hecho de que la reacción en cadena de la polimerasa de la transcriptasa reversa (RT-PCR) puede detectar enfermedad metastásica en casos de SE con enfermedad aparentemente localizada clínicamente⁽¹⁾.

El desarrollo de la quimioterapia (QT) en el SE ha sido continuo. Inicialmente se emplearon regímenes de 3 o 4 drogas vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida (VAC) y vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida y actinomicina D (VDCA o VACA) observándose mejores resultados con el último esquema señalado⁽¹⁰⁾. Luego se demostró que la actinomicina D podía ser omitida sin comprometer los resultados a largo plazo^(11,12). Más recientemente se incluyó en el régimen de vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida (VDC) ciclos alternos de

ifosfamida, etopósido (IE) observándose mejoría en la supervivencia libre de recaídas de 5 años en pacientes con enfermedad localizada, al incluir estas dos drogas⁽¹³⁾. Por tanto, en la actualidad el régimen estándar de quimioterapia incluye estos 5 agentes: vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida con ifosfamida, etopósido (VDC/IE)⁽¹³⁾. Por lo general, se administran en enfermedad localizada 4-6 ciclos de este esquema de QT antes del tratamiento local, y si hay respuesta adecuada se continúa con QT adicional después de la cirugía y o la RT. La respuesta inicial al tratamiento sistémico tiene importancia en el pronóstico. Se han empleado igualmente regímenes de QT más intensivos especialmente en pacientes con enfermedad avanzada o recaídas, los resultados de estos estudios son controversiales y el papel de estos esquemas intensivos aún no está establecido^(9,14).

El tratamiento local del SE, se puede realizar con cirugía, RT o ambas modalidades. Por lo general, se prefiere el tratamiento quirúrgico para evitar las secuelas tardías de la RT, siempre que éste no implique un compromiso funcional significativo. En huesos que pueden ser sacrificados, como el peroné, costillas y lesiones pequeñas de las manos y pies, es preferible la cirugía. Se ha empleado el papel de la resección quirúrgica con la utilización de técnicas que emplean injertos alogénicos de hueso o la colocación de prótesis articulares, las cuales pueden producir resultados funcionales favorables y facilitar la resección completa. En otras localizaciones donde no es posible la resección quirúrgica, o en lesiones extensas, la RT es el método de elección⁽¹⁾.

El SE, es un tumor radiosensible que puede ser controlado con dosis moderadas de RT. Luego de la QT inicial, en la semana 12 usualmente se administra el tratamiento local. La RT en enfermedad localizada puede ser utilizada como tratamiento local único, o en combinación con la cirugía, como tratamiento preoperatorio o

posoperatorio, en tumores voluminosos en ciertas localizaciones como la pelvis, donde el tratamiento combinado puede permitir la realización de un procedimiento quirúrgico más limitado, mejorar el control local y obtener mejores resultados funcionales. Asimismo, la RT se emplea en pacientes con metástasis, en conjunto con la QT, lográndose una mejoría en la sobrevida libre de progresión y alivio de síntomas como el dolor ⁽¹⁵⁾. Los campos de tratamiento deben incluir el volúmen original del tumor con margen de 1,5 cm a 2 cm. La resonancia magnética es el método preferido para delinear la extensión del tumor antes de quimioterapia. En algunos casos puede ser preferible utilizar el volumen pos-quimioterapia para la planificación del tratamiento radiante.

La dosis prescrita típicamente es 5 580 cGy en 31 fracciones. Las lesiones localizadas en las vértebras deben tratarse con dosis de 4 500 cGy para respetar la tolerancia de la médula espinal. En caso de radioterapia posoperatoria después de la resección quirúrgica, las dosis oscilan entre 4 500 a 5 040 cGy, con campos que abarquen el lecho del tumor primario. La quimioterapia con ifosfamida y etopósido debe continuarse durante la radioterapia, evitando la utilización concurrente de doxorubicina. En pacientes con enfermedad metastásica, es razonable considerar tratamiento radiante para las lesiones secundarias cuando sea posible. Convencionalmente, la radioterapia en estos casos debe utilizarse tardíamente en el transcurso del tratamiento sistémico de acuerdo a la respuesta. En caso de metástasis pulmonares la RT es de utilidad y mejora la sobrevida libre de recaídas ⁽¹⁶⁻²²⁾. Las metástasis pulmonares a menudo se tratan con campos que abarquen ambos pulmones con dosis de 1 200 a 1 400 cGy, aunque existen ciertas controversias en este sentido. En presencia de enfermedad macroscópica pulmonar, se debe administrar una dosis adicional con campos reducidos hasta 4 500 cGy. En el caso de tumores

de Askin, en los cuales se puede producir invasión de la pleura parietal y derrame pleural maligno, el empleo de radioterapia a dosis baja a todo el hemitórax, 1 200 a 1 400 cGy, produce una mejoría en la sobrevida libre de enfermedad reduciendo el riesgo de metástasis pulmonares subsecuentes ⁽²³⁾. En la actualidad, se recomienda el empleo de radioterapia conformada con planificación 3D (RTC3D) y radioterapia con intensidad modulada (RTIM) para disminuir la toxicidad de los tejidos normales ⁽²⁴⁻²⁶⁾. En la presente serie se utilizó RTC3D en 13 (52 %) pacientes, y la RTIM en 6 (24 %) individuos.

Tres casos clínicos han sido reportados en la literatura venezolana, un SE costal ⁽²⁷⁾, un SE extraóseo de localización renal ⁽²⁸⁾ y un SE paravertebral dorsal alto con cuadro clínico de compresión medular ⁽²⁹⁾.

Los resultados obtenidos en la presente serie de 25 pacientes, en cuanto a sobrevida son inferiores a los reportados en los estudios de los grupos cooperativos antes mencionados ⁽¹⁾. Debemos señalar, sin embargo, que este es un análisis retrospectivo, donde los pacientes recibieron tratamiento sistémico en varias instituciones, y en muchos pacientes no se conocen los detalles de la quimioterapia (QT).

La terapéutica moderna, del SE, con fines curativos, emplea regímenes agresivos asociados con una toxicidad significativa, en esta población de pacientes en edad pediátrica. Las complicaciones agudas usuales de la RT a nivel de piel y mucosas, tracto gastrointestinal, médula ósea se pueden exacerbar con el uso concomitante de QT. Algunos agentes como la doxorubicina y la actinomicina D, no deben usarse concomitantemente con la RT. Las secuelas tardías del tratamiento con RT incluyen trastornos del crecimiento ⁽³⁰⁾ efecto que podría reducirse al proteger las placas epifisarias en huesos largos. Asimismo, se debe siempre de tratar de proteger una franja de tejido sano en el tratamiento de tumores de las extremidades para

reducir la fibrosis y el linfedema ^(31,32).

El empleo de técnicas modernas de RT, como la radioterapia conformada con planificación 3D y la radioterapia de intensidad modulada, pueden mejorar los resultados funcionales en tumores de las extremidades ⁽³²⁻³⁵⁾. Por otra parte, la aparición de neoplasias secundarias, representa otro problema a largo plazo, especialmente osteosarcoma inducidos por RT, y leucemias asociadas con los agentes alquilantes y las epidofilotoxinas ⁽³⁰⁻³⁵⁾, el riesgo de inducción de tumores secundarios depende de la dosis de radiación, y se pueden minimizar manteniendo dosis por debajo de los 6 000 cGy, en las series modernas la incidencia de sarcomas secundarios con megavoltaje está en el orden de 6 % a 7 % ⁽³⁵⁾. En la presente serie, se encontró un caso de condrosarcoma del área irradiada, en un paciente con tumor de Askin a los 15 años después de tratamiento con QT y RT, y otra paciente con tumor en peroné tratada con QT y cirugía desarrolló leucemia mieloide aguda muriendo por esta causa sin evidencia de recidiva del SE.

REFERENCIAS

1. Roberts K, Ruíz F, Ruan L. Tumores pediátricos. En: Urdaneta N, Vera A, Peschel R, Wilson L, editores. Radioterapia Oncológica Enfoque Multidisciplinario. 2ª edición. Venezuela: Disinlimed; 2009.p.1267.
2. Askin FB, Rosai J, Sibley RK, Dehner LP, McAlister WH. Malignant small cell tumor of the thoracic-pulmonary region in childhood: A distinctive clinic pathologic entity of uncertain histogenesis. *Cancer*. 1979;43:2438-2451.
3. Llombart-Bosch A, Lacombe MJ, Contesso G, Peydro-Olaya A. Small round blue cell sarcoma of bone mimicking atypical Ewing's sarcoma with neuroectodermal features. An analysis of five cases with immunohistochemically and electron microscopic support. *Cancer*. 1987;60:1570-1582.
4. Grier HE. The Ewing family of tumors. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Clin North Am*. 1997;44:991-1004.
5. May WA, Lessnick SL, Braun BS, Klemsz M, Lewis BC, Lunsford LB, et al. The Ewing's sarcoma EWS/FLI-1 fusion gene encodes a more potent transcriptional activator and is a more powerful transforming gene than FLI-1. *Mol Cell Biol*. 1993;13:7393-7398.
6. Prieur A, Tirode F, Cohen P, Delattre O. EWS/FLI-1 silencing and gene profiling of Ewing cells reveal downstream oncogenic pathways and a crucial role for repression of insulin-like growth factor binding protein 3. *Mol Cell Biol*. 2004;24:7275-7283.
7. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jürgens HF, Voûte PA, Gadner H, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: Analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2000;18:3108.
8. Matthews D, Farewell V. Using and understanding medical statistics. 4ª edición. Nueva York: Karger; 2007.p.54.
9. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, Lewis IJ, Ferrari S, Le Deley MC, et al. Ewing Sarcoma: Current management and future approaches through collaboration. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):3036-3046.
10. Nesbit ME Jr, Gehan EA, Burgert EO Jr, Vietti TJ, Cangir A, Tefft M, et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: A long-term follow-up of the First Intergroup study. *J Clin Oncol*. 1990;8:1664-1674.
11. Burgert EO Jr, Nesbit ME, Garnsey LA, Gehan EA, Herrmann J, Vietti TJ, et al. Multimodal therapy for the management of no pelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: Intergroup study IEES-II. *J Clin Oncol*. 1990;8:1514-1524.
12. Smith MA, Ungerleider RS, Horowitz ME, Simon R. Influence of doxorubicin dose intensity on response and outcome for patients with osteogenic sarcoma and Ewing's sarcoma. *J Natl Cancer Inst*. 1991;83:1460-1470.
13. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ, Pritchard DJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med*. 2003; 348:694-701.
14. Granowetter L, Womer R, Devidas M, Krailo M, Wang C, Bernstein M, et al. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for non-metastatic Ewing sarcoma family of tumors: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2009;27:2536-2541.
15. Koontz BF, Clough RW, Halperin EC. Palliative radiation therapy for metastatic Ewing sarcoma. *Cancer*. 2006;106:1790-1793.

16. Paulussen M, Ahrens S, Craft AW, Dunst J, Fröhlich B, Jabar S, et al. Ewing's tumors with primary lung metastases: Survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *J Clin Oncol.* 1998;16:3044-3052.
17. Dunst J, Paulussen M, Jürgens H. Lung irradiation for Ewing's sarcoma with pulmonary metastases at diagnosis: Results of the CESS-studies. *Strahlenther Onkol.* 1993;169:621-623.
18. Paulussen M, Ahrens S, Burdach S, Craft A, Dockhorn-Dworniczak B, Dunst J, et al. Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: Survival analysis of 171 patients from the EICES studies. *European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies. Ann Oncol.* 1998;9:275-281.
19. Pilepich MV, Vietti TJ, Nesbit ME, Tefft M, Kissane J, Burgert EO, et al. Radiotherapy and combination chemotherapy in advanced Ewing's Sarcoma-Intergroup study. *Cancer.* 1981;47:1930-1936.
20. Spunt SL, McCarville MB, Kun LE, Poquette CA, Cain AM, Brandao L, et al. Selective use of whole-lung irradiation for patients with Ewing sarcoma family tumors and pulmonary metastases at the time of diagnosis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001;23:93-98.
21. Cangir A, Vietti TJ, Gehan EA, Burgert EO Jr, Thomas P, Tefft M, et al. Ewing's sarcoma metastatic at diagnosis. Results and comparisons of two intergroup Ewing's sarcoma studies. *Cancer.* 1990;66:887-893.
22. Casey DL, Alektiar KM, Gerber NK, Wolden SL. Whole lung irradiation for adults with pulmonary metastases from Ewing sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89:1069-1075.
23. Schuck A, Ahrens S, Konarzewska A, Paulussen M, Fröhlich B, Könemann S, et al. Hemi thorax irradiation for Ewing tumors of the chest wall. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:830-838.
24. Indelicato DJ, Keole SR, Shahlaee AH, Shi W, Morris CG, Marcus RB Jr. Definitive radiotherapy for Ewing tumors of extremities and pelvis: Long-term disease control, limb function, and treatment toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:871-877.
25. Kinsella TJ, Loeffler JS, Fraass BA, Tepper J. Extremity preservation by combined modality therapy in sarcomas of the hand and foot: An analysis of local control, disease free survival and functional result. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983;9:1115-1119.
26. Jentzsch K, Binder H, Cramer H, Glaubiger DL, Kessler RM, Bull C, et al. Leg function after radiotherapy for Ewing's sarcoma. *Cancer.* 1981;47:1267-1278.
27. Tovar I, Parra M, Villalón M, Cermeño T, Valle M, Garrido L. Sarcoma de Ewing costal. *Neumol Pediatr.* 2013;8 (1):39-43.
28. Godoy A, Liuzzi J, Parada D, Herrera J, Machado T, Velásquez Y. Tumor neuroectodérmico primitivo renal. *Rev Venez Oncol.* 2009;21(4):240-243.
29. Ferre Y, Suárez O, Muñoz D, Hernández PA, Olmedo FO, Noguera HO, et al. Sarcoma de Ewing: Variedad neuroepitelioma periférico con curso clínico de síndrome de compresión medular. *Rev Mex Neuroci.* 2010;11(5):368-372.
30. Thomas PR, Perez CA, Neff JR, Nesbit ME, Evans RG. The management of Ewing's sarcoma: Role of radiotherapy in local tumor control. *Cancer Treat Rep.* 1984;68:703-710.
31. Fuchs B, Valenzuela RG, Inwards C, Sim FH, Rock MG. Complications in long-term survivors of Ewing sarcoma. *Cancer.* 2003;98:2687-2692.
32. Tefft M, Lattin PB, Jereb B, Cham W, Ghavimi G, Rosen G, et al. Acute and late effects on normal tissues following combined chemo- and radiotherapy for childhood rhabdomyosarcoma and Ewing's sarcoma. *Cancer.* 1976;37:1201-1217.
33. Kuttesch JF Jr, Wexler LH, Marcus RB, Fairclough D, Weaver-McClure L, White M, et al. Second malignancies after Ewing's sarcoma: Radiation dose-dependency of secondary sarcomas. *J Clin Oncol* 1996;14:2818-2825.
34. McLean TW, Hertel C, Young ML, Marcus K, Schizer MA, Gebhardt M, et al. Late events in pediatric patients with Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of bone: The Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1999;21:486-493.
35. Smith LM, Donaldson SS. Incidence and management of secondary malignancies in patients with retinoblastoma and Ewing's sarcoma. *Oncology (Williston Park).* 1991;5:135-141.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO PATOLÓGICAS DEL CÁNCER DE MAMA. EXPERIENCIA DE CINCO AÑOS EN UNA POBLACIÓN DE VENEZUELA

LISETH DUQUE, ADRIANA PESCI FELTRI, MARCO LÓPEZ TOVAR, ISABEL GARCÍA FLEURY, VINCENT GUIDA, ANDREINA FERNANDES, RICARDO BLANCH

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

RESUMEN

El cáncer de mama representa un problema de salud pública. Su etiología es multifactorial; existen factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollo neoplásico, básicamente relacionados con tiempo de exposición a la actividad estrogénica. **OBJETIVO:** Conocer las características clínico-patológicas del cáncer de mama, en pacientes de la Unidad de Patología Mamaria, del Servicio de Ginecología, del Hospital Universitario de Caracas, durante el período enero 2010 a diciembre 2015. **MÉTODO:** estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y de corte transversal. **RESULTADOS:** 252 pacientes, promedio de 54 años y 4 meses, menarquía 12 años 8 meses y menopausia 41 años 8 meses. 11 recibieron terapia de reemplazo hormonal. El promedio de partos fue de 3 y de abortos fue 1,24 % indicó haber usado anticonceptivos orales durante 20 meses en promedio. Seis pacientes (2 %) presentaron antecedentes personales de cáncer, 25,6 % tuvieron antecedentes familiares en I, II, III grado. Los tipos histológicos preoperatorios fueron ductal infiltrante en 79 % de los casos, ductal *in situ* en 8 % y lobulillar infiltrante en 6 %. El tipo molecular más común fue luminal B (HER2 negativo). 41 % de la muestra tuvo indicación de biopsia de ganglio centinela, con resultado negativo en el 76 % de las pacientes y solo 21 % fue positivo; el estadio final más frecuente fue IIA. **CONCLUSIONES:** Se refleja el perfil de las variables clínico-patológicas de la población que acude a nuestra consulta, los resultados muestran características similares a la población mundial.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, factores de riesgo, variables, clínico-patológicas.

