



Revista Venezolana de

Oncología

Organo Divulgativo Oficial de la
Sociedad Venezolana de Oncología

Depósito legal: pp 19892DF538

Depósito legal: ppi 201402DC4448

ISSN:0798-0582

ISSN:E 2343-6239

Vol. 30, No. 1

Enero - Marzo 2018

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



SUMARIO

EDITORIAL

Logros y perspectivas. Ingrid Nass de Ledo 1

ARTÍCULOS ORIGINALES

Supervivencia de pacientes con leucemias agudas en dos hospitales de la Seguridad Social del Perú. Stalin Tello-Vera, Juan Colchado-Aguilar, Wendy Carpio-Vásquez, Nelson Rodríguez-Gueorguiev, Cristian Díaz-Vélez. 2

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Carcinoma de células en anillo de sello primario de glándula mamaria. Vilma S Muñoz, José R Prince D, Eddy V Mora, Bahía Mahmoud S, Daniel A Guerrero T, José E Moro B. 10

Factores predictivos de la biopsia de ganglio centinela en cáncer de mama. Experiencia venezolana. Adriana Pesci Feltri, Marco López Tovar, Liseth Duque, Isabel García Fleury, Vincent Guida, Andreína Fernandes, Ricardo Blanch. 16

Radioterapia en el manejo de los tumores desmoides. Revisión retrospectiva de 23 casos. Carlos Hernández, Nelson Urdaneta, Omar León C, Laura Ruan, Andrés Vera, Belkis López, Doris Barboza, Joaquín Lugo, Pedro Carvallo 24

CASOS CLÍNICOS

Mixofibrosarcoma: fibrohistiocitoma maligno de bajo grado en axila. Reporte de caso, revisión de la literatura. Juan C Araujo-Cuauro, Fernando Fernández, Julio Solarte, Milagros Sánchez. 35

Quimioterapia neoadyuvante en adenocarcinoma de duodeno localmente avanzado. Reporte de caso, revisión de la literatura. Carlos Velandia, Rafael Delgado M, Carlos Coello H, Armando Gil M, Gabriel Pérez, Emperatriz Agüero. 43

Reconstrucción cutánea posoncológica de pene con colgajos de escroto a propósito de un caso. Humberto Miguel Pontillo Z, Jhorbet C Rodríguez Castillo, Tolentino Dos Santos De Sousa. 50

COMUNICACIONES BREVES

Laringectomías parciales una alternativa quirúrgica en tumores de la laringe revisión de 4 casos clínicos. Gerardo Salas R, Liliana Berrettini, Hermes González, Geberth Tamayo, Roany Duval, Hildamar Romero 57

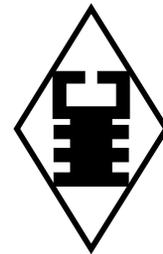
DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA

Células madre del cáncer: su participación en el cáncer mamario triple negativo. Javier A. Enciso, Carlos Castañeda, Nathaly Enciso, Carlos E. Cisneros, Alejandro Fukusaki, Luis J. Alfaro, Nancy Rojas, Carolina Belmar-López. 61

NOTICIAS

Principales Eventos Nacionales e Internacionales 73

Instrucciones generales para los autores V



SUMMARY

EDITORIAL

Achievements and future perspectives. Ingrid Nass de Ledo 1

ORIGINAL ARTICLES

Survival of patients with acute leukemias in two hospitals in the Social Security of Peru. Stalin Tello-Vera, Juan Colchado-Aguilar, Wendy Carpio-Vasquez, Nelson Rodriguez-Gueorguiev, Cristian Diaz-Velez. 2

REVIEW ARTICLES

Signet ring carcinoma primary of mammary gland. Vilma S Muñoz, Jose R Prince D, Eddy V Mora, Bahia Mahmoud S, Daniel A Guerrero T, Jose E Moro B. 10

Predicty factors of the sentinel node biopsy in breast cancer, Venezuelan experience. Adriana Pesci Feltri, Marco Lopez Tovar, Liseth Duque, Isabel Garcia Fleury, Vincent Guida, Andreina Fernandes, Ricardo Blanch. 16

Radiotherapy in the management of desmoid tumors. Retrospective review of 23 cases. Carlos Hernandez, Nelson Urdaneta, Omar Leon C, Laura Ruan, Andres Vera, Belkis Lopez, Doris Barboza, Joaquin Lugo, Pedro Carvallo 24

CLINICAL CASES

Mixofibrosarcoma: Malignant fibrous histiocytoma of low grade in armpit. Report of case. Literature review . Juan C Araujo-Cuauro, Fernando Fernandez, Julio Solarte, Milagros Sanchez. 35

Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced duodenal adenocarcinoma. Case report and literature review. Carlos Velandia, Rafael Delgado M, Carlos Coello H, Armando Gil M, Gabriel Perez, Emperatriz Agüero. 43

Postoncological skin reconstruction of penis with scrotum flaps. A purpose case. Humberto Miguel Pontillo Z, Jhorbet C Rodriguez Castillo, Tolentino Dos Santos De Sousa 50

BRIEF COMUNICATIONS

Partial Laryngectomias surgical alternative in tumors of the larynx 4 clinical case review. Gerardo Salas R, Liliana Berrettini, Hermes Gonzalez, Geberth Tamayo, Roany Duval, Hildamar Romero 57

INTEREST IN ONCOLOGY

Cancer stem cells: Participation in triple-negative breast cancer. Javier A. Enciso, Carlos Castañeda, Nathaly Enciso, Carlos E. Cisneros, Alejandro Fukusaki, Luis J. Alfaro, Nancy Rojas, Carolina Belmar-Lopez. 61

NEWS

Next National and International events. 73

General instruction for authors. V

Revista Venezolana de Oncología



VOI. 30

ENERO - MARZO 2018

Nº 1

EDITORIA:

Dra. Ingrid Nass de Ledo.

COMITÉ EDITORIAL:

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

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

EDICIÓN Y PUBLICIDAD:

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

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. svoncologia@gmail.com. Sitio Web: <http://www.oncologia.org.ve>

ESTRUCTURA DE LA REVISTA VENEZOLANA DE ONCOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La Revista Venezolana de Oncología se distribuye en forma gratuita a los miembros de la Sociedad Venezolana de Oncología. Para suscripciones, comuníquese con la Sociedad Venezolana de Oncología, 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

LOGROS Y PERSPECTIVAS

INGRID NASS DE LEDO

EDITORA

Al comenzar el volumen número 30 de nuestro órgano divulgativo oficial, recordemos que la Revista nació en el año 1989 sustituyendo a Acta Oncológica, desde ese entonces se han publicado y en forma ininterrumpida en sus páginas los trabajos más relevantes en las diferentes ramas de la oncología, y los 5 premios que cada dos años en nuestro magno evento otorga nuestra Sociedad, también publicamos los trabajos ganadores del Congreso de la Sociedad Venezolana de Mastología.

El camino recorrido no ha sido fácil, obstáculos superados a través del tiempo y actualmente dada la compleja situación que atravesamos pasamos a formato digital, logrando mantener nuestra publicación al día.

Con la implementación del acceso abierto conseguimos un buen impacto en la Red de Redes, manteniendo nuestra presencia en los principales índices bibliográficos, también recibimos el aporte de muchos trabajos de autores extranjeros quienes comparten sus experiencias con nosotros.

En la página Web de la Sociedad cuentan los usuarios con todos los números de la revista desde el año 1998 con sus respectivos PDF; los trabajos

publicados más antiguos (1997 hacia atrás), se encuentran en nuestras oficinas, se dispone de toda la colección digitalizada. Pueden solicitar cualquier artículo antiguo a través de nuestro mail: svotrabajoslibres@gmail.com o visitarnos en nuestro *Cyber*.

El trabajo en equipo, la colaboración de la Editorial Ateproca CA, y el apoyo de la Junta Directiva de la Sociedad han sido claves en la continuidad de nuestra publicación.

El compromiso en cada gestión será de seguir un progreso constante, tratando de superar desafíos principalmente en lo que se refiere a financiamiento, calidad y factor de impacto, incrementando la visibilidad y difusión que son determinantes claves del éxito científico.

Continuar la labor de tantos años es un camino arduo que debemos superar, esperamos seguir recibiendo sus trabajos e investigaciones clínicas, insistir en el cumplimiento de las normas de publicación, para así enriquecer el patrimonio de la Revista y continuar la presencia en sus páginas de la producción científica del país en las diferentes ramas de la oncología.

SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON LEUCEMIAS AGUDAS EN DOS HOSPITALES DE LA SEGURIDAD SOCIAL DEL PERÚ

STALIN TELLO-VERA, JUAN COLCHADO-AGUILAR, WENDY CARPIO-VÁSQUEZ NELSON RODRÍGUEZ-GUEORGUIEV, CRISTIAN DÍAZ-VÉLEZ

HOSPITAL NACIONAL ALMANZOR AGUINAGA ASENJO, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD NACIONAL PEDRO RUIZ GALLO, OFICINA DE INTELIGENCIA SANITARIA, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE SAN MARTÍN DE PORRES, CHICLAYO-PERÚ.

RESUMEN

OBJETIVO: Las leucemias agudas representan un grupo heterogéneo de patologías oncohematológicas divididas esencialmente en dos tipos, linfoides y mieloides cuyo linaje determina no solo el tratamiento a iniciar, sino el pronóstico del paciente, influido por factores genéticos, cronológicos y laboratoriales. Calcular la supervivencia a 5 años de los pacientes diagnosticados de leucemias agudas en los hospitales, Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo y Almanzor Aguinaga Asenjo de Chiclayo, durante el período 2010-2015. **MÉTODO:** Se realizó un estudio retrospectivo analítico de los archivos diagnósticos del laboratorio de Citometría de flujo del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo de Chiclayo-Perú, centro donde se diagnostican también los pacientes con leucemias agudas de Trujillo, usando además la base de datos del Registro Nacional de Identificación y Estado Civil, para identificar las fechas de fallecimiento de los pacientes. **RESULTADOS:** La supervivencia global de los pacientes del Hospital Almanzor tiende a cero a 5 años y del hospital Víctor Lazarte a 3,0 %. **CONCLUSIÓN:** La supervivencia a 1 año para el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo fue de 35 % y del hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo 22 %. A los 5 años tiende a cero en el Hospital Almanzor Aguinaga y 3 % en el caso de Trujillo.