SUMMARY

The breast cancer represents a public health problem. Its etiology is multifactorial; there are risk factors that increase the probability of the neoplastic development, basically related to the time of exposure to the estrogenic activity. **OBJECTIVE:** To know the clinical characteristics of the breast cancer in patients with breast cancer viewed in the Gynecology Service of the Hospital University of Caracas during the period January 2010 to December 2015. **METHOD:** A retrospective, descriptive study, observational and cross-sectional. **RESULTS:** We viewed 252 patients, mean age 54 years' old and 4 months, menarche 12 years 8 months and menopause 41 years old 8 months. 11 received hormonal substitute therapy. The average number of deliveries was 3 and abortions were 1.24 % reported using oral contraceptives for an average of 20 months. Six patients (2 %) had a personal history of cancer, 25.6 % had a family history in I, II, and III. Preoperative histological types were ductal infiltrates in 79 % of cases, ductal *in situ* in 8 % and lobular infiltrates in 6 %. The most common molecular type was luminal B (HER2 negative). In 41 % of the sample had sentinel node biopsy, with negative in 76 % of the patients and only 21 % was positive; the most frequent final stage was IIA. **CONCLUSIONS:** The profile of the clinical variables of the population that comes to our consultation, the results of the characteristics of the world population, is reflected.

KEY WORDS: Cancer, breast, risk, factors, variables, clinical-pathological

Recibido: 29/12/2017 Revisado: 14/02/2018
Aceptado para publicación: 23/03/2018

Correspondencia: Dra. Liseth Duque. Servicio de Ginecología Hospital Universitario de Caracas. E-mail: liseth6@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el cáncer de mama representa un problema de salud pública. Para el año 2017, la Sociedad Americana del Cáncer para el 2017 estima un total de 252 710 casos nuevos de cáncer de mama invasivo y 40 610 muertes por esta causa en EE.UU ⁽¹⁾. En las Américas el cáncer de mama es el cáncer de mayor incidencia. En América Latina y el Caribe, el 27 % de los nuevos casos de cáncer y el 15 % de las muertes por cáncer son debidos al cáncer de mama ⁽²⁾. En Venezuela, en las últimas décadas se ha observado un aumento del número de casos que se diagnostican diariamente; la mayor incidencia se ubica entre los 45-65 años de edad, donde la mitad lamentablemente fallece por la enfermedad. De esta manera, representa la primera causa de muerte por cáncer en la mujer venezolana, según cifras del Anuario de Mortalidad del Ministerio del Poder Popular para la Salud, con 2 067 casos registrados ⁽³⁾.

Numerosas investigaciones se han publicado sobre el cáncer de mama en estas últimas dos décadas. Factores pronósticos y predictivos, características morfológicas, receptores hormonales y otros marcadores moleculares; así como también algunas alteraciones genéticas de la secuencia de su desarrollo y progresión, han sido muy bien estudiados ⁽⁴⁻⁶⁾. Dentro de los factores pronósticos destacan la edad, el tamaño tumoral, el tipo y grado histológico, el compromiso ganglionar, la presencia de invasión linfovascular y el tipo molecular del tumor, dado por la expresión de receptores de estrógenos, receptores de progesterona y receptor de factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), lo cual ha permitido clasificar los tumores de mama en: luminal A (RE+ y/o RP+, Ki67 y HER2+), luminal B (RE+ y/o RP+, Ki67 con expresión o no de HER2 (luminal B HER2 negativo o

luminal B HER2 positivo), HER2 positivo (RE-, RP- y HER2+) y los triple negativo (RE-, RP- y HER2-), de estos, el estado ganglionar es el factor pronóstico más importante ^(7,8).

La etiología del cáncer de mama es multifactorial; existen factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollo neoplásico, básicamente relacionados con el tiempo de exposición a la actividad estrogénica. Entre estos destacan, la menarquía temprana, menopausia tardía, nuliparidad, primer parto después de los 30 años, el uso de hormonas exógenas, consumo de alcohol y obesidad. Asimismo, el antecedente personal de enfermedad neoplásica o hiperplasia ductal o lobulillar atípica y la predisposición genética afecta significativamente el riesgo de cáncer de mama ⁽⁹⁾. La edad después de los 65 años, representa el factor de riesgo aislado más importante. Finalmente, dentro de los factores de riesgo ligados a la genética, se ha demostrado que las mutaciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2* han sido identificadas en cáncer de mama y ovarios hereditario ⁽¹⁰⁾.

El cáncer de mama tiene un comportamiento heterogéneo, en mujeres jóvenes se presenta de manera diferente al cáncer de mujeres mayores, siendo más difícil de diagnosticar ⁽¹¹⁾. Los tumores en mujeres jóvenes son propensos a ser de mayor grado histológico y pudieran tener mayor riesgo de recidivas locales, de ser diagnosticadas en estadio más avanzado y la supervivencia a los 5 años suele ser inferior en comparación a sus homólogas de más edad ^(12,13).

OBJETIVO GENERAL

Conocer las características clínico-patológicas del cáncer de mama, en pacientes de la consulta de Patología Mamaria en el Servicio de Ginecología del Hospital Universitario de Caracas, durante el período enero 2010 a diciembre 2015.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar el grupo etario afectado con mayor

- frecuencia.
2. Determinar los factores de riesgo ginecobstétricos, personales y familiares relacionados con el cáncer de mama.
 3. Identificar el estadio clínico inicial del diagnóstico.
 4. Determinar el tipo histológico más frecuente de cáncer de mama.
 5. Identificar el subtipo molecular de cáncer de mama más frecuente en la población estudiada.
 6. Determinar el resultado de biopsia del ganglio centinela (BGC).
 7. Determinar el estadio final de las pacientes con cáncer de mama.

MÉTODO

Tipo y diseño de la investigación: se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y de corte transversal. La población estuvo constituida por todas las pacientes que acudieron a la consulta de la Unidad de Patología Mamaria, del Servicio de Ginecología del Hospital Universitario de Caracas, desde enero 2010 a diciembre de 2015.

La muestra estuvo constituida por todas aquellas pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que acudieron a la consulta de la Unidad de Patología Mamaria, estadificadas según el sistema de estadificación del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, y que fueron intervenidas quirúrgicamente, en el Servicio de Ginecología del Hospital Universitario de Caracas, durante el mismo período.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con patología maligna
- Pacientes con estadiaje clínico.
- Pacientes con histopatología de la lesión.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con patología benigna

- Pacientes sin estadiaje clínico.
- Pacientes sin histopatología de la lesión.

SISTEMA DE VARIABLES

Variable independiente: cáncer de mama.

Variable dependiente: clasificación histopatológica del cáncer de mama.

Variabes intervinientes: características clínicas.

Variabes demográficas: edad.

RECOLECCIÓN DE DATOS

Se revisaron las historias del Servicio de Patología Mamaria del Servicio de Ginecología del Hospital Clínico Universitario con diagnóstico de cáncer de mama durante el período 2010-2015, los cuales se registraron en un cuadro de datos que contempla la información requerida.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Con el objetivo de determinar las características clínico-patológicas del cáncer de mama, se realizó una revisión y recolección de datos clínicos de 252 pacientes que acudieron a la consulta de Patología Mamaria del Servicio de Ginecología del Hospital Universitario de Caracas, desde enero 2010 hasta diciembre 2015.

Este grupo de pacientes tiene edades comprendidas entre los 29 y 86 años, siendo la edad promedio de la muestra 54 años y 4 meses. En la Figura 1, se muestra la distribución de las pacientes por grupos etarios, observándose que 57 % (n=144) de las pacientes estaba en edades comprendidas entre 45 y 64 años.

Antecedentes Gineco-obstétricos

En la muestra, se observó que la edad promedio de aparición de la menarquía fue de 12 años y 8 meses. Por otra parte, el 77 % de las pacientes (n=194) eran menopáusicas, de estos casos, la edad promedio de aparición fue 41 años y 8 meses. De estas, 194 pacientes menopáusicas, solo 11 recibieron tratamiento de reemplazo

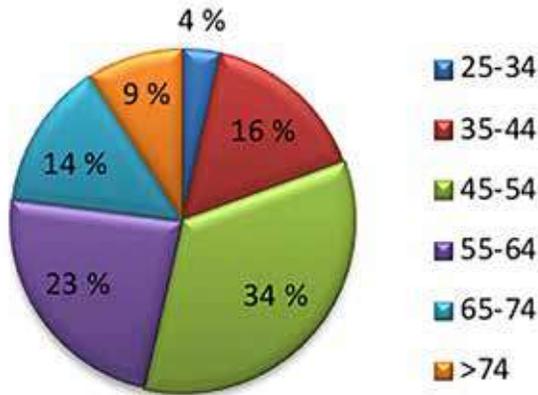


Figura 1. Distribución de las pacientes con cáncer de mama según el grupo etario.

hormonal (TRH), de las cuales solo en dos casos está reportado el tiempo de tratamiento siendo uno y dos meses respectivamente.

El 84 % (n=211) de las pacientes tuvieron antecedente de embarazos, mientras que 9 % (n=24) eran nuligestas, 7 % no reportado.

El número promedio de partos de estas pacientes fue 3. La edad promedio del primer parto fue 20 años y 5 meses. 53 % (n=135) de las mujeres refirieron haber dado lactancia y el tiempo promedio de duración de la lactancia fue 16 meses.

En 71 (52 %) de las mujeres tuvieron antecedente de abortos y el número promedio de abortos fue 1. El máximo de abortos registrado por paciente fue 3.

Respecto al uso de anticonceptivos orales ACO podemos mencionar que 63 % (n=159) no hizo uso de los mismos y un 13 % (n=33) no respondió a esta pregunta. Por otra parte 24 % (n=60) aseguró haberlos utilizado y el tiempo promedio de uso fue 20 meses.

Antecedentes personales o familiares para cáncer de mama:

- **Antecedentes personales**
 En cuanto a los antecedentes personales, seis pacientes (2 %) afirmaron presentarlos. Cuatro de estas seis pacientes, se detectaron con estadio temprano (dos estadio 0 y dos estadio IA), mientras que las otras dos pacientes presentaron estadio metastásico (estadio IV).
- **Antecedentes familiares**

El cáncer más frecuente entre los familiares fue cáncer de mama. De estas 252 pacientes, 65 tenían familiares padeciendo cáncer, distribuidas de la siguiente manera: 27 (10,7 %) tenían familiares de I grado, 35 (13,9 %) de II grado y 3 (1,2 %) de III grado (Figura 2). Solo nueve pacientes tenían familiares de I y II grado padeciendo de cáncer, mientras que una paciente tenía familiares de I y III grado padeciendo de cáncer. No se registraron coincidencias en antecedentes familiares de II y III grado.

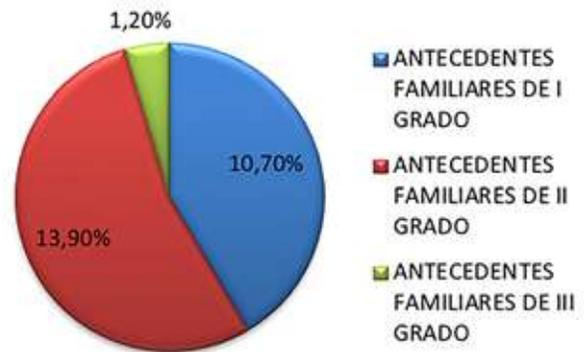


Figura 2. Pacientes con antecedentes familiares de cáncer. Distribución según el grado familiar.

Estadio clínico inicial

De las 252 pacientes, 37 % (n=93) se

diagnosticaron en estadio IIA, seguido por el estadio IIB con 14 % (n=34) y estadio IA con 12 % (n=32). Los estadios IIIA, IIIB, IV se presentaron en un 9 % (n=23), 6 % (n=17) y 8,8 % (n=22) de los pacientes, respectivamente. También vale la pena resaltar que en 8 % (n=20) de los casos, el estadio inicial fue 0.



Figura 3. Distribución de las pacientes con cáncer de mama según el tipo histológico preoperatorio de la enfermedad.

Tipo histológico preoperatorio

En cuanto al tipo histológico preoperatorio, 79 % (n=201) de la muestra tuvo carcinoma ductal infiltrante, 8 % (n=21) presentó carcinoma ductal *in situ* y 6 % (n=14) carcinoma lobulillar infiltrante; el resto de los tipos histológicos se presentó en menos de 2 % (Figura 3).

Subtipo molecular

Por otra parte, el subtipo molecular más común fue luminal B (HER2 negativo), con 29 % (n=49) de las pacientes, seguido por luminal A con 27 % (n=46) de las pacientes y triple negativo con una frecuencia de aparición en un 25 % de las pacientes (n=42)

Biopsia de ganglio centinela

Del total de las 252 pacientes con diagnóstico

de cáncer de mama, solo 41 % (n=105) tuvieron indicación de realización de BGC, resultando 76 % (n=80) negativo y apenas 21 % (n=22) positivo. Por su parte, en dos casos no fue posible obtener resultado intraoperatorio de la BGC, reportándose por anatomía patológica como diferida y otro no identificado por parte del equipo quirúrgico. Ambas pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma ductal infiltrante.

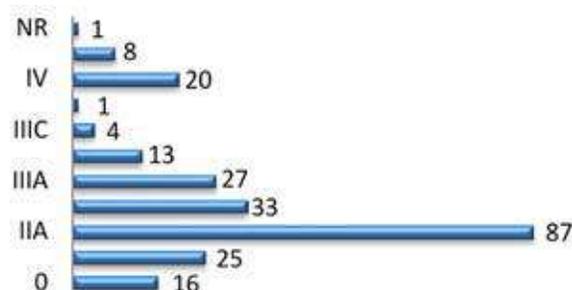


Figura 4. Distribución de las pacientes con cáncer de mama según el estadio final de la enfermedad.

Estadio final

En el 35 % (n=87) de los casos, el estadio final (estadio final) fue IIA, siendo este el más frecuente entre la muestra. Los estadios finales, IIB y IIIA fueron los siguientes casos más comunes con 33 y 27 pacientes, respectivamente.

DISCUSIÓN

El cáncer de mama representa un problema de salud pública a nivel mundial, siendo el cáncer más frecuente de las Américas. Es una entidad con un comportamiento heterogéneo, de etiología multifactorial. Son muy bien conocidos los

factores de riesgo, tanto hereditarios como los no ligados a la herencia, los cuales aumentan el riesgo de desarrollar esta patología. La evaluación cuidadosa de estos factores en las poblaciones aportaría datos interesantes y necesarios para actuar oportunamente, a través del desarrollo e implementación de programas de pesquisa. Pudimos observar que nuestros resultados demuestran que nuestra población tiene un comportamiento similar a las publicaciones nacionales e internacionales.

Nuestra investigación incluyó un total de 252 pacientes del sexo femenino con diagnóstico de cáncer de mama. El grupo etario más frecuente fue entre los 45 y 64 años (57 %), con una edad promedio de 54 años y 4 meses. Estos resultados coinciden con los publicados por Ortiz y col., en México, que encontraron mayor incidencia entre los 41 y 60 años ⁽¹⁵⁾. En Colombia, Olaya y col., determinaron mayor incidencia a los 50 años en una de las poblaciones estudiadas ⁽¹⁶⁾. Finalmente, Hernández y col., en un estudio realizado en Venezuela, demostraron que el promedio de edad más frecuente fue a los 54,47 años; estos datos son semejantes a los reflejados en el Programa Nacional de Oncología del Ministerio del Poder Popular Para la Salud en Venezuela, reportando la mayor incidencia en el grupo etario 45-65 años ^(3,17).

La menarquía temprana antes de los 12 años de edad aumenta el riesgo relativo (RR) en 1,3 veces de desarrollar cáncer de mama, la menopausia tardía después de la edad de 55 años, también aumenta significativamente dicho riesgo ⁽⁹⁾. Al analizar estos factores referentes a los antecedentes ginecobstétricos, se observó que la edad promedio de aparición de la menarquía fue de 12 años y 8 meses, siendo similar a la edad de la menarquía en la población estudio con cáncer de mama de Hernández y col., que fue 12,76 años ⁽¹⁷⁾.

Asimismo, Badar y col., obtuvieron resultados similares ⁽¹⁸⁾. En nuestro estudio el 77 % de las

pacientes (n=194) eran menopáusicas y la edad promedio de aparición fue 41 años y 8 meses, Hernández y col., determinaron que la edad promedio de menopausia en su población de pacientes con cáncer de mama fue a los 48 años ⁽¹⁷⁾. En una investigación llevada a cabo por el grupo de Milán, en una población China, obtuvieron iguales resultados ⁽¹⁸⁾. De estas 194 pacientes menopáusicas, solo 11 recibieron tratamiento THR, de las cuales solo en dos casos se reportó el tiempo de tratamiento y este fue uno y dos meses respectivamente. Cabe destacar que la THR con estrógenos y progesterona durante 5 años o más implica un RR 1,3 veces en el desarrollo de cáncer de mama, sin embargo, este dato no fue significativo en esta investigación ⁽⁹⁾.

Otro factor de riesgo para esta patología está ligado a la paridad, el primer nacido vivo después de la edad de 30 años y la nuliparidad ⁽¹⁹⁾. En este estudio, el 84 % (n=211) de las pacientes tuvieron antecedentes de partos, el promedio fue de tres partos y la edad promedio del primer parto fue a los 20 años y 5 meses. Solo el 9 % (n=24) eran nuligestas. Este dato no guarda relación con los reportes internacionales ⁽⁹⁾.