PALABRAS CLAVE: Leucemia, agudas, mieloides, supervivencia, pacientes.

SUMMARY

OBJECTIVE: Acute leukemia's represent a heterogeneous group of the oncohematological pathologies divided essentially into two types, the lymphoid and the myeloid, whose lineage determines not only the treatment to be initiated, also the patient's prognosis, the influenced by genetic, the chronological factors and the laboratories. The objective of this work was to estimate the 5 year survival of the patients diagnosed with acute leukemia in hospitals: Víctor Lazarte Echegaray of Trujillo and the Almanzor Aguinaga Asenjo of Chiclayo, during the period 2010-2015. **METHOD:** A retrospective analytical study of the diagnostic files of the flow cytometry laboratory of Almanzor Aguinaga Asenjo National Hospital in Chiclayo, Peru, center in which also diagnostic of patients with acute leukemias of Trujillo, using the database of the National Registry of Identification and Civil Status, to identify the dates of the death of patients. **RESULTS:** The global survival of Almanzor Hospital patients tends to zero to 5 years and Hospital Víctor Lazarte to 3.0 %. **CONCLUSION:** The 1-year survival rate for the Almanzor Aguinaga Asenjo Hospital was 35 % and the Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo Hospital was 22 %. At age 5 tends to zero at the Almanzor Aguinaga hospital and 3 % at Trujillo.

KEYWORDS: Leukemia, acute, myeloid, survival, patient.

Recibido: 02/06/2017 Revisado: 15/07/2017

Acceptado para publicación: 22/08/2017

Correspondencia: Dr. Cristian Díaz Vélez Plaza de la Seguridad Social S/N, distrito de Chiclayo. Tel: 998697613. E-mail: cristiandiazv@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Las leucemias agudas representan un grupo heterogéneo de patologías oncohematológicas originadas por la expansión de una célula madre hematopoyética que ha perdido su capacidad de diferenciación y control normal de proliferación ⁽¹⁾, todo ello motivado por una serie de fenómenos esencialmente genéticos que motivan la pérdida de los mecanismos normales, que regulan dichos procesos ^(2,3).

En promedio se diagnostican 1 500 casos nuevos de leucemias por año en el Perú ⁽⁴⁾, y en la Red Asistencial de Lambayeque, si bien no es el cáncer más frecuente, pero si el tercero (luego del cáncer de mama y cérvix) en carga de enfermedad en el año 2013 ⁽⁵⁾ agregando además que el 60 % presenta una mala calidad de vida respecto al estado global de la salud ⁽⁶⁾, sino también la patología *per se*; un estudio realizado sobre factores pronóstico de sobrevida en los cánceres en la Red Asistencial de Lambayeque, ya nos muestra que las leucemias aumentan 70 veces el riesgo de morir ⁽⁷⁾.

Se distinguen dos tipos de leucemias agudas, linfoides (LLAB y LLA-T) y mieloides (LMA), cada una con factores pronósticos conocidos, las primeras presentan un conjunto de factores tales como la recaída posterior al tratamiento de inducción, edad menor de 1 año o mayor de 10 años, presencia de algunas translocaciones, etc. ⁽⁸⁾ en las leucemias mieloides agudas, mutaciones en FLT3 indican mal pronóstico, mientras lo inverso ocurre con mutaciones en NPM1 ^(8,9).

Las tasas de supervivencia reportadas en la bibliografía son muy amplias y están influidas por una serie de factores, por ejemplo Gómez R y col., refiere que la sobrevida global es de 20 % con una media de seguimiento de 60 meses. La sobrevida global fue ligeramente superior en el

sexo femenino (25 % comparada a 18 %) y que los pacientes tratados con alguna variante de trasplante tuvieron una mejor sobrevida (75 % comparada a 13 %) ⁽¹⁰⁾. Sarmiento M y col., en Chile reportan que la sobrevida global estimada en pacientes que lograron remisión parcial a dos años de seguimiento fue de 30 % y en los que tuvieron enfermedad progresiva o refractaria fue 5 %, siendo la mediana de sobrevida de 7 meses (rango de 2 a 24 meses) en los pacientes tratados y de 1 mes (rango de 1 a 3 meses) en los pacientes que recibieron tratamiento paliativo ($P < 0,001$), falleciendo el 95 % de los pacientes con tratamiento de intención paliativa en el primer mes posdiagnóstico ⁽¹¹⁾.

En México, Combariza JF evaluó en 66 pacientes con LMA menores de 60 años, que recibieron quimioterapia o trasplante alogénico de médula ósea determinó que la supervivencia global a 2 años fue del 90 % para el grupo de bajo riesgo, del 61 % para el de riesgo intermedio y del 30 % para el de riesgo alto ($P = 0,016$) ⁽¹²⁾; y Reyes-López A y col., en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de donde menos de la mitad de los pacientes fueron atendidos en hospitales de tercer nivel, presentaron una tasa de supervivencia de 82 % a cuatro años de seguimiento, mientras que los pacientes atendidos en hospitales de segundo nivel tuvieron una tasa de supervivencia de 55 % ⁽¹³⁾. Ruiz G y col., la mediana de supervivencia fue de 29 meses y la supervivencia a 120 meses fue de 35% ⁽¹⁴⁾.

La tasa de supervivencia a 5 años para los niños con leucemia linfocítica aguda ha aumentado significativamente con el tiempo y en general ahora es mayor de 85 %. También la tasa de supervivencia a cinco años general para niños con leucemia mieloides aguda (LMA) ha aumentado con el tiempo y ahora está entre 60 % y 70 %. Sin embargo, las tasas de supervivencia varían dependiendo del subtipo de LMA y de otros factores. Por ejemplo, la mayoría de los estudios sugieren que la tasa de curación de la leucemia

promielocítica aguda (LPA), un subtipo de LMA, es ahora superior al 80 %, aunque las tasas son menores para algunos otros subtipos de LMA⁽¹⁵⁾.

En el 2011 en el Perú la tasa de mortalidad por leucemias llegó a ser 5,1 por cada 100 000 defunciones, y en Lambayeque llegó a ser 8,0⁽¹⁶⁾. Las tasas de supervivencia en países con características sociodemográficas análogas al Perú varían ampliamente⁽¹⁷⁾, por ello es importante realizar el análisis de la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de leucemias agudas en los Hospitales Nacional Almanzor Aguinaga (HNAAA) y Víctor Lazarte de EsSalud (HVL) en el período 2010-2015.

MÉTODO

Tipo y diseño de estudio: se realizó un estudio longitudinal, observacional retrospectivo.

Población: se consideró los diagnósticos de leucemia realizados en el período 2010-2015, obtenida de la base de datos del Registro Hospitalario de Cáncer y del laboratorio de citometría de flujo del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, donde son derivados los pacientes de la macro región norte del Perú (Lambayeque y La Libertad) para su inmunofenotipificación.

Criterios de selección: se incluyeron a solo aquellos que iniciaron quimioterapia dentro del período de estudio.

Para determinar la situación del paciente (fallecido o vivo) al momento de la evaluación, se utilizó la base de datos del registro nacional de identificación y estado civil (RENIEC), ingresando al siguiente link <https://cel.reniec.gob.pe/valreg/valreg.do>, los datos de edad y sexo fueron tomados del Sistema de Gestión Hospitalaria.

Análisis de datos: los datos se ingresaron en una base de datos de Excel y se realizó análisis descriptivo con frecuencias absolutas y relativas, para el análisis supervivencia fue estimada a 5

años y se evaluó usando el método de Kaplan-Meier y el análisis paramétrico de *Log Rank*, con nivel de confianza 95 % y $P < 0,05$. Se usó el paquete estadístico SPSS versión 23.0

Aspectos éticos: el estudio cuenta con aprobación de la jefatura de servicio y se respetó la confidencialidad de la información.

RESULTADOS

En la investigación se consideró una muestra de 262 pacientes con diagnósticos de leucemias agudas; 77 (29,2 %) del Hospital Víctor Lazarte de la ciudad de Trujillo y 185 (70,8 %) del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo de la ciudad de Chiclayo, ambos pertenecientes al Seguro Social (EsSalud).

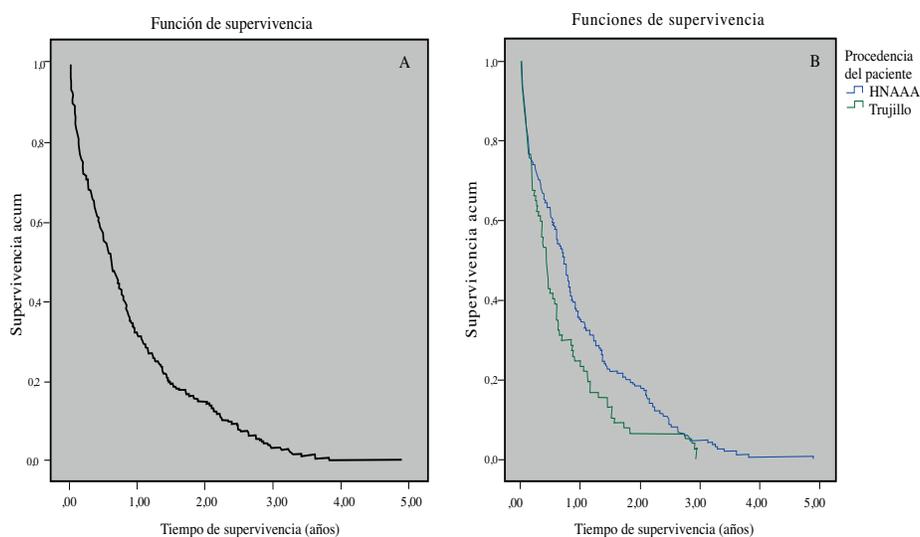
Para el análisis Kaplan-Meier, el período de seguimiento se extendió durante 5 años (media de seguimiento 10,6 meses, DE = 10,97 meses, rango: 0,03- 58,57), y entre aquellas personas que iniciaron el tratamiento se produjeron un total de 106 fallecimientos, mostrando una tasa de supervivencia a los 5 años de 40,5 %. Las curvas de Kaplan-Meier para el análisis global (incluye ambos hospitales) mostraron una media de supervivencia de 0,8 años (IC 95 % = 0,778 -0,999). La mediana de supervivencia fue de 0,594 años (IC 95 %: 0,473 -0,716 (Figura 1).