Algunas publicaciones aseguran que la lactancia materna confiere un efecto protector en un 4,3 % por cada año de lactancia ⁽¹⁷⁾. El 53 % de nuestra muestra (n=135) manifestaron haber dado lactancia y el tiempo promedio de duración de lactancia fue 16 meses.

En cuanto a la relación del uso de ACO con el desarrollo de cáncer de mama, las publicaciones son incongruentes. En el 2006 un metanálisis concluye que la asociación entre el uso de ACO y el riesgo de cáncer de mama es mayor para las mujeres que usaron ACO 4 o más años antes del primer embarazo a término ⁽²⁰⁾. Este dato en relación al tiempo previo al primer embarazo no se tomó en cuenta en nuestra investigación, sin embargo, se determinó que el 24 % (n=60) aseguró haber utilizado ACO y el tiempo promedio de uso fue 20 meses.

Tanto el antecedente personal como el antecedente familiar, representa un riesgo moderado para cáncer de mama ⁽²¹⁾. Al indagar sobre los antecedentes personales y familiares, se determinó que solo 2 % de las pacientes manifestaron antecedente personal de cáncer de mama y 25,6 % tuvieron antecedente familiar de cáncer (10,7 % en I grado, 13,8 % en II grado y 1,1 % en III grado). Al indagar sobre el tipo de cáncer en los antecedentes, predominó el cáncer de mama tanto en los familiares I y II grado fue el cáncer de mama. Nisar y col., 2014 y Badar y col., en 2015 encontraron historia familiar de cáncer de mama en un 34 % y 16,9 % respectivamente ^(18,22).

En nuestra investigación predominó el estadio IIA en 37 % (n=93), seguido del estadio IIB en 14 % (n=34). Este resultado coincide con los de Maffuz-Azis y col., y Napolés y col. ^(23,24). Larrea y col., encontraron al agrupar el cáncer de mama por estadios mayor incidencia en el estadio II ⁽¹³⁾. Asimismo, Maffuz-Aziz y col., y Özmen, V, en México e Irán respectivamente coinciden ^(23,25). En contra parte, Peralta y col., encontraron mayor incidencia en estadio IIB, seguido de estadio IIA; mientras que Kouame J y col., y Shirley SE y col., determinaron mayor incidencia en estadio I, seguido de estadio II ⁽²⁶⁻²⁹⁾.

A nivel mundial, el tipo histológico más frecuente de cáncer de mama es el ductal infiltrante. Al agrupar los tipos de cáncer de mama según el tipo histológico en nuestra investigación, se determinó que predominó el carcinoma ductal infiltrante en 79 % (n=201). Esto tiene relación con los reportes realizados por Kouame y col., y Ekhanem col., en Costa de Marfil y Benín respectivamente; y en Jamaica por Shirley y col., Phatak y col., en Nepal, y Guzmán y col., en México ⁽²⁷⁻³¹⁾. El tipo histológico ductal *in situ* se presentó con una frecuencia de 8 % (n=21), lobulillar infiltrante 14 % (n=14) y los otros tipos histológicos representaron menos del 2 %.

Al agrupar los cánceres de mama por el tipo

molecular, basados en la clasificación de *St. Gallen*, se determinó el subtipo luminal B (HER2 negativo) en un 29 %, seguido del luminal A en 27 % y triple negativo en 25 % ⁽⁷⁾.

Del total de 252 pacientes, solo el 41 % (n=105) tuvieron criterios para ser sometidas a la BGC, siendo el resultado de estas 76 % (n=80) negativo y el 21 % (n=22) positivo. Por su parte los resultados diferidos y no identificados aparecen una sola vez cada uno.

El estadio patológico IIA se presentó en 35 % (n=87), siendo este el más frecuente entre la muestra. Seguido del estadio IIB y IIIA con 33 y 27 pacientes, respectivamente.

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente en las mujeres a nivel mundial. En Venezuela representa la primera causa de muerte por cáncer en la población femenina. En su mayoría es diagnosticado en etapas avanzadas, esto muy probablemente, entre otras razones a que en nuestro país no existen políticas gubernamentales de pesquisa para cáncer de mama. Sin embargo, en esta investigación se demostró que el diagnóstico clínico de cáncer de mama con mayor frecuencia en la muestra objeto de estudio fue el estadio IIA y subtipo molecular luminal B (HER2 negativo), es decir, estadio temprano, lo cual se correspondió con el estadio patológico final. Predominó el tipo histológico ductal infiltrante. Asimismo, se demostró que en esta población Venezolana con diagnóstico de cáncer de mama el factor de riesgo más importante fue la edad, dato que se relaciona con las publicaciones internacionales; mayor riesgo en el grupo etario 45-64 años. Al indagar sobre los otros factores de riesgo, la población objeto estudio tuvo un comportamiento distinto a lo esperado, los hallazgos revelan que no tuvieron exposición prolongada a estrógenos endógenos y exógenos, debido a que no presentaron menarquía temprana ni menopausia tardía, en su mayoría eran multíparas y la edad del primer parto fue antes de los 30 años. Asimismo el mayor número de mujeres no fueron usuarias de ACO. No

fueron frecuentes los antecedentes personales y familiares para cáncer de mama.

REFERENCIAS

1. Americana de Cáncer. Disponible en: URL: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/acerca-que-tan-comun-es-el-cancer-de-seno.html>
2. GLOBOCAN 2012 (IARC). Disponible en URL: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
3. MPPS - Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de mortalidad 2012. Caracas, Venezuela. Disponible en URL: <http://www.mpps.gob.ve>.
4. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:212-236.
5. Clark GM. Prognostic and predictive factors. *Breast Cancer.* 1995;2:79-89.
6. Colozza M, Cardoso F, Sotiriou C, Larsimont D, Piccart MJ. Bringing molecular prognosis and prediction to the clinic. *Clin Breast Cancer.* 2005;6:61-76.
7. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thurlimann B, Senn HJ, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011;22(8):1736-1747.
8. [No authors list]. EBCTCG (1998) Polichemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials *Lancet.* 1998;352:930-942.
9. Singletary SE. Rating the risk factors for breast Cancer. *Ann Surg.* 2003;237(4):474-482.
10. Fritz M, Speroff L. Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad. 8ª edición. España: Wolters Kluwer Health España; 2012.
11. Bars J, Hull J, Levy-Lahad E, Daly M, Burke W. Breast cancer genetics - An Overview. Disponible en: URL: <http://web.udl.es/usuarios/e4650869/docencia/segoncicle/genclin98/malalties/Breast%20Cancer%20.pdf>
12. Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(8):790-800.
13. Larrea L. Características clínico patológicas del cáncer de mama en mujeres menores de cincuenta años, hospital nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Servicio de Oncología Médica, Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima-Perú. 2009- 2010. *Rev Méd Carrionica.* 2016;3:15-43.
14. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach M, Lehman C, et al. American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group: American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin.* 2007;57:75-89.
15. Ortiz C, Galván E. Factores de riesgos reproductivos para cáncer de mama en pacientes atendidas en un hospital urbano de segundo nivel. *Ginecol Obstet Mex.* 2007;75:11-16.
16. Olaya-Contreras P, Pierre B, Lazcano-Ponce E, Villamil-Rodríguez J, Posso-Valencia H. Factores de riesgo reproductivos asociados al cáncer mamario, en mujeres colombianas. *Rev Saúde Pública.* 1999;33(3):237-245.
17. Hernández D, Borges R, Márquez G, Betancourt L. Factores de riesgo conocidos para cáncer de mama. Pacientes con cáncer patología benigna no patología. *Rev Venez Oncol.* 2010;22(1):16-31.
18. Badar F, Mahmood S, Faraz R, Yousaf A, Quader A, Asif H, et al. Epidemiology of breast cancer at the Shaukat Khanum Memorial Cancer Hospital and Research Center, Lahore, Pakistan. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2015;25(10):738-742.
19. Turati F, La Vecchia C. Risk factors for breast cancer in China: Similarities and differences with western populations. *Arch Med Sci.* 2012;8(2):179-182.
20. Bajares M, Pizzi R. Consenso anticoncepción hormonal 2013. Caracas: Ateproca; 2013.p.77-79.
21. Kahlenborn C, Modugno F, Potter D, Severs W. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: A meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(10):1290-1302.
22. Nisar A, Naim M, Rehman N, Rahman R. Breast cancer; frequency of risk factors. *Professional Med J.* 2014;21(6):1128-1132.
23. Maffuz-Aziza A, Labastida-Almendaro S, Espejo-Fonseca A, Rodríguez-Cuevas S. Características clínico-patológicas del cáncer de mama en una población de mujeres en México. Disponible en: URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000974111630069X>
24. Napoles L, Ricardo HE, López AV. Breast cancer investigation. Surgery Consultation. Wilfredo Conejero Integral Diagnostic Center. 2008-2010.

- Multimed. 2014;18(1):1-17.
25. Özmen V. Breast cancer in Turkey: Clinical and histopathological characteristics (Analysis of 13 240 Patients). *J Breast Health*. 2014;10:98-105.
 26. Peralta OM. Cáncer de mama en Chile. Datos epidemiológicos. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2002;67(6):439-445.
 27. Kouame J, Troh E, Koffi Kouakou E, Doukouré B, Didier Kouame A, Didier Abouna D, et al. Epidemiology and histology aspects of breast cancers of women in Ivory Coast. *J Cancer Ther*. 2012;3:782-786.
 28. Ekhanem V, Aligbe JU. Histopathological types of breast cancer in Nigerian Women: A 12-years review (1993-2004). *Afr J Reprod Health*. 2006;10(1):71-75.
 29. Shirley SE, Sinclair PA, Stennett MA, Codrington G, Bhatt R, Escoffery CT. The pathology of breast cancer in Jamaica: The National Public Health Laboratory study. *West Indian Med J*. 2010;59(2):177-181.
 30. Pathak R, Jha A, Neupane PR, Chalise S, Basnyat AS. Histopathological evaluation of carcinoma of breast. *NepJol*. 2016;6:922-927.
 31. Guzmán-Santos K, Morales-Cordero V, Hernández-Rodríguez A, Gómez Torres E, García Cabral F, Sánchez Rodríguez SH. Carcinoma ductal infiltrante, el tipo de cáncer más común. *ImediPub Journals*. 2012;8(11):1-8.

LIPOSARCOMA BIEN DIFERENCIADO DE LENGUA: REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

TOLENTINO DOS SANTOS DE SOUSA, WILFREDO PERFETTI C, DANIEL VERDECCHIA P, RAMÓN TÉLLEZ, EMELISSA SOSA M, EDDY VERÓNICA MORA

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

RESUMEN

Los sarcomas de cabeza y cuello son una rara entidad, que representa como máximo 2 % de todas las malignidades en dicha localización. La mayoría son sarcomas de partes blandas, con 20 % de casos cuyo origen es óseo o cartilaginoso. La compleja anatomía de la cabeza y el cuello, hace que el manejo de estas lesiones sea difícil; siendo necesario tratamiento multimodal para satisfacer el objetivo oncológico, en cuanto a supervivencia, aspectos funcionales, estéticos y de calidad de vida. En el área de cabeza y cuello los liposarcomas, son muy raros; su frecuencia es 2 %-9 %. En cavidad oral son más infrecuentes, alrededor del 50 % están ubicados en la lengua. El objetivo de este trabajo es presentar el caso de paciente masculino de 52 años quien acude al Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño", con tumor en la lengua, cuyo reporte histológico fue liposarcoma bien diferenciado.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma, liposarcoma, cabeza y cuello, lengua, tratamiento.

SUMMARY

The sarcomas of the head and neck are a rare entity, which represents maximum 2 % of all malignancies in this location. Most of them are soft tissue sarcomas, with 20 % of cases whose origin is bony or cartilaginous. The complex anatomy of the head and neck makes the handling of these lesions difficult; being necessary the multimodal treatment to meet the cancer target, in terms of the survival, functional, aesthetic and of quality of life aspects. In the area of the head and neck, liposarcomas are very rare; its frequency is 2 % - 9 %. In mouth they are more uncommon, about 50 % are located in the tongue. The objective of this work is to present the case of 52 year old male patient who attends in the Oncology Institute "Dr. Miguel Perez Carreño", with tumor in the tongue, whose histological report was well differentiated liposarcoma.

KEY WORDS: Sarcoma, liposarcoma, head and neck, tongue, treatment.

Recibido: 19/11/2017. Revisado: 05/01/2018

Aceptado para publicación: 23/01/2018

Correspondencia: Dr. Tolentino Dos Santos: Urb. Tamanaco Av. Terepaima Manzana N° casa # 16.

Tinaquillo, Estado Cojedes. Tel: 0416-6479228 E-mail: tinodossantos@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de cabeza y cuello son una rara entidad, que representa como máximo el 2 % de todas las malignidades en dicha localización, según la mayor revisión de casos de literatura publicada ⁽¹⁾. Asimismo, 10 %- 20 % de todos los sarcomas ocurren en cabeza y cuello. Sin embargo, esta última cifra es un poco más variable, dependiendo de cómo sean clasificados; por ejemplo, de acuerdo al grupo etáreo (adultos o pediátricos), tipo de sarcoma (óseos o de partes blandas), etc. ^(1,2). La gran mayoría son sarcomas de partes blandas, con 20 % de casos cuyo origen es óseo o cartilaginoso.

Pueden tener una gran heterogeneidad histológica, debido a la variedad de tejidos mesenquimáticos de los cuales pueden originarse. El subtipo más frecuente varía de acuerdo al grupo etáreo; en niños predomina el rhabdomyosarcoma, mientras que en pacientes mayores de 19 años, lo es el fibrohistiocitoma maligno. Sin embargo, le siguen en orden de frecuencia, el osteosarcoma, fibrosarcomas y hemangiosarcomas ⁽¹⁻³⁾. Asimismo, hasta 20 % de los casos permanecen inclasificados ⁽⁴⁾. Inclusive, estas lesiones pueden ser similares clínicamente a tumores benignos, lo cual puede dificultar el diagnóstico preciso ⁽⁵⁾. Debido a su variabilidad histológica, puede observarse un gran espectro en cuanto al comportamiento clínico, desde lesiones de crecimiento lento con agresividad local; hasta tumores de alto grado, con crecimiento rápido o metástasis a distancia, en las que predomina la diseminación a pulmón, hígado y hueso ⁽⁶⁾.

La compleja anatomía de la cabeza y el cuello, hace que el manejo de estas lesiones sea un reto; siendo necesario tratamiento multimodal a fin de satisfacer el objetivo oncológico, en cuanto a supervivencia; y aspectos funcionales, estéticos y de calidad de vida, importantes para el paciente ⁽⁷⁾.

El tratamiento exitoso suele ser combinado, siendo la cirugía la piedra angular del mismo. En 2014, Tajudeen y col., condujeron la revisión de los casos tratados por la UCLA en EE.UU desde 2000 a 2011; donde el tratamiento quirúrgico formó parte de la terapia empleada en más del 80 % de los casos. Sin embargo, fue utilizada como única alternativa, en alrededor de 30 % de los pacientes ⁽⁸⁾. Otro de las modalidades terapéuticas importantes es la radioterapia, que puede ser utilizada como adyuvancia posquirúrgica o como tratamiento definitivo, con o sin quimioterapia concomitante, dependiendo del subtipo histológico; y con resultados alentadores ^(7,8).

Los tumores benignos originados del tejido adiposo, conocidos como lipomas; son las lesiones de partes blandas más frecuentes del ser humano en el área de cabeza y cuello, representando 20 % de los casos; mientras que en cavidad oral pueden ser vistos hasta en un 4 % de los pacientes. Estos pueden ser clasificados dependiendo de sus características morfológicas, en: clásicos, fibrolipoma, angioliipoma, lipoma de células fusiformes, mieloliipoma, y lipoma pleomórfico ⁽⁹⁾. La contraparte maligna de estos, son los liposarcomas; que representan en el adulto el sarcoma más frecuente (20 % de todos), predominando en el retroperitoneo y en las extremidades inferiores ^(9,10).

Los liposarcomas a su vez se pueden subclasificar desde el punto de vista histológico en: tumor lipomatoso atípico/liposarcoma bien diferenciado; mixoide/células redondas, pleomórfico, mixto, o desdiferenciado ⁽¹¹⁾. En el área de cabeza y cuello los liposarcomas, son muy raros; según varios autores su frecuencia ocupa entre 2 %- 9 % de todos los sarcomas de cabeza y cuello ⁽⁹⁻¹¹⁾. En cavidad oral son más infrecuentes. Varias revisiones de la literatura anglosajona, verifican la existencia de unas pocas decenas de casos publicados de liposarcomas en esta localización; de los cuales, alrededor del

50 % de ellos están ubicados en la lengua ⁽¹²⁻¹⁵⁾.

El objetivo de este trabajo es presentar el caso de un paciente masculino de 52 años quien acude al Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño”, con un tumor en la lengua, cuyo reporte histológico fue liposarcoma bien diferenciado.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 52 años de edad, quien acude al Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” (IOMPC) en mayo de 2015, con enfermedad actual de 3 meses de evolución, caracterizado por aumento de volumen progresivo en borde derecho de lengua, por lo que acude a facultativo quien lo refiere. Antecedente personal de hipertensión arterial controlada. Niega otros patológicos, quirúrgicos y alergias. Niega hábito tabáquico y alcohol.