De la Figura 1A podemos observar que la supervivencia a 1 año fue de 30 % y a 5 años tiende a cero. Se estimaron diferencias significativas entre la mortalidad de los pacientes del hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo y el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo de Chiclayo (*Log Rank test*, $P = 0,012$)

De la Figura 1B podemos observar que la supervivencia a 1 año para el Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo fue de 35 % y del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo 22 %. A los 5 años tiende a cero en el Hospital Almanzor Aguinaga y 3 % en el caso de Trujillo. En

Cuadro 1. Características de los pacientes con diagnóstico de leucemias agudas

Características	HNAAA		HVLE		Total	
	N	%	n	%	n	%
Sexo						
• Femenino	88	47,6	38	49,4	126	48,1
• Masculino	97	52,4	39	50,6	136	51,9
Grupo etario						
• 0-5 años	48	26,2	17	22,0	65	25,1
• $\geq 5-17$ años	47	25,1	23	30,3	70	26,60
• $\geq 17-46$ años	50	26,7	14	18,4	64	24,3
• ≥ 46 años	41	21,9	22	28,9	63	24,0
Tipo de leucemia						
• LLA-B	96	51,9	54	70,1	150	57,2
• LLA-T	18	9,6	2	2,6	20	7,6
• Leucemia Promielocítica	4	2,1	1	1,3	5	1,9
• LMA no Promielocítica	67	36,4	20	26,0	87	33,3

**Figura 1.** Kaplan-Meier de Supervivencia global (A) y según procedencia (B) de los pacientes con diagnóstico de leucemias agudas en los Hospitales Nacional Almanzor Aguinaga (HNAAA) y Víctor Lazarte Echegaray de EsSalud (HVL).

Cuadro 2. Medias y medianas del tiempo de supervivencia de los pacientes con diagnóstico de Leucemias Agudas en los Hospitales Nacional Almanzor Aguinaga (HNAAA) y Víctor Lazarte Echegaray de EsSalud (HVLE)

	Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo				Hospital Víctor Lazarte			
	Mediana Error típico	IC al 95% Límite inferior Límite superior	Estimación ^b Error típico	Mediana Error típico	IC al 95% Límite inferior Límite superior	Estimación ^b Error típico	Mediana Error típico	IC al 95% Límite inferior Límite superior
Grupo etario								
0-5 años	1,123	0,878 1,368	0,806	0,111 0,587	1,024	0,597	0,119 0,363	0,831 0,414
≥ 5 -17 años	1,429	0,165 1,107 1,752	0,953	0,101 0,755 1,151	1,061	0,207 0,656 1,465	0,153 0,294 0,894	0,128 0,164 0,664
≥ 17-46 años	0,831	0,131 0,574 1,089	0,600	0,134 0,337 0,863	0,773	0,181 0,418 1,129	0,179 0,107 0,810	0,458 0,000 0,248
≥ 46 años	0,460	0,089 0,286 0,634	0,147	0,061 0,027 0,268	0,283	0,083 0,120 0,445	0,070 0,000 0,248	0,111 0,000 0,248
Sexo								
Femenino	0,935	0,102 0,735 1,135	0,614	0,065 0,486 0,742	0,604	0,111 0,387 0,820	0,054 0,278 0,488	0,383 0,278 0,488
Masculino	0,988	0,091 0,809 1,167	0,753	0,052 0,651 0,854	0,736	0,129 0,484 0,988	0,130 0,203 0,713	0,458 0,203 0,713
Global	0,979	0,071 0,840 1,118	0,722	0,067 0,592 0,853	0,679	0,085 0,511 0,846	0,050 0,316 0,512	0,414 0,316 0,512

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

b. Estimación en años

relación con los grupos de edad para el hospital de Chiclayo, la supervivencia media decreció en relación a su incremento, *Log Rank*, $P = <0,001$.

En relación con los grupos de edad para el caso del HVLE, la supervivencia media decreció en relación con su incremento, a partir del intervalo de 5 a 17 años (*Log Rank*, $P = <0,001$). Además podemos observar que la supervivencia a 1 año fue del orden del 21 % para los grupos de 0 a 5 años, 41 % para 5 a 17 años, 30 % para mayor de 17 y menor a 46 años y 0,5 % para mayores de 46 años. En relación al sexo para el caso del hospital de Chiclayo, la supervivencia media es similar en relación al sexo (*Log Rank*, $P=0,850$), siendo la supervivencia a 1 año del orden del 30 % para las mujeres y 35 % para los hombres, en relación al sexo para el caso del hospital de Trujillo, la supervivencia media es similar según sexo (*Log Rank*, $P=0,301$). La supervivencia a 1 año fue del orden del 20 % para las mujeres y 32 % para los hombres.

DISCUSIÓN

Los valores de supervivencia determinados en el presente estudio para los pacientes con leucemias linfoblásticas agudas fueron inferiores a los reportados por distintos autores en países con características sociodemográficas análogas al Perú^(13,14), lo que podría explicarse por diversas causas entre ellas la no disposición de pruebas moleculares para la subclasificación apropiada de los pacientes acorde a su riesgo^(18,19), la tasa de incumplimiento de los esquemas terapéuticos por abandono de los pacientes que según el Registro Hospitalario de cáncer, aproximadamente el 24 % están en condición de perdidos de vista con enfermedad (más de 9 meses sin control en el hospital)⁽²⁰⁾; además las infecciones nosocomiales tienen un impacto en los muertes hospitalarias de pacientes con cáncer, como lo reportó Díaz-Vélez C en el 2016, el 13,3 %

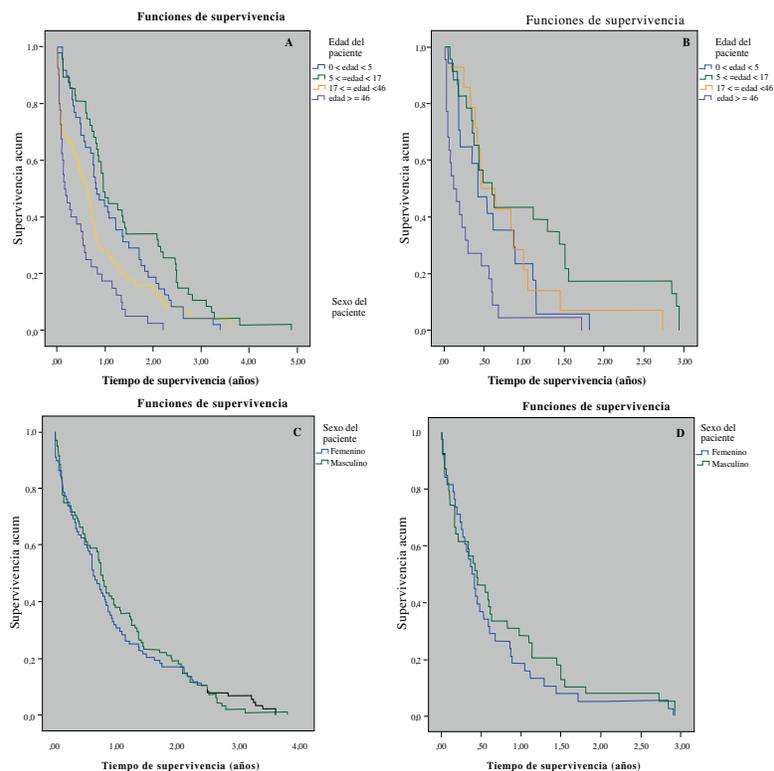


Figura 2. Kaplan-Meier de supervivencia según grupo etario y sexo de los pacientes con diagnóstico de Leucemias Agudas en los Hospitales Nacional Almanzor Aguinaga (Ay C) y Víctor Lazarte Echegaray de EsSalud (B y D)

de las muertes hospitalarias son atribuibles a infecciones nosocomiales ⁽²¹⁾.

En el caso de las leucemias mieloides si bien las tasas de supervivencia de los diversos estudios a 5 años también son reducidas ⁽¹⁰⁻¹²⁾, son superiores a las que hemos encontrado en nuestro estudio a corto plazo (1-2 años) y las razones podría ser similares a las mencionadas para las leucemias linfoides, aunque en ambos casos el Registro Hospitalario de cáncer en el año 2012 ya nos mostraba solo un 44 % de supervivencia en las leucemias ⁽²⁰⁾.

Nuestro estudio tuvo la limitante de evaluar solo la supervivencia global, no diferenciando las pertenecientes a las leucemias linfoides y

mieloides de forma independiente, esto podría infraestimar la supervivencia en general puesto que como es conocido las leucemias mieloides tienen un peor pronóstico en comparación con las linfoides ⁽²²⁾, sin embargo, la tendencia a cero de la supervivencia global, si nos alerta sobre un punto común en ambos tipos de leucemias a los 5 años de seguimiento por lo que se hace necesario hacer estudios más extensos con mayores casuísticas que permitan hacer cálculos independientes para ambos grupos oncohematológicos, y de la misma manera resulta necesario evaluar la supervivencia según el riesgo de los pacientes (alto, intermedio, bajo) en relación a sus hallazgos cito-genéticos y moleculares para poder evaluar una real respuesta

a la quimioterapia brindada.