Examen físico de ingreso: Karnofsky 90 %. Buenas condiciones generales. Cavidad oral con tumor en borde derecho de lengua, en unión de tercio medio y posterior, pediculado, de 4 cm x 3 cm de diámetro aproximadamente, bordes regulares, sin sangrado activo (Figura 1). Cuello sin adenopatías. Resto del examen físico normal.

Paraclínicos: RMN cráneo y cuello (10/03/2015) reporta: LOE en cavidad oral, hacia el aspecto posterior, del lado derecho que mide 3,2 cm x 3,2 cm en plano coronal, mostrando un comportamiento de intensidad de señal de tipo sólido, que oblitera parcialmente la luz aérea

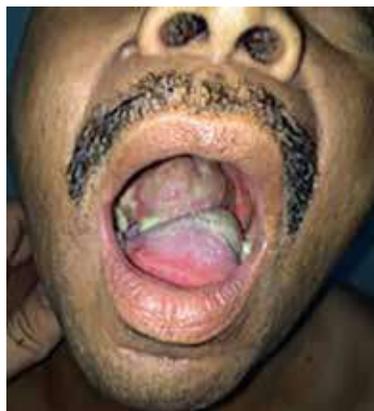


Figura 1. Tumor en borde derecho de lengua.

a nivel de orofaringe. RX tórax (15/05/2015) dentro de límites normales.

Trae consigo reporte histológico realizado extra hospitalariamente (641-15): fibrohistiocitoma maligno. En el IOMPC se solicita revisión de láminas (D15-054) (B641-15) concluyéndose como: neoplasia mesenquimática maligna (Figura 2). Se solicita inmunohistoquímica (2015-00012) de dicha biopsia, reportando positividad para vimentina y S100 (Figura 3); siendo negativa la inmunorreacción para CD 31, CD 34, p63, EMA, MyoD y actina (Figura 4). Se concluye como sarcoma pleomórfico indiferenciado en borde derecho de lengua.

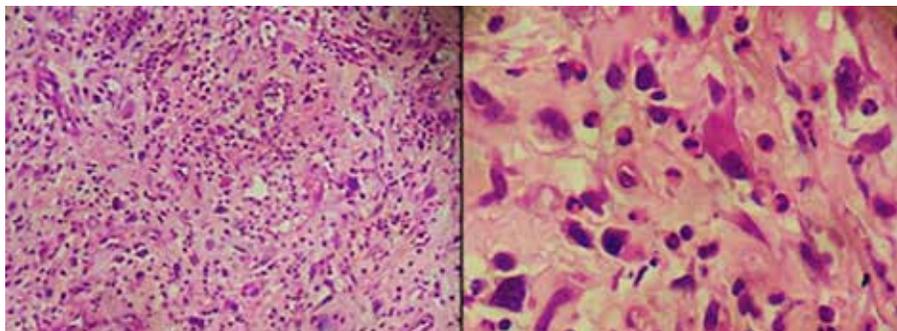


Figura 2. Revisión de láminas (D15-054) (B641-15). Coloración Hematoxilina-Eosina.

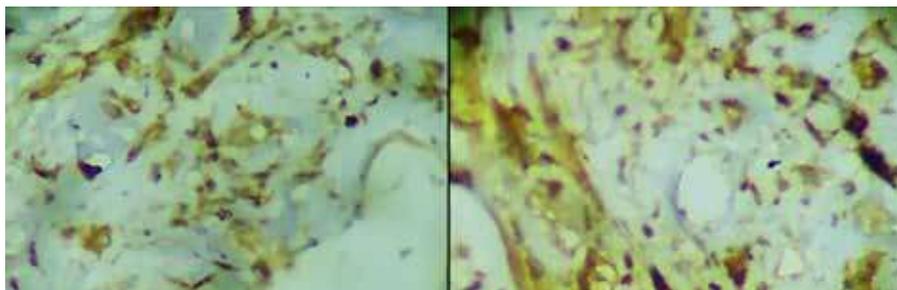


Figura 3. IHQ (2015-00012). De izquierda a derecha: inmunorreacción positiva a vimentina y proteína S100, respectivamente.

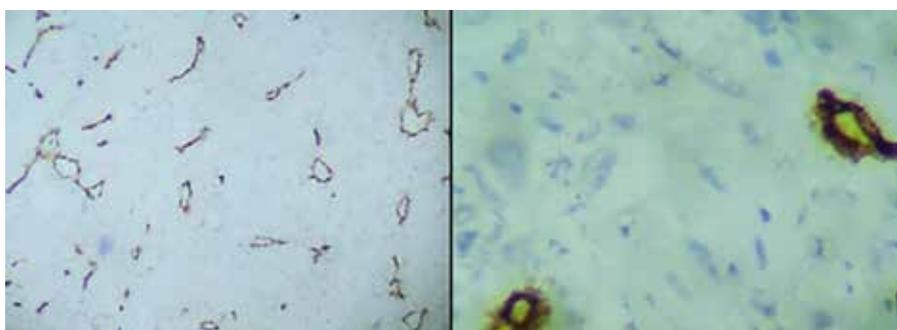


Figura 4. IHQ (2015-00012). De izquierda a derecha: Inmunorreacción negativa a CD31 y CD34, respectivamente.

Con ese diagnóstico es llevado a quirófano el 20/05/2015; teniéndose como hallazgo: tumor pediculado, mamelonante de 4 cm de diámetro, en unión de tercio medio con tercio posterior de borde derecho de lengua (Figura 5 y 6). Se

realiza resección oncológica transoral de la lesión y traqueostomía profiláctica. Evoluciona satisfactoriamente, egresando al tercer día de posoperatorio (Figura 7).



Figura 5. Resección quirúrgica transoral de tumor en borde derecho de lengua.



Figura 6. Espécimen quirúrgico.

Se recibe reporte histológico de la pieza quirúrgica que incluía inmunohistoquímica (478-15): macroscópicamente pieza quirúrgica de 5,5 cm x 4 cm x 4,5 cm, con lesión tumoral pediculada que mide 4 cm x 4 cm x 4 cm. Márgenes de resección de 1,5 cm. Nuevamente se expresa positividad para vimentina y S100; y negativa la inmunorreacción para CD 31, CD 34, p63, EMA, MyoD y actina. Se concluye como liposarcoma bien diferenciado/tumor lipomatoso atípico variedad fusiforme.

El paciente se mantiene bajo control clínico en nuestra institución, actualmente con 15 meses libre de enfermedad, y sin trastornos funcionales. No se consideró beneficio de adyuvancia.



Figura 7. Evolución al 10° día de posoperatorio.

DISCUSIÓN

Los liposarcomas son los tumores mesenquimáticos malignos más frecuentes en el ser humano, sin embargo, son raros en cabeza y cuello, y aún más infrecuentes en la cavidad oral ^(9,10).

El caso que presentamos es el único paciente que ha sido tratado en esta institución, con esa histología y localización. Por lo tanto, coincide con los reportes de la literatura mundial en

cuanto a su frecuencia, porque existen pocos casos publicados en series pequeñas, en períodos prolongados ⁽¹¹⁻¹⁷⁾.

Sin embargo, a pesar de lo infrecuente de su presentación, en varios trabajos publicados se evidencia que la lengua es uno de los principales sitios de ubicación de los liposarcomas de la cavidad oral, lo cual coincide con el caso objeto de esta revisión ^(11,12,18).

En cuanto a la presentación por género, no parece tener una predisposición hacia hombres o mujeres, en varias series se muestran frecuencias diferentes para cada sexo ^(16,17). Estas lesiones suelen aparecer en adultos de edad avanzada, con un pico de incidencia en la séptima y octava década de la vida, con una media de 62 años ⁽¹⁸⁾. Cuando comparamos estos datos, podemos apreciar que el paciente tiene 10 años menos que el promedio de edad publicado en la literatura.

Si bien los liposarcomas tienen una variedad histológica que los diferencia entre sí, la gran mayoría de los casos que se presentan en cabeza y cuello son de tipo bien diferenciado, seguidos por los mixoides ^(9,11,16,18).

Con frecuencia el diagnóstico requiere de revisión patológica especializada, y el inmunofenotipo de cada tumor es crucial para confirmar la lesión. Esta utilidad es resaltada en varios artículos publicados a lo largo de los años; así como en este trabajo, donde la inmunohistoquímica permitió clasificar adecuadamente el tumor. Los liposarcomas suelen tener inmunomarcaje positivo para vimentina, S100, CDK4, MDM2 ^(9,11,15,17). El diagnóstico de este caso fue basado en las características histológicas con tinciones habituales, junto con positividad para vimentina y S100.

El tratamiento de los sarcomas de cabeza y cuello, tiene una inclinación por la cirugía, sea exclusiva, o como parte de una terapia multimodal, que incluya radioterapia y/o quimioterapia.

En los casos de liposarcomas presentados mundialmente, la cirugía fue utilizada universalmente como el tratamiento de primera línea; normalmente, sin utilizar terapias adyuvantes o complementarias ^(16-18,20). En concordancia con esos reportes, no se consideró utilizar ni radioterapia ni quimioterapia adyuvante, y actualmente tiene control exitoso en nuestro centro, estando libre de enfermedad por 15 meses.

REFERENCIAS

- Peng K, Grogan T, Wang MB. Head and neck sarcomas: Analysis of the SEER database. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;151(4):627-633.
- Rapidis A. Sarcomas of the head and neck in adult's patients: Current concepts and future perspectives. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008;8(8):1271-1297.
- Potter B, Sturgis E. Sarcomas of the head and neck. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12(2):379-417.
- Sturgis E, Potter B. Sarcomas of the head and neck region. *Curr Opin Oncol.* 2003;15(3):239-252.
- Alishahi B, Kargahi N, Homayouni S. Epidemiological evaluation of head and neck sarcomas in Iran (the study of 105 cases over 13 years). *Iran J Cancer Prev.* 2015;8(4):e3432.
- Salcedo R, Lino L, Luna K. Maxillary sinus sarcomas: Epidemiological and clinicopathological experience of 25 years in a national reference cancer center. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;66(4):359-364.
- Lindford A, McIntyre B, Marsh R, MacKinnon C, Davis C, Tan S. Outcomes of the treatment of head and neck sarcomas in a tertiary referral center. *Front Surg.* 2015;19(2):19.
- Andrä C, Rauch J, Li M, Ganswindt U, Belka C, Saleh-Ebrahimi L, et al. Excellent local control and survival after postoperative or definitive radiation therapy for sarcomas of the head and neck. *Radiat Oncol.* 2015;10:140.
- Allon I, Aballo S, Dayan D, Vered M. Lipomatous tumors of the oral mucosa: Histomorphological, histochemical and immunohistochemical features. *Acta Histochem.* 2011;113(8):803-809.
- Dubin M, Chang E. Liposarcoma of the tongue: Case report and review of the literature. *Head Face Med.* 2006;2:21.
- Piperi E, Tosios K, Nikitakis N, Kyriakopoulos V, Tzerbos F, Koutlas I, et al. Well-differentiated liposarcoma/atypical lipomatous tumor of the oral cavity: Report of three cases and review of the literature. *Head Neck Pathol.* 2012;6(3):354-363.
- Nascimento A, McMenamin M, Fletcher C. Liposarcomas/atypical lipomatous tumors of the oral cavity: A clinicopathological study of 23 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2002;6(2):83-93.
- Veras A, Nunes D, Casal C, Santiago T, Granja M, Melo B, et al. Myxoid liposarcoma of the lip: Correlation of histological and cytological features and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(8):1660-1664.
- Nikitakis N, Lopes M, Pazoki A, Ord R, Sauk J. MDM2+/CDK4+/p53+ oral liposarcoma: Case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;92(2):194-201.
- Nunes F, Loducca S, De Oliveira E, De Araujo V. Well-differentiated liposarcoma of the tongue. *Oral Oncology.* 2002;38:117-119.
- Fanburg-Smith J, Furlong M, Childers E. Liposarcoma of the oral and salivary gland region: A clinicopathologic study of 18 cases with emphasis on specific sites morphologic subtypes, and clinical outcome. *Mod Pathol.* 2002;15(10):1020-1031.
- Cheng J, Yu H, Wang L, Wang X, Shen G. Primary oral and maxillofacial liposarcoma: A clinicopathological and immunohistochemical study of eleven cases. *Arch Med Sci.* 2012;8(2):316-323.
- Allon I, Vered M, Dayan D. Liposarcoma of the tongue: Clinic-pathologic correlations of a possible underdiagnosed entity. *Oral Oncol.* 2005;41(7):657-665.
- Angiero F, Sidoni A, Michele S. Liposarcoma of the oral cavity. Case reports of the pleomorphic and the dedifferentiated variants, and a review of the literature. *Anticancer Research.* 2006;26:4857-4868.
- Gritli S, Khamassi K, Lachkhem A, Touati S, Chorfa A, Makhoulouf, et al. Head and neck liposarcomas. *Auris Nasus Larynx.* 2010;37(3):347-351.

SEMINOMA RETROPERITONEAL POR CRIPTORQUIDIA. A PROPÓSITO DE UN CASO

SABRINA RAMÍREZ O, GLENDA GARCÍA, LUZ TREJOS, ANA OQUENDO, JOSÉ HERNÁNDEZ A.

CIUDAD HOSPITALARIA ENRIQUE TEJERA, VALENCIA, ESTADO CARABOBO

RESUMEN

El cáncer testicular representa el 1 % de neoplasias masculinas, siendo el 90 %-95 % por tumores de células germinales, la frecuencia de seminoma es en la 4ª década de vida; siendo su factor de riesgo principal la presencia de criptorquidia aumentando 5-10 veces el riesgo. La manifestación extra-gonadal del seminoma es principalmente retroperitoneal. Su tratamiento se efectúa en base a cirugía, radioterapia y quimioterapia. **CASO CLÍNICO:** Masculino de 23 años de edad con antecedente de criptorquidia, quien presenta dolor abdominal en flanco y fosa iliaca derecha, con masa palpable abdominal y ausencia de testículo derecho; TAC abdominal reporta LOE retroperitoneal, se realiza laparotomía exploradora la cual se evidencia tumor bien delimitado, encapsulado, de aproximadamente 15 cm de diámetro que ocupa flanco, fosa iliaca derecha y cavidad pélvica con resultado anatomía patológica: tumor seminomatoso. Inmunohistoquímica: seminoma metastásico. **DISCUSIÓN:** Los tumores de células germinales representan el 90 %-95 % de los tumores testiculares los cuales se encuentran relacionados con trastornos gonadales como criptorquidia. La manifestación extra-gonadal es infrecuente siendo la más eventual la retroperitoneal. La criptorquidia estima 5 %-10 % de riesgo de malignidad, su localización intra-abdominal de testículos no descendidos, se relaciona en un 60 % con seminomas. **CONCLUSIONES:** Debemos considerar ante hallazgos al examen físico de ausencia testicular con tumor retroperitoneal respaldado por estudios imaginológicos, descartar tumor testicular tipo seminoma de localización extra-gonadal para su diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado y efectivo.

PALABRAS CLAVE: Seminoma, seminoma extra-gonadal, tumor retroperitoneal, criptorquidia, malignización testicular

SUMMARY

The testicular cancer accounts for 1 % of all the male malignancies, being 90 %-95 % by the germ cell tumors, the frequency of the seminoma is in the 4th decade of life; being its main risk factor increasing the presence of cryptorchidism 5-10 times the risk. The manifestation of seminoma extra-gonadal is primarily retroperitoneal. His treatment is carried out based on surgery, the radiotherapy and the chemotherapy. **CLINICAL CASE:** We study a male 23 years old with a history of cryptorchidism, who has abdominal pain in the flank and right iliac fossa, with palpable abdominal mass and absence of right testicle; occupied space lesion retroperitoneal abdominal was reported in the CT, in the laparotomy which is evidenced well-defined tumor, encapsulated, about 15 cm in diameter occupying flank, right iliac and pelvic cavity resulting histopathology is performed: seminoma tumor. Immunohistochemistry: Metastatic seminoma. **DISCUSSION:** The germ cell tumors represent 90 %-95 % of all the testicular tumors which are associated with gonadal disorders such as the cryptorchidism. The manifestation is rare extra-gonadal being the retroperitoneal is most possible. Cryptorchidism estimated 5 %-10 % risk of malignancy, its location intraabdominal undescended testicles, relates to 60 % with seminomas. **CONCLUSIONS:** We must consider before the physical examination findings absence of testicular tumor with retroperitoneal supported by imaging studies, tumor rule out testicular seminoma extra-gonadal type of location for appropriate diagnosis and the appropriate and effective treatment.

KEY WORDS: Seminoma, seminoma extra-gonadal, retroperitoneal, tumor, cryptorchidism, testicular malignan.

Recibido: 16/12/2017. Revisado: 17/01/2018
Aceptado para publicación: 28/02/2018

Correspondencia: Dra. Sabrina Ramírez. Urb. Los Colorados, Valencia, Estado Carabobo. E-mail: sabrinaj_ostos@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de testículo representa entre el 1 % y el 1,5 % de las neoplasias masculinas y el 5 % de los tumores urológicos, con aparición de 3-6 casos por cada 100 000 varones al año en sociedad occidental⁽¹⁾. Tan solo 1 %-2 % de los casos son bilaterales en el momento del diagnóstico, el tipo histológico varía, aunque existe un predominio de tumores de células germinativas (TCG) en un 90 %-95 %. La incidencia máxima se da en el tercer decenio de vida en caso de tumores no seminomatosos y cuarto decenio de vida en el seminoma puro⁽²⁾.

Estos tumores se dividen en dos grupos: seminomatosos y no seminomatosos. Los seminomatosos se caracterizan por la presencia de seminoma, únicamente. Histológicamente pueden ser: clásicos (los más frecuentes), anaplásicos y espermatocíticos mientras que los no seminomatosos clasifican como: carcinoma embrionario, tumor de saco vitelino, coriocarcinoma y/o teratoma maduro e inmaduro⁽³⁾. Además, los TCG se caracterizan por formar combinaciones de dos o más tipos diferentes de tumores 3-5 y han sido relacionados con diversos factores de riesgos (congénitos y adquiridos) como malformaciones congénitas (hipospadia y criptorquidia), disfunción endocrina, síndromes intersexuales, raza blanca, factores genéticos. Entre los factores adquiridos se señalan alto nivel estrogénico, nutrición infantil, estilos de vida occidental (poco ejercicio, abuso de dietas hipocalóricas, ocupación laboral (soldadores, pintores, ebanistas), traumatismo o torsión del testículo, atrofia testicular (inespecífica o asociada a la parotiditis epidémica), hernia, carcinógenos químicos, tóxicos, exposiciones a radiaciones y a elevadas temperaturas. Sin embargo, el factor más documentado ha sido la criptorquidia⁽²⁾. Los seminomas son tumores de crecimiento lento que

producen escasos síntomas, lo que explica por qué muchos han alcanzado gran tamaño cuando son detectados⁽⁴⁾.

Dentro de los factores de riesgo descritos encontramos: antecedentes de criptorquidia, síndrome de Klinefelter, antecedentes familiares de tumores testiculares en familiares de primer grado, e infertilidad. Los factores que contribuyen en la curación de estos tumores son: estadificación, cuidados en el momento del diagnóstico, tratamiento precoz adecuado a base de combinaciones quimioterápicas, con o sin radioterapia y cirugía, así como seguimiento estricto y tratamiento de rescate⁽²⁾.

Las manifestaciones extra-gonadales pueden verse como masas ganglionares o tumores abdominales y algunos casos de ginecomastia por acción hormonal. Los tumores extra-gonadales generalmente se localizan en el retroperitoneo como tumor primario, o por diseminación temprana de un primario testicular, siendo rara la localización mediastinal (del 2 % al 5 % de todos los tumores germinales). Las metástasis van primeramente por vía linfática a los ganglios lumbo-aórticos, aparecen frecuentemente nódulos a nivel de la desembocadura de la vena renal izquierda y en la vena cava. Siempre hay drenaje linfático cruzado a este nivel. Después se comprometen los ganglios mediastínicos y supraclaviculares. La difusión de las metástasis por vía sanguínea es más tardía y puede comprometer los pulmones y el hígado⁽⁴⁾. Es importante determinar el grado de diseminación del cáncer a otras partes del cuerpo. En el estadio I, el cáncer no se ha diseminado más allá del testículo, en el estadio II, se ha diseminado a los ganglios linfáticos en el abdomen y en el estadio III, se ha diseminado más allá de los ganglios linfáticos (podría haber alcanzado el hígado, los pulmones o el cerebro). Según el tipo histológico del tumor y el estadio, el tratamiento se efectúa en base a tres recursos: la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. La radioterapia

que se efectúa con fotones de alta energía se usa como tratamiento complementario en todos los seminomas, porque son bien sensibles. Se debe irradiar los ganglios ilíacos, lumbo-aórticos, mediastino y espacio supraclavicular. Se alcanza la curación del 100 % en el estadio I y 98 % para el estadio II. Los seminomas en estadio III deben ser sometidos a quimioterapia ⁽²⁾.

La criptorquidia puede estar presente de forma aislada o asociada alteraciones de la diferenciación sexual, enfermedades endocrinas y cuadros mal-formativos o genéticos. El testículo criptorquídicico puede estar situado a lo largo de su trayecto habitual de descenso, ya sea intra-abdominal, en el canal inguinal o en la raíz del escroto, o en posición ectópica, por ejemplo testículo subcutáneo ⁽⁵⁾.

La criptorquidia se asocia a tumores testiculares en el 2 % de los casos, 5-10 veces más frecuente que la población general, sin embargo, se establece como el mayor factor de riesgo para el cáncer testicular y la infertilidad en el adulto. La incidencia de tumores testiculares en pacientes criptorquídicos es de 5-10 veces mayor que un testículo sano, y para algunos autores hasta 40 veces mayor ⁽⁶⁾.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente masculino de 23 años de edad quien acude en enero de 2015, refiriendo inicio de enfermedad actual de 6 meses de evolución caracterizado, por dolor en región lumbar derecha de moderada a fuerte intensidad que irradia a flanco y fosa iliaca derecha, que cede parcialmente con la administración de analgésicos, sin agravantes o concomitantes, motivo por el cual acude a valoración, refiere como antecedente personal de importancia criptorquidia diagnosticada a los 7 años de edad sin tratamiento, niega antecedente quirúrgico; al examen físico se evidencia abdomen blando deprimible doloroso a la palpación de flanco y fosa iliaca derecha, con masa palpable

levemente dolorosa en flanco derecho no móvil, región genital se evidencia bolsa escrotal con presencia de un solo testículo (Figura 1); se solicita ecografía abdominal la cual reporta LOE abdominal en hemiabdomen derecho, que no se relaciona con estructuras intra-abdominales. Se solicita tomografía abdominal donde se evidencia LOE bien delimitado retroperitoneal que abarca fosa iliaca derecha y pelvis (Figura 2), motivo por el cual es planificado para resolución quirúrgica en vista de presunción diagnóstico de LOE retroperitoneal con planteamiento quirúrgico laparotomía exploradora: toma de biopsia vs., resección tumoral.



Figura 1. Examen físico escrotal.



Figura 2. Corte coronal tomografía computarizada abdomino pélvica con contraste oral e intravenoso.

Es llevado a mesa operatoria en abril de 2015 realizándosele laparotomía exploradora con hallazgo intraoperatorio: tumor bien delimitado, encapsulado, de aproximadamente 15 cm de diámetro que ocupa flanco, fosa iliaca derecha y cavidad pélvica; se realiza la exéresis del mismo (Figura 3 y 4). Resultado de anatomía patológica: tumor seminomatoso. Se sugiere la realización de estudio inmunohistoquímico el cual reporta: seminoma metastásico con inmunomarcaje positivo para células neoplásicas con PLAP y C-KIT.



Figura 3. Muestra para biopsia (seminoma) cara anterior.



Figura 4. Muestra para biopsia (Seminoma) cara posterior.

En vista de hallazgos se refiere a centro oncológico para tratamiento médico el cual el paciente no cumple por decisión propia.

DISCUSIÓN

Los tumores de células germinales ocupan el 90 %-95 % de los tumores testiculares, incluyendo dentro de esta clasificación los seminomatosos; estos TCG se han visto ampliamente relacionados con trastornos primarios de las gónadas como son la hipospadia o la criptorquidia, siendo así, con múltiples factores relaciones con la aparición del seminoma, la criptorquidia es el más frecuente para el desarrollo del mismo. La manifestación de tumores seminomatosos extra-gonadales, es infrecuente, dentro de los cuales la localización retroperitoneal es la mayormente descrita.

Los testículos no descendidos están predispuestos a displasia o a un desarrollo aberrante de los gonadocitos durante el desarrollo fetal. Según lo descrito por Gómez R, el testículo criptorquídic tiene un potencial degenerativo superior al testículo normalmente descendido, estimándose un riesgo de malignidad entre 5 %-10 % sobre la población normal ⁽⁵⁾. El desarrollo tumoral es más frecuente en los testículos que ha permanecido más tiempo fuera de la bolsa escrotal. Sin embargo, no está demostrado que la intervención precoz, reduzca el riesgo degenerativo aunque un testículo descendido hasta la bolsa escrotal es más fácil de evaluar y se puede detectar una alteración estructural precozmente. Estableciendo los de mayor riesgo de malignización los intra-abdominales, con frecuencia histológica de seminoma para los testículos no descendidos, como lo describe Castillo F y col., en su estudio: histológicamente determinan en los testículos no descendidos el tumor desarrollado ha sido tipo seminoma (60 %), mientras que los desarrollados en testículos descendidos son de tipo carcinoma

embrionario (20 %) y teratoma (20 %) ⁽⁵⁾.

Dentro de los factores que influyen en la curación del paciente: el diagnóstico precoz es esencial siendo dificultoso en este caso por la localización del testículo intra-abdominal, dificultando la evaluación clínica regular para descartar cáncer testicular; además del tratamiento oportuno el cual se vio afectado por la receptividad y participación del paciente y sus familiares; presentado como resultado el peor de los pronósticos. El manejo del seminoma es múltiple, siendo en este caso inicialmente quirúrgico y posteriormente se plantea y sugiere inicio de radioterapia por la sensibilidad del seminoma a la misma.

Debemos considerar ante hallazgos al examen físico de ausencia testicular con tumor retroperitoneal respaldado por estudios imaginológicos, descartar tumor testicular tipo seminoma de localización extra-gonadal para su diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado y efectivo ⁽⁶⁾.

REFERENCIAS

1. Albers P, Albrecht W, Algaba F, Bokemeyer C, Cohn-Cedermark G, Fizazi K, et al. Guía Clínica sobre cáncer de testículo. 2010. Disponible en: URL: http://www.aeu.es/userfiles/06-guia_clinica_sobre_el_cancer_de_testiculo.Pdf.
2. Jiménez RMA, Solares SM, Martínez CJ, Martínez CP, Hinojosa GJ, Jesús Zamora MJ, et al. Oncoguía. Tumores germinales del testículo 2011. Disponible en: URL: <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1298054105.pdf>
3. Nápoles LN, Hijuelos E, Pérez M, Araluce JB. Seminoma gonadal retroperitoneal como causa poco frecuente de oclusión intestinal mecánica. Presentación de caso. 2015. Disponible en: URL: <http://www.medigraphic.com/pdfs/multimed/mul-2015/mul1511.pdf>.
4. Palma C, Maccioni R. Seminoma de testículo abdominal en un paciente adulto: Reporte de un caso. *Actas Urol Esp.* 2007;31(2):160-163.
5. [No author's list]. Tendencias actuales en el tratamiento y seguimiento de la criptorquidia. SAP. Subcomisiones, comités y grupos de trabajo. *Arch Argent Pediatr.* 2009;107(2):176-180.
6. Gomez P. Criptorquidia: Importancia del diagnóstico y tratamiento precoz. *Rev Venez Endocrinol Metabol.* 2014;2(1):14-17.

TUMOR NEUROENDOCRINO DE OVARIO CON METÁSTASIS GANGLIONAR

CARMEN MARÍA SUÁREZ, ALICIA SOSA QUIÑONES, ALIRIO MIJARES BRIÑEZ, MARÍA EUGENIA ORELLANA, VICTORIA BARRIOLA, RAÚL VERA G

SERVICIO DE CIRUGÍA CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: Describir 1 caso de carcinoma neuroendocrino de ovario que presentó metástasis ganglionar a cuello. **MÉTODO:** Se describe 1 caso clínico emblemático y revisión de la patología. **RESULTADOS:** Se evaluó una paciente de 53 años que contaban con antecedentes oncológicos de 2 tumores primarios uno de ellos con un diagnóstico fortuito. Encontrándose luego presencia lesión supraclavicular y cervical izquierda ameritando resolución quirúrgica cuyo diagnóstico histológico resultó como: carcinoma neuroendocrino de células grandes metastásico. **CONCLUSIÓN:** El carcinoma neuroendocrino de ovario, rara vez presenta metástasis cervicales siendo un caso inusual que ameritó revisión de la literatura.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma, neuroendocrino, ganglios, ovario.

SUMMARY

OBJECTIVE: To describe one case of neuroendocrine carcinoma of the ovary that present to neck lymph node metastasis. **METHOD:** Describing one landmark clinical cases and review of the pathology. **RESULTS:** A woman patient 53 year old had a history of cancer with 2 primary tumors one with a fortuitous diagnosis was evaluated. We found metastases supraclavicular presence and left cervical injury meriting surgical resolution which resulted histological diagnosis as large cell metastatic neuroendocrine carcinoma. **CONCLUSION:** The neuroendocrine carcinoma of the ovary, rarely presented cervical metastases being an unusual case that required the literature review.

KEY WORDS: Carcinoma, neuroendocrine, nodules, ovary.

Recibido: 21/12/2017 Revisado: 30/01/2018

Aceptado para publicación: 07/03/2018

Correspondencia: Dra. Carmen María Suárez. Centro Médico Docente la Trinidad. Av. Intercomunal La

Trinidad, El Hatillo. Caracas, Venezuela
Tel: 0414-3312678. E-mail:sanamujer@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos se originan de células de los islotes pancreáticos, células neuroendocrinas distribuidas a lo largo del epitelio intestinal y respiratorio, y células parafoliculares distribuidas en la tiroides. Estos tumores producen hormonas específicas, que dan síntomas y síndromes hipersecretorios específicos⁽¹⁾.

El sitio menos común de aparición de estos tumores es el ovario⁽²⁾, los tumores carcinoides primarios de ovario representan menos del 5 % de todos los tumores carcinoides⁽³⁾ y menos del 0,1 % de todos los tumores de ovario⁽⁴⁾. La edad media de diagnóstico es de 55 años (rango de 17- 83 años)⁽⁵⁾.

Poseen una incidencia de 32 % de enfermedad metastásica y 50 % de incidencia de síndrome carcinoide. La enfermedad metastásica ocurre en el hígado en 36 %-60 % de los pacientes⁽²⁾, siendo la metástasis ganglionar poco común. Es por ello que presentamos el siguiente caso clínico.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 53 años quien presentó sangrado a través de genitales externos hace aproximadamente 9 meses, por tal motivo acude a facultativo quien realiza histeroscopia y toma

muestra con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio, se solicita TAC preoperatoria evidenciándose aumento de volumen de ovario derecho, por ello es intervenida quirúrgicamente con diagnóstico preoperatorio: cáncer de endometrio con probable metástasis en ovario derecho, los hallazgos intraoperatorios fueron: plastrón que comprometía ovario derecho por tal motivo se realiza ooforectomía bilateral + protocolo de endometrio. Reportando en la biopsia ADC de endometrio, endometroide con patrón escamoso focal GII, estadio III, y un hallazgo fortuito de tumor neuroendocrino de ovario derecho estadio IC. Paciente inicia tratamiento con quimioterapia, en el sexto mes posoperatorio es referida a servicio de cirugía por presentar lesión supraclavicular izquierda, es evaluada evidenciándose lesión supraclavicular aproximadamente 6,3 cm x 5,5 cm de consistencia dura, adherida a planos profundos (Figura 1). Es llevada a mesa operatoria en junio de 2016, encontrando como hallazgos dos lesiones unidas entre sí, de 6 cm de diámetro cada una, de consistencia aumentada, poco móviles, encontradas tanto yugular inferior como supraclavicular izquierda, con tendencia a sumergirse al tórax. Se resecan ambas en su totalidad. La biopsia definitiva fue compatible con carcinoma neuroendocrino de células grandes metastásico; reportando en

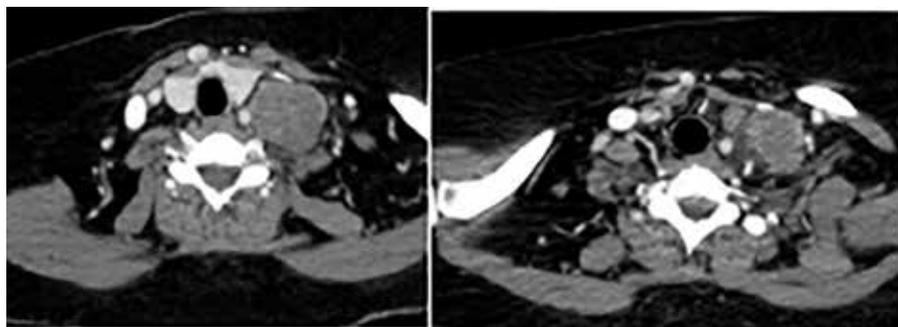


Figura 1. TAC LOE supraclavicular izquierdo

la inmunohistoquímica: ki67, enolasa neuronal específica, sinaptofisina y cromogranina positiva en escasas células tumorales este resultado

similar al tumor de ovario previo. Actualmente la paciente se mantiene recibiendo quimioterapia (Figura 2).



Figura 2. Vista macroscópica de la lesión.

DISCUSIÓN

El tumor carcinoide es una neoplasia que se origina en células del sistema neuroendocrino difuso, quizá derivadas de la cresta neural, aunque se ha descrito en cualquier órgano del endodermo primitivo. Más de 95 % de los tumores carcinoides surgen en tres sitios principales: apéndice, recto e intestino delgado. Aunque existen reportes en la literatura de lesiones de tipo neuroendocrino originadas en el cuello uterino ⁽⁶⁾. Se denomina síndrome carcinoide a todos los síntomas asociados con un tumor carcinoide. Estos tumores carcinoides pueden aparecer en el intestino delgado, el colon, los bronquios, el apéndice y el ovario. Existe comúnmente enfermedad hepática metastásica, y su gravedad y frecuencia son proporcionales al volumen del tumor que drena en la circulación sistémica ⁽²⁾.