Por otra parte resulta relevante poder cotejar la supervivencia en relación al antecedente de trasplante de progenitores hematopoyéticos ⁽¹¹⁾, por lo cual el presente estudio constituye un primer paso para conocer la repuesta de nuestros pacientes a la quimioterapia, pero debe ser complementado con estudios más extensos.

El Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo cuenta con un laboratorio de citometría de flujo que permite hacer el inmunofenotipo de las leucemias en corto tiempo, sin embargo, no dispone de pruebas moleculares y citogenéticas para sub-clasificar a los pacientes de acuerdo a su riesgo, y las muestras tienen que ser derivadas a otros hospitales para su evaluación, lo que genera que muchas veces se inicie tratamiento sin poder clasificar previamente al paciente según su riesgo; cambiar esta situación llevaría a que los pacientes reciban un mejor tratamiento, oportuno y preciso con estudios de inmunofenotipo, biología molecular y cito-morfología y hacer que la intervención terapéutica sea la más adecuada.

REFERENCIAS

1. Quispe-Bellido EM. La patogénesis de la leucemia. Una revisión. *Rev Cuerpo Med HNAAA*. 2015;8(2):94-97.
2. Tovar CFL. Factores de pronóstico en leucemia linfoblástica aguda pediátrica: posibles marcadores moleculares. 2015 [citado el 15 de abril de 2017]; Disponible en: URL:<http://ri.uaemex.mx/handle/20.500.11799/49591>.
3. Merino A. Clasificación de las leucemias agudas mieloides. *Rev Lab Clínico*. 2010;3(3):139-147.
4. Polo-Capuñay AM, León-Seminario CA, Pérez-Villena JF, Yovera-Merino JD, Barraza-Chavesta O, Torres-Anaya V, et al. Características clínico epidemiológicas de los pacientes con leucemia aguda del Servicio de Hematología del Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo. *Horiz Medico*. 2014;14(1):18-23.
5. Díaz-Vélez C, Neciosup-Puican E, Soto-Cáceres V. Carga de enfermedad de los cánceres prioritarios en la Red Asistencial de Lambayeque, Perú 2013. *Rev Venez Oncol*. 2016;28(4):204-215.
6. Lozano GOL, Cooper NIG, Díaz-Vélez C. Calidad de vida en pacientes con leucemia mieloide crónica en tratamiento, hospitales nivel III Chiclayo. *Rev Venez Oncol*. 2013;25(3):150-156.
7. Díaz-Vélez C, Peña-Sánchez R. Factores pronóstico de sobrevida de los cánceres prioritarios en el seguro social Essalud Lambayeque, Perú. *Rev Venez Oncol*. 2012;24(3):202-216.
8. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic classification and prognosis in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2209-2221.
9. Dourisboure R. Factores moleculares pronóstico en leucemia mieloide aguda: detección de mutaciones en FLT3, NPM1 y CEBPA. *Hematología*. 2012;16(3):200-202.
10. Gómez Baute R, Fernández Águila J, Dita Salabert L, Guerra Alfonso T. Sobrevida en pacientes con leucemia aguda no linfoblástica en el Hospital Dr. Gustavo Aldereguía Lima? Experiencia de diez años: cefradina, cefalexina, cefadroxilo, cefprozilo y ceftobiprole. *MediSur*. 2010;8(5):32-41.
11. Sarmiento Maldonado M, Ocqueteau Tachini M, Pilcante J, Ramírez Villanueva P. Response and survival in acute myeloid leukemia patients not candidates to transplantation treated with azacitidine versus palliative treatment: A retrospective study [Internet]. *Medwave*; 2015 [citado el 15 de abril de 2017]. Disponible en: URL: <http://www.medwave.cl/medios/medwave/Agosto2015/PDF/medwave.2015.07.6207ENG.pdf>
12. Combariza-Vallejo JF. Cohorte de supervivencia en pacientes menores de 60 años con leucemia mieloide aguda de acuerdo con la citogenética y el tratamiento de consolidación. *Iatreia*. 2015;28(4):378-387.
13. Reyes-López A, Miranda-Lora AL, Ruíz-Cano J, Manuell-Lee G, Dorantes-Acosta E, Zapata-Tarrés M, et al. Factores pronósticos de supervivencia en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular. *Bol Méd Hosp Infant México*. 2012;69(3):197-204.
14. Ruíz Argüelles GJ, Apreza Molina MG. Resultados del tratamiento de leucemias agudas en adolescentes. *Rev Invest Clín*. 1997;49(4):271-275.
15. American Cancer Society. Tasas de supervivencia para leucemias en niños [Internet]. American Cancer Society. [citado el 16 de abril de 2017]. Disponible en: URL: <https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-en->