Estos tumores neuroendocrinos secretan cantidades excesivas de múltiples hormonas; entre ellas: serotonina, takicininas, prostaglandinas,

catecolaminas e histamina. Estas, al igual que otros químicos, son responsables de vasodilatación, diarrea y sibilancias. La mayor parte de la serotonina es convertida por el cuerpo en ácido 5-hidroxiindolacético (A5HIA), el cual es un metabolito útil para el diagnóstico ⁽⁷⁾.

El tumor carcinoide de ovario neuroendocrino es extremadamente raro pero con frecuencia se acompaña de síndrome carcinoide espontáneo o provocado por la ingestión de sustancias que contienen tiraminas (queso azul, chocolate, alcohol, salsa roja, y vino tinto entre otros). La mayoría de los casos son en personas con enfermedad avanzada, con metástasis hepáticas o pulmonares, que es donde tiene lugar la depuración de las sustancias producidas por el tumor: cininas, serotoninas prostaglandinas, histamina, dopamina, 5 HTP, calicreínas y neuropéptido K ⁽⁸⁾.

Estos tumores carcinoides de ovario se pueden dividir en cuatro categorías: 1. Insulares 2. Trabecular 3. Mucinoso. 4. Mezclado. Los tumores carcinoides primarios normalmente se

comportan de una manera benigna. La mayoría contienen el patrón insular y son unilaterales en la etapa temprana ⁽⁹⁾.

En cuanto a las características anatómo-patológicas de estos tumores son: el carcinoide típico se caracteriza por tener células neoplásicas redondas uniformes y pequeñas, ultra estructuralmente este tumor contiene glándulas secretoras. El tumor carcinoide atípico es hiper celular, con alta actividad mitótica y contiene focos de necrosis. El carcinoma neuroendocrino de células grandes, es pobremente diferenciado, de alto grado de malignidad, sus células son grandes y con abundantes citoplasma. El tumor de células pequeñas tiene alta actividad mitótica y necrosis. El 60 % no reacciona con sinaptosina o cromogranina, ni enolasa neuroespecífica, por lo cual es el único que no requiere inmunohistoquímica para su diagnóstico ⁽⁶⁾.

La confirmación histológica de un tumor carcinoide en el ovario, es preciso buscar la presencia de gránulos citoplasmáticos neurosecretoras por tinción inmunohistoquímica positiva ⁽⁵⁾.

El caso evaluado en nuestro centro, se corresponden con un carcinoma neuroendocrino de ovario que presentó metástasis cervical siendo un sitio de metástasis poco común de los tumores neuroendocrinos, ameritando su estudio y revisión de la literatura.

REFERENCIAS

1. Somshekar G, Milton R, Davidson L, Thorpe A. Facial flushing due to recurrent bronchial carcinoid. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:1196-1199.
2. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev.* 2004;25:458-511.
3. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer.* 2003;97:934-959.
4. Talerman A. Germ cell tumor of the ovary. En: Kurman RJ, editor. *Blaunstein's Pathology of the Female Genital Tract.* Nueva York: Springer-Verlag; 1993.p.886-893.
5. Davis KP, Hartmann LK, Keeney GL, Shapiro H. Primary ovarian carcinoid tumors. *Gynecol Oncol.* 1996;61:259-265.
6. Suárez C, Luzzi F, Medina F, Di Giamprieto F, Anzola L, Calderaro F, et al. Tumores neuroendocrinos de cuello uterino. Experiencia en el Hospital Oncológico Padre Machado. *Rev Venez Oncol.* 2001;13(3):108-112.
7. Feldman JM, Lee EM. Serotonin content of foods: Effect on urinary excretion of 5-hydroxyindoleacetic acid. *Am J Clin Nutr.* 1985;42:639-643.
8. Arellano R, Torres A, García C, Domínguez A. Tumor carcinoide de ovario. Reporte de un caso y revisión bibliográfica. *Med Int Mex.* 2009;25(5):399-403.
9. Robboy SJ, Norris HJ, Scully RE. Insular carcinoid primary in the ovary. A clinic pathologic analysis of 48 cases. *Cancer.* 1975;36:404-418.

TUMORES DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA DE OVARIO. REPORTE DE CASO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

DIEGO DÍAZ BRAVO, JUAN CARLOS LOBO, JORGE HOEGL, LORETTA DI GIAMPRIETO F,
JEANNIE JURADO, ANTHONY LÓPEZ

SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO. IVSS. CARACAS

RESUMEN

OBJETIVO: Presentar experiencia obtenida en el manejo de tumores de células de la granulosa en el servicio de ginecología oncológica del Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. **MÉTODO:** Reporte de 2 casos con diagnóstico de tumor de células de la granulosa de ovario tratados y revisión de la literatura actualizada sobre el tema. **RESULTADOS:** 2 pacientes con edades comprendidas entre los 32 y 45 años de edad, con diagnóstico de tumor de células de la granulosa del ovario. La presentación clínica fue distinta en ambas pacientes, de forma inusual y como hallazgo ocasional. El diagnóstico histológico se obtuvo con cierta dificultad, atribuido a baja incidencia de esta patología y fue necesario el uso de estudios de inmunohistoquímica. Ambas pacientes recibieron tratamiento adyuvante esquema (bleomicina, etopósido y platino) con resultados favorables y evolución satisfactoria. **CONCLUSIONES:** Los tumores de células de la granulosa, son de muy baja frecuencia, algunos casos de difícil diagnóstico. La terapia quirúrgica está indicada como primera opción, sin embargo, la buena respuesta a los esquemas de quimioterapia permite conductas más conservadoras en pacientes con deseos de fertilidad y con buen pronóstico.

PALABRAS CLAVE: Tumor, células, granulosa, ovario, cáncer, estroma ovárico.

SUMMARY

OBJECTIVE: To present the experience gained in the management of tumors of the granulosa cells in Gynecology Oncology service of the IVSS Hospital Oncology Service. **METHOD:** We report of 2 cases of patients with diagnosis of tumor of the granulosa cells of the ovarian and review the literature actualized from the theme. **RESULTS:** 2 patients were evaluated with ages ranging between 32 and 45 years of age, with a diagnosis of the ovarian granulosa cell tumor. The clinical presentation was different in the both patients, unusual form and as occasional finding. The histological diagnosis was obtained with some difficulty, attributed to the low incidence of this pathology and we necessitated the use of immunohistochemistry studies. The both patients received adjuvant treatment with the bleomycin, the etoposide and the platinum) with favorable results and satisfactory evolution. **CONCLUSIONS:** The granulosa cell tumors are of very low frequency and in some cases had difficult diagnosis. The surgical therapy is indicated as a first option; however, the good response to chemotherapy schemes allows more conservative behavior in patients with desires of fertility and good prognosis.

KEY WORDS: Tumor, cells, granulosa, ovarian, cancer, ovary stroma.

Recibido: 28/12/2017 Revisado: 15/02/2018

Aceptado para publicación: 10/03/2018

Correspondencia: Dr. Diego Díaz B. Servicios
Oncológicos Hospitalarios IVSS. El Cementerio, Calle

Alejandro Calvo I. Tel:+544148130801.

E-mail: dadb1986@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los tumores de las células de la granulosa del ovario fueron descritos por Rokitansky en 1855 ⁽¹⁾. Estos son únicos, hormonalmente activos o secretan estrógenos, constituyen aproximadamente el 1 % a 2 % de todos los cánceres del ovario ⁽²⁾. Es el tumor más común de los correspondientes a tumores del estroma y de los cordones sexuales, presentándose en dos formas histopatológicamente diferentes, más comúnmente como tumores de las células de la granulosa del adulto (TCGA), y en menor frecuencia como tumor de la célula de la granulosa juvenil (TCGJ). Sin embargo, se han reportado algunos casos de TCGA agresiva ^(3,4). Patológicamente, TCGA agresivos se caracterizaron por la actividad mitótica enérgica con más de 10/10 campos de alta potencia igual o de alto índice de marcaje Ki-67 más de 60 % ⁽⁴⁾.

En contraste con los tumores epiteliales de ovario, los TCGA son considerados de bajo potencial de malignidad y se caracterizan por un crecimiento lento y recurrencia tardía ^(5,6). La cirugía es actualmente el tratamiento para el manejo inicial de las mujeres con esta patología con el objetivo de una resección completa del tumor. Aún no está establecido el rol de la quimioterapia adyuvante o terapia hormonal adyuvante. En contraste, la quimioterapia sistémica es una terapia usada comúnmente en mujeres con tumores de células de la granulosa en estadios avanzados o en enfermedad recurrente ⁽⁷⁾.

CASO 1

Paciente de 45 años de edad, nuligesta, quien consulta por aumento de volumen abdominal de 5 meses de evolución aproximadamente, asociado a dolor abdominal difuso de moderada intensidad, sin atenuantes, por lo que acude a facultativo quien evalúa realiza ecosonograma

pélvico encontrando tumor pélvico y refiere a nuestro centro hospitalario donde es evaluada, evidenciando al examen físico tumor abdominal que llega hasta apéndice xifoides, se discute caso y se decide realizar laparotomía ginecológica más corte congelado, evidenciando un gigante de ovario derecho, multiloculado, cápsula no rota de 30 cm x 20 cm aproximadamente. Se evidencian 1 000 cm³ de líquido ascítico y se toma muestra para estudio histológico. Múltiples adherencias laxas entre cara posterior del tumor, asas intestinales, epiplón y colon ascendente. Ovario izquierdo de aspecto y configuración normal. Útero de 8 cm x 6 cm x 4 cm. Ganglios pélvicos y para-aórticos no palpables. Corte congelado diferido reportan no de extirpe epitelial y posible tumor de células de granulosa con componente sólido vs., tumor germinal. Se realiza cirugía estadiadora de ovario con conservación de útero y ovario izquierdo en vista de compromiso hemodinámico de la paciente. Resultado de biopsia definitiva concluye como tumor del estroma compatible con tumor de células de la granulosa maligno, extensas áreas necróticas y hemorrágicas e invasión focal a la cápsula, resto de muestras tomadas, negativo para malignidad. Se concluye como cáncer de ovario estadio IC de la granulosa. Se indica valoración por servicio de oncología médica para tratamiento de quimioterapia adyuvante, donde se inicia tratamiento a base de etopósido y cisplatino por 3 ciclos, con evolución satisfactoria, sin evidencia de enfermedad hasta la actualidad.

CASO 2

Se trata de paciente de 32 años de edad quien durante acto quirúrgico por cesárea segmentaria, obtienen como hallazgo, tumor retroperitoneal de aproximadamente 980 g, el cual reseca parcialmente, y toman biopsia de epiplón; realizan estudio anatomopatológico e inmunohistoquímica que concluye tumor maligno de la vaina de los nervios periféricos, es

referida a este centro hospitalario donde realizan revisión de láminas y bloques concluyendo GIST extra gastrointestinal, en vista de incongruencia anatomopatológica y hallazgos tomográficos de metástasis hepática, es llevada nuevamente a mesa operatoria donde realizan toma de biopsia de líquido peritoneal, epiplón e hígado cuyos estudios de inmunohistoquímica concluyen como tumor ovárico de los cordones sexuales y estroma tipo granulosa juvenil con patrón sólido y macro-folicular, presencia de luteinización focal, metastásico. Se concluye como carcinoma de ovario del estroma y cordones sexuales más tumor TGCJ estadio IVB (hepático), recibe tratamiento de quimioterapia a base de etopósido, cisplatino y bleomicina por 3 ciclos y solo etopósido más platino por 2 ciclos. Actualmente en control semestral por servicio de ginecología oncológica, sin evidencia de enfermedad en estudios de seguimiento.

DISCUSIÓN

La modalidad de tratamiento tradicional es la resección completa del tumor con salpingooforectomía unilateral en pacientes con deseos de preservar la fertilidad. La salpingooforectomía bilateral está indicada en pacientes con paridad satisfecha. En nuestro primer caso a pesar de paciente sin paridad y con edad de 45 años se decidió solo la oofosalpinguectomía unilateral por compromiso hemodinámico con preservación de ovario contralateral y útero, obteniendo una adecuada respuesta a la quimioterapia. La necesidad de tratamiento complementario para esta enfermedad es discutible. Actualmente, no existe evidencia de la utilidad de la adyuvancia con enfermedad en etapa I. Tampoco es clara su utilidad en enfermedad avanzada completamente resecada. En etapa avanzada se ha planteado, terapia hormonal (análogos

GnRH, progestágenos), quimioterapia o seguimiento clínico con conducta expectante. La elección de una de ellas dependerá de si se trata o no de una paciente en edad avanzada y de su condición general. Solo ante enfermedad avanzada incompletamente resecada, la terapia complementaria estaría indicada.

Colombo y col., han revisado recientemente con cierto detalle los enfoques quirúrgicos disponibles ⁽⁸⁾, llegan a la conclusión que hay un lugar para la cirugía conservadora sin histerectomía en mujeres más jóvenes. Esta recomendación es confirmada por el análisis retrospectivo amplio de Zhang y col., en el que los resultados con la cirugía conservadora no difieren de los que utilizan en la cirugía estándar con la histerectomía ⁽⁹⁾.

En nuestro 2° caso la paciente presentó enfermedad extra ovárica, se optó por la quimioterapia en esquema de bleomicina, cisplatino y etopósido, con adecuada respuesta y evolución satisfactoria sin evidencia de enfermedad hasta la actualidad. Cuello y col., en etapa avanzada se han planteado radioterapia, terapia hormonal (análogos GnRH, progestágenos) ⁽¹⁰⁾, quimioterapia o seguimiento clínico con conducta expectante. Como se planteó anteriormente la elección de una de ellas dependerá de si se trata o no de una paciente en edad avanzada y de su condición general.

En cuanto a la dosificación hormonal, los marcadores habituales utilizados en su evaluación y seguimiento han sido los niveles de estradiol plasmático y de inhibina (subunidad alfa), siendo esta última el principal marcador tumoral de las neoplasias estromales ováricas, dado que se encuentra elevada en el 17 % a 80 % de los casos; sin embargo, su elevación no es un evento exclusivo de esta situación clínica, porque esta hormona también puede estar aumentada cuando se presentan otros tipos de tumores ováricos, como son, las neoplasias epiteliales mucinosas del ovario. Además, la interpretación de su

incremento como algo anormal en las mujeres jóvenes, debe hacerse de forma muy cuidadosa, dado que sus concentraciones varían a lo largo del ciclo menstrual, por lo que se recomienda que en estas pacientes la medición de la hormona se haga inmediatamente después de la menstruación, cuando se produce el nadir de secreción de la inhibina ⁽¹¹⁾.

Por otra parte, los niveles de estradiol pueden ser útiles también para valorar la respuesta al tratamiento y la aparición de diseminación o de una posible recurrencia tumoral; no obstante, el 30 % de los tumores de células de la granulosa no producen hormonas esteroideas o en otros casos, los niveles de producción hormonal son tan bajos que no pueden ser usados para la valoración del seguimiento de estos tumores.

Esto es generalmente aceptado en pacientes con estadio FIGO mayores de IA que recibieron tratamiento quirúrgico óptimo. La cirugía preservadora de fertilidad con salpingooforectomía unilateral es factible en pacientes jóvenes con deseos de fertilidad ⁽⁷⁾.

REFERENCIAS

1. Vani BR, Geethamala K, Geetha RL, Srinivasa M. Granulosa cell tumor of ovary: A clinic-pathological study of four cases with brief review of literature. *J Midlife Health*. 2014;5(3):135-138.
2. Schumer ST, Cannistra S. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol*. 2003;21:1180-1189.
3. Jozwicki W, Brożyna AA, Walentowicz, M, Grabiec M. Bilateral aggressive malignant granulosa cell tumor with essentially different immunophenotypes in primary and metastatic lesions comprising predominantly sarcomatoid and fibro comatous patterns - looking for prognostic markers: A case report. *Arch Med Sci*. 2011;7:918-922.
4. Tamura R, Yokoyama Y, Yanagita T, Matsumura Y, Abe K, Taniguchi R, et al. Presentation of two patients with malignant granulosa cell tumors, with a review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2102;10:185.
5. Sonoyama A, Kanda M, Ojima Y, Kizaki T Ohara N. Aggressive granulosa cell tumor of the ovary with rapid recurrence: A case report and review of the literature. *Kobe J Med SCI*. 2105;61(4):E109-114.
6. Jamieson S, Fuller PJ. Management of granulosa cell tumors of the ovary. *Curr Opin Oncol*. 2008;20:560-564.
7. Dogan A, Solass W, Tempfer CB. Cytoreductive surgery followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent adult granulosa cell tumor: A case report *Gynecol Oncol Rep*. 2016;16:21-23.
8. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol*. 2007;25:2944-2951.
9. Zhang M, Cheung MK, Shin JY, Kapp DS, Husain A, Teng NN, et al. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary: An analysis of 376 women. *Gynecol Oncol*. 2007;104:396-400.
10. qbal A, Novodvorsky P, Lubina-Solomon A, Kew FM, Webster J. Juvenile granulosa cell tumour of the ovary presenting with hyperprolactinemic amenorrhea and galactorrhea. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2016;2016:160006.
11. Bujardón I, González F, López S, González I. Tumor adulto de células de la granulosa del ovario: Presentación de un caso. *Archivo Médico de Camagüey*. 2015;19(5):489-494.

TRIADA TERAPÉUTICA PARA EL TRATAMIENTO DEL LINFEDEMA POSMASTECTOMÍA

ELIZABETH PATRICIA OLMOS TORRES

CENTRO DE REHABILITACIÓN NEUROMUSCULAR, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: Conocer los efectos de la crioterapia, drenajes y ejercicios en el tratamiento del linfedema posmastectomía.

MÉTODO: Investigación de tipo experimental, longitudinal prospectiva; la población para este estudio estuvo constituida por 50 pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario, que presentaron linfedema unilateral de miembro superior. La recolección de datos se realizó a través de informes médicos, evaluación física y funcional, con registro de medidas perimetrales del miembro superior afecto de forma sistemática. Este método se basa en la secuencia de procedimientos y técnicas que impulsan la activación de los factores intrínsecos que intervienen en la progresión del flujo linfático como la linfomotilidad o vasomotricidad linfática. Los resultados se analizaron a través de la estadística descriptiva se aplicó el estadístico *t de student* para establecer las diferencias significativas de reducción del volumen entre el linfedema inicial y el linfedema final.

RESULTADOS: El 80 % de los pacientes que presentaron aumento en la temperatura del miembro superior afecto de 39°Celsius, descendieron a 37°Celsius. Los linfedemas del miembro superior derecho presentaron mejor evolución y respuesta al tratamiento que los del miembro superior izquierdo. El 82 % de los pacientes no presentó ningún tipo de complicaciones con los procedimientos terapéuticos utilizados. **CONCLUSIONES:** La aplicación de crioterapia, drenajes y ejercicios disminuye el volumen de linfa en el brazo a mediano y largo plazo y se promueve el movimiento activo del miembro superior comprometido como medida profiláctica y terapéutica.

PALABRAS CLAVE: Sistema linfático, linfedema posmastectomía, crioterapia, drenajes, ejercicios de bombeo.

SUMMARY

OBJECTIVE: To know the effects of cryotherapy, drainage and exercises in the treatment of post-mastectomy lymphedema.

METHOD: It is an experimental, longitudinal prospective type research; the population for this study consisted of 50 patients with a diagnosis of mammary carcinoma, who presented unilateral lymphedema of the upper limb. Data collection was carried out through medical reports, physical and functional evaluation, with registry of perimetral measurements of the affected superior member in a systematic way. This method is based on the sequence of procedures and techniques that drive the activation of the intrinsic factors that intervene in the progression of the lymphatic flow such as lymphomotility or lymphatic vasomotricity. The results were analyzed through descriptive statistics and the student's t-statistic was applied to establish the significant differences in volume reduction between the initial lymphedema and the final lymphedema. **RESULTS:** 80 % of the patients who presented increase in the temperature of the upper limb affected of 0.61°Celsius, descended to 0.59°Celsius. The lymphedemas of the upper right member presented better evolution and response to treatment than those of the upper left member. 82 % of the patients did not present any type of complications with the therapeutic procedures used. **CONCLUSIONS:** The application of cryotherapy, drainage and exercises decreases the volume of lymph in the arm to medium and long term and promotes the active movement of the upper limb compromised as a prophylactic and therapeutic measure.

KEY WORDS: Lymphatic system, post-mastectomy lymphedema, cryotherapy, drainages, pumping exercises.

Recibido: 05/12/2017 Revisado: 30/01/2018

Aceptado para publicación: 10/03/2018

Correspondencia: Lic. Elizabeth Olmos. Av. A. La

Carlota quinta Mercedes # 13-10 Caracas. Tel: 0416-6143203. E-mail: patriciaolmos1@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

El linfedema posmastectomía es una insuficiencia linfática mecánica por oclusión, caracterizado por la acumulación de proteínas tisulares en el intersticio, junto al arrastre de linfa que conlleva (linfostasis⁽¹⁾ que produce un aumento progresivo de la extremidad con disminución de su capacidad funcional e inmunológica, aumento de peso y modificaciones morfológicas⁽²⁾.

Se ha reportado el linfedema, con una incidencia del 20 % al 25 % en pacientes con disección de los ganglios linfáticos axilares, hasta un 35 % al 40 % al asociarse con radioterapia y con la técnica de ganglios linfáticos centinela, la incidencia de linfedema secundario varía de 3 % al 22 %⁽³⁾.

La causa del linfedema es multifactorial, las principales causas están asociada con la disección axilar (Handley 1908) y la radioterapia (Treves 1957)⁽⁴⁾. Otros factores etiológicos que contribuyen al establecimiento de esta alteración están relacionados con el acto quirúrgico, complicaciones en el posoperatorio inmediato, falta de indicaciones médicas para el tratamiento kinésico y déficit de información acerca de las medidas higiénicas que toda persona operada por cáncer de mama debe conocer.

Para el tratamiento del linfedema los métodos más utilizados son la terapia descongestiva compleja creada por Foldi en Alemania, dividida en tres componentes:

1. Miolinfokinesis. Ejercicios sobre los músculos que ayudan a circular la linfa
2. La aplicación del drenaje linfático manual
3. El sistema descompresión que se lleva a cabo mediante vendajes hechos con técnicas específicas⁽⁵⁾.

Otro método que se aplica es la terapia linfática compleja desarrollada por Casley-Smith en Australia, que incluye el estudio de la

microcirculación, el uso de benzopironas para tratar la filariasis linfática y otros edemas altos en proteínas, y el desarrollo de secuencias de ejercicio junto a la incorporación de elementos de drenaje linfático manual (DLM), tal como respiración profunda, estímulo de los nodos linfáticos intactos y fragmentos breves de auto-DLM. Este método combina: cuidados de la piel; drenaje linfático manual; vendajes de baja elasticidad y/o prendas de contención y secuencia de ejercicios descongestionantes⁽⁶⁾.

El desarrollo tecnológico en el diagnóstico temprano del carcinoma de mama es cada vez mayor. La tomosíntesis, permiten obtener imágenes milimétricas de lesiones precancerosa y/o cáncer mínimos. También, avances en el área de la cirugía, en el tratamiento sistémico y en el campo de la radioterapia⁽⁷⁾. Aunque, se han obtenidos progresos significativos en el diagnóstico y tratamiento; el linfedema posmastectomía sigue siendo la secuela más importante del tratamiento del cáncer de mama, y ha sido una patología olvidada, rezagada por los avances científicos-tecnológicos y también por la difusión de procedimientos más eficaces para la detección y tratamiento.

Por tal motivo, el propósito de este trabajo es conocer los efectos de la crioterapia, drenajes y ejercicios en el tratamiento del linfedema posmastectomía, y para ello se identifican los factores que predisponen la aparición del linfedema, sus síntomas, los efectos fisiológicos de la crioterapia, los resultados después de la aplicación de las técnicas de drenajes, identificación de los ejercicios terapéuticos que impulsan la activación de la bomba muscular y toraco-abdominal, y disminuyan el riesgo de complicaciones.

MÉTODO

La triada terapéutica formada por crioterapia,

drenajes y ejercicios, está fundamentada en la secuencia de procedimientos y técnicas que tienen como finalidad impulsar la circulación vascular, venoso y linfático, generando las condiciones físicas y fisiológicas propicias para la activación de los factores intrínsecos que intervienen en la progresión del flujo linfático como: la linfomotilidad o vasomotricidad linfática, la acción de las válvulas, la actividad del músculo esquelético y la bomba toraco-abdominal⁽⁴⁾, utilizando como agente físico la crioterapia y procedimientos terapéuticos que ejercen efecto drenante, como el drenaje linfático postural, el drenaje linfático manual, los ejercicios de bombeo y los ejercicios respiratorios.

El medio físico aplicado, para el tratamiento del linfedema es la crioterapia. Los efectos se producen de forma inmediata y el grado de enfriamiento conseguido depende de la técnica empleada, del tiempo de aplicación, de la temperatura corporal inicial y de la superficie a tratar⁽⁸⁾. Una vez conseguido el descenso en la temperatura del brazo, se procede a la ejecución de la técnica de drenaje linfático postural (DLP), el cual, es la correcta posición de los segmentos corporales favorecidos por la fuerza de la gravedad. (Newton, Ley de Gravitación Universal).

La posición en “decúbito lateral con flexo-elevación del miembro superior afecto” (cambios de posturas del brazo) acelerar el transporte de las corrientes linfáticas en una sola dirección; desde los diferentes órganos (desde la mano hasta la base del cuello), iniciando su trayecto en los espacios intersticiales como capilares linfáticos (linfáticos iniciales), continúan en vasos linfáticos que alcanzan los troncos y de estos, finalmente, desembocan a la derecha, en el conducto linfático y a la izquierda en el conducto torácico⁽⁹⁾. El DLP sigue el ordenamiento anatómico, la secuencia y dirección de las corrientes linfáticas acelerando el drenaje de la linfa hacia el ángulo venoso.

Esta posición es la recomendada para la realización del DLM, con énfasis en dirección hacia las corrientes derivativas o compensatorias del miembro superior sin estación ganglionar axilar. Autores como Mascagni, Caplan y Ciucci han descrito corrientes linfáticas de la extremidad superior que no tienen estación ganglionar axilar. Estas son: la corriente cefálica, presente en un 80 % de casos conformada en la mayoría de los casos por 1 o 2 vasos. La corriente escapular posterior, presente en el 30 % de los casos a 70 %. La corriente radio-húmero- cervical, encontrada en el 2 % de casos, está formada por 1 solo vaso linfático^(10,11).

Los cambios causados en la anatomía y fisiología en el sistema linfático del miembro superior como consecuencia del tratamiento quirúrgico para el cáncer de mama, tal es el caso de la disección de los ganglios linfáticos axilares. Y debido a que todas las corrientes atraviesan por lo menos un grupo de ganglios, siendo la cadena ganglionar axilar el centro principal de drenaje linfático del miembro superior, es conveniente y necesario drenar siguiendo las tres corrientes derivativas ya mencionadas, para dirigir la linfa hacia territorios linfáticos sanos sin hacer estación en la cadena ganglionar axilar. (teoría sobre mecanismos de compensación del sistema linfático del miembro superior).

El movimiento activo y los ejercicios respiratorios, son mecanismos que actúa de forma permanente y dinámica sobre el automatismo de los linfáticos y las válvulas endolinfáticas. La activación de la bomba músculo-esquelética ejerce una “especie de orden” que provoca la compresión de los vasos linfáticos y de las venas facilitando que la linfa fluya hacia el confluente yugulo-subclavio. La bomba respiratoria también mantiene el flujo linfático gracias a los cambios de presión que tienen lugar durante la inspiración. La linfa fluye desde la región abdominal donde la presión es mayor, hacia la región torácica donde la presión es menor. Cuando la presión

se revierte durante la espiración, las válvulas previenen el reflujo de la linfa. Además, cuando los vasos linfáticos se distienden, el músculo liso de sus paredes se contrae permitiendo que la linfa se dirija desde un segmento del vaso al siguiente⁽¹²⁾. Por último, y lo más importante, orientar nuestros esfuerzos en la educación y cuidados preventivos.

Para la aplicación de este método, se procedió a recabar información de informes médicos, evaluación física y funcional, con registros de medidas perimétrales del miembro superior comprometido de forma sistémica, con controles periódicos y seguimiento hasta finalizar el tratamiento.

Para cuantificar el volumen del brazo, se emplearon medidas perimétrales (circometría)⁽¹³⁾ que consiste en medir la circunferencia del brazo en cinco puntos anatómicos, la diferencia de la sumatoria de los dos brazos indica el volumen de linfedema. Registrado en cm (Figura 1).

La población está constituida por cincuenta (50) pacientes que presentaron linfedema

unilateral posmastectomía, por carcinoma mamario. Los cuales son referidos por instituciones públicas y privadas al Centro de Rehabilitación Neuromuscular, donde se llevó a cabo esta investigación, entre los años 2007 al 2015.

Es una investigación de tipo experimental, longitudinal prospectiva debido al tiempo de duración, ocho (8) años.

Los criterios de inclusión para los pacientes son: mastectomía; disección axilar; linfedema del miembro superior unilateral.

Los criterios de exclusión son: linfedema bilateral; linfedema con lesión del plexo braquial.

Se procedió a registrar los datos de acuerdo al miembro superior comprometido identificado como miembro superior derecho (MSD) y miembro superior izquierdo (MSI), constituyendo dos grupos con linfedema, un grupo de 27 pacientes con MSD y otro de 23 pacientes con MSI comprometido. Los datos se registraron antes y después de la aplicación del tratamiento, se analizó la efectividad del tratamiento en ambos

Nº	Paciente: xx	Miembro Superior Izquierdo (MSI)	Miembro Superior Derecho (MSD)		Cant. Eliminada (Dif.)
			Medida Inicial	Medida Final	
1	Brazo superior	46	49	46	3,0
2	Brazo inferior	35	40	36,5	3,5
3	Antebrazo superior	28	36	30	6,0
4	Antebrazo inferior	20	26	21	5,0
5	Mano	19	22	19,5	2,5
Sumatoria Σ : cm		148	173	153	20
Cantidad linfedema: cm			25	5	
Cantidad eliminada: cm				20	

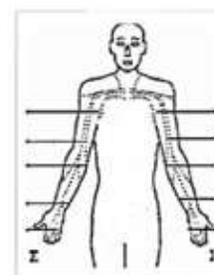
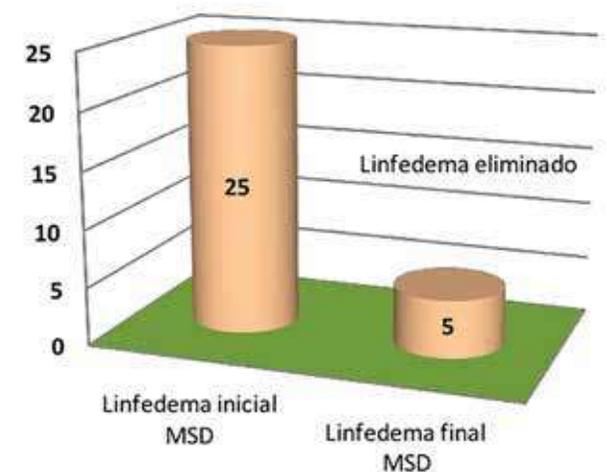


Figura 1. Circometría. Medidas perimétrales del miembro superior derecho inicial y final.

miembros por el volumen de linfa eliminada entre el volumen de linfa inicial, el resultado se multiplica por 100, el porcentaje obtenido indica la efectividad (Figura 2).



$$\text{Efectividad} = \frac{\text{Volumen eliminado } 20}{\text{Volumen inicial } 25} \times 100 = 80 \%$$

Figura 2. Representación gráfica del resultado obtenido aplicando la fórmula para el cálculo porcentual de la efectividad del tratamiento.

La fórmula aplicada es:

$$\text{Efectividad} = \frac{\text{Volumen de linfa eliminada} = R \square 100 = R \%}{\text{Volumen de linfa inicial}}$$

Se aplicó la estadística descriptiva simple y el estadístico t de Student, que corresponde a una diferencia de medias entre grupos relacionados⁽¹⁴⁾ con una probabilidad menor o igual a de $P \leq 0,05$ o menor o igual a $P \leq 0,10$.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos son: la primera causa de la aparición del linfedema es la disección axilar con un 86 % de presencia y la radioterapia con un 82 %. El 80 % de los pacientes presentaron aumento en la temperatura del miembro superior afecto, en ambos grupos un promedio de 39° Celsius, el cual fue un (hallazgo significativo,) presente en la mayoría de linfedemas en estudio. Motivo por la cual se incorporó la crioterapia como modalidad terapéutica.

Al finalizar el tratamiento el 100 % de los pacientes de ambos grupos con linfedema, tanto los de MSD como los de MSI normalizaron la temperatura de sus brazos, de 39° Celsius, descendieron a 37° Celsius aproximadamente.

Con los procedimientos terapéuticos aplicados, hubo disminución considerable de linfedema en MSD y MSI al finalizar el tratamiento. Los linfedemas del MSD, tuvo 68,48 % de efectividad y los de MSI un 51,26 % demostrando que los linfedemas del MSD tienen mejor respuesta al tratamiento que los del MSI (Figura 3).

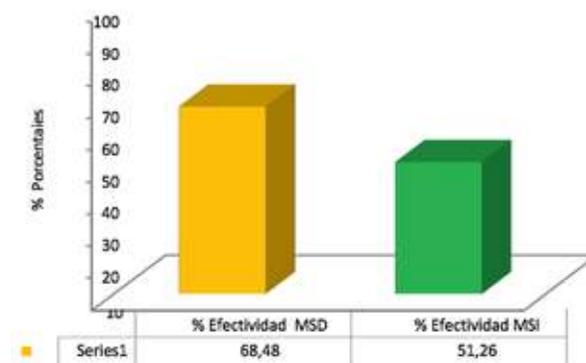


Figura 3. Efectividad total porcentual de la aplicación del tratamiento (crioterapia, drenajes y ejercicios) en miembros superior derecho y miembro superior izquierdo.

Se aplicó el estadístico t de Student o diferencias de medias para grupos relacionados para establecer las diferencias significativas de eliminación de linfa en los miembros implicados, en el grupo de MSD, se obtuvo una diferencia significativa de reducción de linfedema después del tratamiento, de $P(T \leq t)$ de 0,00000023563 con un $P \leq 0,001$ lo que se traduce en que el 99,99 % de los pacientes eliminaron una cantidad

importante de linfa (Cuadro 1), en el grupo de MSI se obtuvo una $P(T \leq t)$ de 0,00000049848 con una $P \leq 0,001$ referida a un 95 % (Cuadro 2), estas diferencias muestran que ambos miembros redujeron una alta proporción de linfa, sin embargo, el MSD se evidencia con más tendencia a reducir mayor cantidad de linfa, mejorando la movilidad y la funcionalidad.

El 82 % de los pacientes no presentó ningún

Cuadro 1. Diferencia significativa de reducción de linfedema inicial y final del MSD prueba t de Student grupos relacionados a un $P \leq 0,001$

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
LIMSD	LFMSD	
	Variable 1	Variable 2
Media	8,111111111	2,98148148
Varianza	22,21794872	4,7977208
Observaciones	27	27
Coefficiente de correlación de Pearson	0,530125923	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	26	
Estadístico t	6,649244036	
P(T<=t) una cola	0,00000023563	
Valor crítico de t (una cola)	1,70561792	
P(T<=t) dos colas	0,000000471268	
Valor crítico de t (dos colas)	2,055529439	

Cuadro 2. Diferencia significativa de reducción de linfedema inicial y final del MSI prueba t de Student grupos relacionados a un $P \leq 0,001$

Prueba t para medias de dos muestras emparejadas		
LIMSI	LFMSI	
	Variable 1	Variable 2
Media	13,86956522	8,23913043
Varianza	142,5049407	107,906126
Observaciones	23	23
Coefficiente de correlación de Pearson	0,960729054	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	22	
Estadístico t	7,749490987	
P(T<=t) una cola	0,000000049848	
Valor crítico de t (una cola)	1,717144374	
P(T<=t) dos colas	0,000000099696	
Valor crítico de t (dos colas)	2,073873068	

tipo de complicaciones con los procedimientos terapéuticos aplicados. El 12 % desarrolló algún proceso infeccioso, distribuidos de la siguiente manera: 3 casos con celulitis, 2 linfangitis y 1 erisipela. Siendo estos, la principal complicación del linfedema por su tendencia a la recidiva, convirtiéndose en un proceso evolutivo, crónico y con baja respuesta al tratamiento rehabilitador.

DISCUSIÓN

En esta investigación se demuestra la efectividad del nuevo método terapéutico en la reducción del linfedema posmastectomía a mediano y largo plazo, beneficiando a un número importante de pacientes que lo demandan.

Uno de los hallazgos más importante de esta investigación es el aumento en la temperatura del miembro afecto, indicador de probable factor etiológico, que antecede a la instauración del linfedema. Ratificando que el calor aumenta la producción de linfa, creando un medio propicio para el desarrollo de infecciones.

El tratamiento aplicado, confirma la disminución del linfedema en ambos grupos

del MSD y MSI (Figura 4 y 5), sin embargo, sus comportamientos son diferentes. La circometría evidencia que los linfedema del MSD, presentaron mayor disminución del volumen de linfa y en menor tiempo, que los del MSI. Esta desigualdad en la disminución de linfa se atribuye a la asimetría en la anatomía del sistema linfático, en el cual, el conducto linfático derecho, drena la linfa procedente de la mitad derecha de la cabeza, del cuello, miembro superior derecho y del tórax. Situado en la parte antero-lateral de la base del cuello, desembocando en el ángulo venoso yugulo-subclavio derecho. Drenando menos cantidad de linfa □ parte, y su recorrido es más corto (1 cm o 2 cm de longitud), en comparación al MSI, en donde, el conducto torácico, drena la linfa de la mitad izquierda de la cabeza, del cuello, tórax, miembro superior izquierdo, todo el abdomen, la pelvis y miembros inferiores.

Se inicia en la parte superior del abdomen. En su origen existe una zona ensanchada llamada cisterna de Pecquet, que se halla delante de la XI vértebra dorsal y detrás de la aorta. Atraviesa el diafragma y pasa al tórax a través del *hiatus aorticus*. A nivel del tórax, el conducto torácico



Figura 4. A. Linfedema en mano y antebrazo MDS antes de la aplicación del tratamiento (octubre 2008) 3.B. Siete años después de haber recibido tratamiento fisioterapéutico (marzo 2017).



Figura 5. A. Linfedema en mano y antebrazo MSI (signo de fóvea positivo) 4.B. Después de la aplicación del tratamiento.

asciende desembocando a modo de cayado en el ángulo venoso yugulo- subclavio izquierdo. Este conducto drena las □ parte restante de linfa y su trayecto es más largo (20 cm a 30 cm de longitud)⁽¹⁰⁾.

Cambiar paradigmas de procedimientos utilizados por muchos años, no ha sido una tarea fácil. Esta investigación reestructura el tratamiento para el linfedema con nuevos esquemas basados en la anatomo-fisiopatología linfática y evidencia clínica. Incorporando: a.

La crioterapia como modalidad terapéutica, b. **La técnica de DLP.** Potenciando su eficacia, al realizar desde esta posición, el DLM con énfasis en dirección hacia las corrientes derivativas del miembro superior sin estación ganglionar axilar. El DLM fue desarrollado por el Vodder en (1930), el cual sigue siendo la técnica insustituible en el tratamiento para el linfedema⁽¹⁵⁾ c. **Ejercicios de bombeo del miembro superior** de distal a proximal (mano-hombro) y d. Se promueve desde el posoperatorio inmediato el movimiento

activo precoz del brazo como medida profiláctica y una vez instaurado el linfedema como medida terapéutica.

Este método no emplea para el miembro edematoso sistemas de compresión (vendajes, preso-terapia o prendas de contención), porque con el vendaje, es imposible mantener una presión invariable desde el inicio hasta el final durante el recorrido por la extremidad. Además, si no se aplica adecuadamente puede originar otras complicaciones (dolor, isquemia o edema distal) ⁽¹⁶⁾.

El uso del vendaje y prendas de contención, limitan la contracción del músculo, ejerciendo una compresión estática sobre los vasos linfáticos (linfangiones), produciendo un efecto de vaciado temporal, pero al retirarse se genera un nuevo llenado, la linfa no se drena se desplaza. La compresión ejercida sobre el brazo, (corrientes linfáticas superficiales) por los métodos ya mencionados, bloquean los factores intrínsecos que intervienen en el bombeo progresivo de la circulación de la linfa. En el que intervienen: a. La contracción de los músculos y b. Las válvulas endolinfáticas. Estas delimitan entre una y otra un sector llamado linfangión, siendo está la fuerza motora más importante para transportar la linfa ⁽⁴⁾. Solo se recomienda el uso de manga con dediles, realizadas a la medida del brazo, únicamente cuando el paciente deba viajar utilizando medio de transporte aéreo, por el descenso de la presión atmosférica.

Podemos concluir que el método basado en crioterapia, drenajes y ejercicios es efectivo para disminuir el volumen de linfa en la extremidad a mediano y a largo plazo.

El aumento en la temperatura del miembro superior afecto, debe considerarse un síntoma de aparición del linfedema.

La crioterapia es el medio físico indicado para el tratamiento del linfedema. Produce descenso en la temperatura del brazo, reduciendo el riesgo de infecciones. Su efecto antiflogístico,

proviene la formación de tejido fibro-esclerótico, mejorando la función de los capilares y vasos linfáticos.

La fusión del DLP y el DLM acelera el transporte de la linfa al confluente venoso yugulo-subclavio.

Las técnicas de drenajes y el movimiento precoz del brazo desde el posoperatorio inmediato, impulsan el flujo linfático activo, estimulando el desarrollo de anastomosis linfo-linfáticas y linfo-venosas funcionantes ya existentes. También al crecimiento de nuevas vías, uniones linfovenosas. (Teorías de Foldi sobre el restablecimiento del drenaje por circulación colateral).

Los linfedemas de MSD, tienen mejor evolución y pronóstico que los linfedemas de MSI, debido a la asimetría en la anatomía del drenaje de la linfa.

Se promueve el movimiento activo del miembro superior comprometido como medida preventiva y terapéutica.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mis agradecimientos a todos los pacientes que participaron e hicieron posible la realización de esta investigación. A las personas que partieron de este plano terrenal durante el proceso y a los que nos acompañaron hasta finalizar. Gracias por su valentía, entrega y valiosa colaboración. Al centro para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de la mama, CECLINES. Al Oncológico Padre Machado y Al Hospital “Dr. Luis Razetti”. Muchas gracias por su referencia al Centro de Rehabilitación Neuromuscular donde se llevó a cabo esta investigación durante los años comprendidos de 2007 al 2015. Mi agradecimiento a los colegas y colaboradores Lic. Teresa de la Hoz, Margaret Marrero, María Victoria Franco y Guillermo Calderón por formar parte este gran equipo. Mi gratitud y respeto al Dr. Víctor Acosta Freitas, Dr. Alberto Contreras,

Dr. Hans Römer por las orientaciones cada vez que los necesitamos y confianza depositada en nuestro trabajo. A la Dra. Luz Marina Contreras y Dr. Julián Arena por su dedicación, paciencia y profesionalismo. Muchas gracias.

REFERENCIAS

- Latorre J, Meritxell D, Barreiro J, Sánchez I, Surcel P, Viver E. Linfedema posmastectomía. *Anales de la Cirugía Cardíaca y Vascolar*. 2005;11(1):22-37.
- Földi M, Foldi E, editores. *Linfología de Foldi para médicos y terapeutas de linfedema*. Munich: Elsevier GmbH; 2012.
- Campisi C, Boccardo F, Zilli A, Maccio A, Napoli F, Ferreira Azevedo W Jr, et al. Lymphedema secondary to breast cancer treatment: Possibility of diagnostic and therapeutic prevention. *Ann Ital Chir*. 2002;73(5):493-498.
- Krapp JC. *Linfedema posmastectomía*. Buenos Aires: Universidad Nacional de Buenos Aires; 1995.
- Földi M, Strobenreuther R. *Fundamentos de drenaje linfático manual*. 3ª edición. Madrid: Elsevier Mosby; 2005.
- Casley-Smith JR, Casley-Smith J. *High-Protein oedemas and the benzo-pyrones*. Filadelfia: JB Lippincott; 1986.
- Gómez A. Avances clínicos en el tratamiento del cáncer 2013. Disponible en: URL: <http://bitacoramedica.com/avances-clinicos-en-el-tratamiento-del-cancer>.
- Knight KL. *La crioterapia en el tratamiento de lesiones deportivas*. Sao Paulo: Editorial Bellaterra; 2000.
- Brito J, Duque A, Merlo I, Murillo R, Vasco L, Filho L, editores. *Cirugía Vascolar. Cirugía Endovascular Angiología*. 2ª edición. Medellín: Editorial Amolca; 2011.
- Latorre J, Ciucci J, Rosendo A. Anatomía del sistema linfático del miembro superior. *Anales de Cirugía Cardíaca y Vascolar* 2004;10(3):184-198.
- Ciucci JL, Vadra GD, Soracco J. Investigación anatómica del drenaje linfático del miembro superior. Su importancia en la patología traumatológica. *Rev Asoc Arg Ortop Traumatol*. 1996;62(4):544-571.
- Tortora GJ, Derrickson B. *Principios de Anatomía y Fisiología*. 11ª Edición. Venezuela: Editorial Médica Panamericana; 2006.
- Cuello-Villaverde E, Forner-Cordero I, Forner-Cordero A. Linfedema: Métodos de medición y criterios diagnósticos. *Rehabilitacion*: 2010;44(Supl):S21-28.
- Hurtado de Barrera J. *Metodología de la Investigación. Una guía para la comprensión holística de la ciencia*. Caracas: Sypal; 2010.
- Wittlinger H, Wittlinger D, Wittlinger A, Wittlinger M. "Drenaje Linfático Manual del Dr. Vodder. Una Guía Práctica" Alemania: Offizin Andersen Nexo, Zwenkau; 2011.
- Latorre A, Cuicci JL, Gomes S, Gómez LF, Bretón G, Diaz Granados JG, et al. Documento de consenso para el diagnóstico y el manejo de las enfermedades del sistema linfático. Consenso Colombiano de Linfología. Guía de la Asociación Colombiana de Angiología y Cirugía Vascolar. Disponible en: URL: <http://www.asovascular.com/images/guias/guia-para-el-diagnostico-y-el-manejo-de-las-enfermedades-del-sistema-linfatico.pdf>.
- Campisi C. Linfedema. Modernos aspectos diagnósticos y terapéuticos. *Rev Linfología*. 2000;15:17-30.
- Caplan I. Anatomía quirúrgica de los linfáticos de la ama. *Día Médico (Nº especial 41 Aniversario)* 1969;2183.
- Casley-Smith JR. Mechanisms in the formation of lymph. Guyton AC, Hall JE, editores. EE.UU: University Park Press Nalt; 1982.
- Casley-Smith JR. Ejercicios para pacientes con linfedema. *La Lymphoedema Association of Australia*. Universidad de Adelaida. II Simposio Internacional sobre Linfedema: Buenos Aires; 1990.
- Ciucci JL. Grandes corrientes linfáticas del miembro superior. Argentina: Universidad Nacional de Buenos Aires; 1988.
- Ciucci JL. *Linfología: I Consenso Latinoamericano para el tratamiento del linfedema*, Buenos Aires, Argentina; 2003.
- Ciucci JL. Tratamiento transdisciplinario del linfedema. En: Ciucci JL, editor. *Linfedema del miembro superior postratamiento del cáncer de mama*. Buenos Aires: Ediciones Nayarit; 2004.
- Cordeiro AK, Baracat FF. Linfedema y cáncer de mama 1973. Disponible en: URL: https://www.researchgate.net/scientific-contributions/62038064_FF_Baracat.
- Cordeiro AK, Baracat FF. Linfedema de miembro

- superior posmastectomía. Tratamiento quirúrgico. *Rev Bras Cardiovasc.* 1973;9(3):197.
26. Cordeiro A K, Baracat FF. *Linfología*. Editorial Fundo. Río de Janeiro. 1983.
27. Enrici EA, Krapp JC, Ciucci JL. Linfedema post-mastectomía: Clasificación clínica anatomofisiológica y su relación con las terapéuticas actuales. Sesión Científica. Sociedad Argentina de Flebología y Linfología (AMA); 1988.
28. Ferrandez JC. El Sistema linfático. Histología, icografía e implicaciones fisioterapéuticas. Editorial Médica Panamericana SA: Madrid España; 2006.
29. Földi M. Anatomía y fisiología básica para el fisioterapeuta de linfedema. *Experientia*. 1987;(Suppl 33):S15-18.
30. Földi M. "The lymphatic system: A review. *J. Lymphology*. 1977;1:16-19.
31. Gray JH. Estudios sobre la regeneración de los vasos linfáticos. *J Anat.* 1940;74:332.
32. Jacomo AL, Junqueira R. Anatomía del sistema linfático. *Cirugía Vascolar*. 1996;1839-1842.
33. Jiménez Cossio JA. Pautas del tratamiento conservador del linfedema. En: *Linfedema*. Barcelona: Edika Med SA; 1992.
34. Leduc A, Leduc O. *Drenaje linfático. Teoría y práctica*. Barcelona España: Elsevier; 2006.
35. Marcovecchio LD. Bases y fundamentos del drenaje linfático manual. En: *Linfología*. Escuela Argentina de Linfología. Sociedad Argentina de Flebología y Linfología (AMA) 2003.
36. Pietravallo A. Clasificación clínico histológica del linfedema. LVII Congreso Argentino de Cirugía. Buenos Aires; 1986.
37. Samaniego AE. *Linfedema posmastectomía*. Barcelona: Edika-Med; 1993.
38. Serra EM. *Linfedema. Métodos de tratamiento aplicados al edema del miembro superior post-mastectomía*. Valencia, España: Salingraf SA; 1994.
39. Vilanova DL, Rascovan S. Una nueva clasificación del edema braquial posmastectomía. *Prensa Med Argentina*. 1982;69:106-112.

PRINCIPALES EVENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES

1. Conferencia EBCC 2018. Del 21 de marzo 2018 al 23 de marzo 2018. España. Mayor información: www.ecco-org.eu/EBCC.
2. Congreso AACR 2018. Asociación Americana para la Investigación del Cáncer (AACR). Del 14 de abril 2018 al 18 de abril 2018. Chicago, EE.UU. Mayor información: www.aacr.org
3. 4° ESO-ESMO Masterclass Latinoamericano en Oncología Clínica. Del 18 de abril 2018 al 22 de abril 2018. México, Ciudad de México. Mayor información: <http://bit.ly/2zUvCS8>
4. ESTRO 37. Del 20 de abril 2018 al 24 de abril 2018. Barcelona, España. Mayor información: <https://www.estro.org/congresses-meetings/items/estro-37>.
5. VIII Seminario Internacional del Programa Nacional de Prevención del Cáncer Cérvico-uterino y IV Simposio Latinoamericano de Papilomavirus Humano. Del 25 de abril 2018 al 27 de abril 2018. Buenos Aires, Argentina. Mayor información: <http://www.hpvlam2018.com.ar/>
6. Congreso ASCO 2018. Del 01 de junio 2018 al 05 de junio 2018. Chicago, EE.UU. Mayor información: www.asco.org
7. 25° Congreso de la “European Association for Cancer Research” (EACR 2018). Del 30 de junio 2018 al 03 de julio 2018. Amsterdam, Holanda. Mayor información: www.eacr.org/eacr25
8. Targeting the tumor microenvironment in Radiation Oncology. Del 26 de julio 2018 al 27 de julio 2018. Washington. Mayor información: <https://www.astro.org/Meetings-and-Education/ASTRO-Meetings/2018/Research-Workshop/2018-Research-Workshop/>