- ninos/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/tasas-de-supervivencia.html
16. Ramos Muñoz WC, Venegas Ojeda DO, Medina Osis JL, Guerrero León PC, Cruz Martínez A. Análisis de la situación del cáncer en el Perú 2013. En: Análisis de la situación del cáncer en el Perú 2013 [Internet]. 2013 [citado el 16 de abril de 2017]. p. 108-108. Disponible en: URL: <http://pesquisa.bvsa.org/enfermeria/resource/es/pru-6212>
 17. Globocan 2012 - Home [Internet]. [citado el 16 de abril de 2017]. Disponible en: URL: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
 18. Aragón-González M, Aragón-González C. Diagnóstico molecular y tratamiento de leucemias. *Rev Med Cos Cen.* 2014;71(609):39-45.
 19. Villalobos IS, Danjanovic EV, Fiestas SN, Infantes MF, Coronel KC, Mogollón JLF, et al. Caracterización inmunofenotípica de leucemias agudas diagnosticadas en un Hospital Nivel III en el período 2010-2013, Chiclayo-Perú. *Rev Cuerpo Med HNAAA.* 2015;8(1):5-8.
 20. Díaz-Vélez C. Registro hospitalario de cáncer 2007-2012. En: Registro hospitalario de cáncer 2007-2012 [Internet]. 2013 [citado el 16 de abril de 2017]. p. 20. Disponible en: URL: https://www.researchgate.net/publication/279704319_Registro_Hospitalario_de_Cancer_2007-2012
 21. Díaz-Vélez C, Neciosup-Puicán E, Fernández-Mogollón JL, Tresierra-Ayala MÁ, Apolaya-Segura M. Mortalidad atribuible a infecciones nosocomiales en un hospital de la Seguridad Social en Chiclayo, Perú. *Acta Med Peru.* 2016;33(3):250-252.
 22. Correa LMD, Muñoz CAM, Vallejo JFC, Cárdenas KMG, Colorado VO, Gómez JHD. Supervivencia de los pacientes adultos con leucemia mieloide aguda en el departamento de Hematología del Hospital Pablo Tobón Uribe entre los años 2004 y 2010. *Med UPB* [Internet]. 2012 [citado el 16 de abril de 2017];31(2). Disponible en: URL: <http://search.proquest.com/openview/019902e341e7fdacf60e666d494f838f/1?pq-origsite=gscholar&cbl=1666335>

CARCINOMA DE CÉLULAS EN ANILLO DE SELLO PRIMARIO DE GLÁNDULA MAMARIA

VILMA S MUÑOZ, JOSÉ R PRINCE D, EDDY V MORA, BAHIA MAHMOUD S, DANIEL A GUERRERO T, JOSÉ E MORO B

SERVICIO DE PATOLOGÍA MAMARIA INSTITUTO DE ONCOLOGÍA “DR. MIGUEL PEREZ CARREÑO” VALENCIA, ESTADO CARABOBO.

RESUMEN

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias médicas de todas aquellas pacientes tratadas bajo los protocolos del Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” con diagnóstico de tumor maligno de glándula mamaria durante el período enero 2005-diciembre 2015. Se seleccionaron para la presente investigación todos aquellos casos con diagnóstico de carcinoma infiltrante de la mama con células en anillo de sello. El 1,82 % de las pacientes con tumores malignos de la mama tuvo reporte de células en anillo de sello. La histología en el 53 % de los casos fue del tipo lobulillar infiltrante. 66,66 % correspondió a los subtipos moleculares luminales. Hubo progresión de enfermedad durante el seguimiento en 33,33 % de los casos, uno de ellos a tracto genital y serosa peritoneal. Realizamos una revisión en la literatura la histogénesis de estos tumores y el perfil inmunohistoquímico diferencial.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma, células anillo de sello, molecular, maligno.

SUMMARY

A retrospective review of the medical records of all the patients treated under those protocols breast pathology service in the Institute of Oncology “Dr. Miguel Perez Carreno” diagnosed with malignant tumor of the mammary gland during the period from January 2005 to December 2015. It was conducted and they were selected for this investigation all the cases diagnosed with the invasive carcinoma of the breast with signet ring cells. The 1.82 % of the patients with malignant breast tumors had reported how signet ring cells. The histology in the 53 % of cases of invasive infiltrative lobular was the 66.66 % corresponded to the luminal molecular subtypes. There was progression of the disease during the continue evaluation in 33.33 % of cases, one of them in the genital tract and the peritoneal serosa. We review the literature the histogenesis of these tumors and the differential immunohistochemically profile.

KEY WORDS: Carcinoma, signet ring cell, molecular, malignant.

Recibido: 14/08/2017 Revisado: 29/10/2017

Aceptado para publicación: 18/01/2018

Correspondencia: Dra. Vilma S Muñoz. Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” Valencia, Estado Carabobo. E-mail: eddyveronica@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Históricamente el carcinoma de células en anillo de sello primario de mama (CCASPM) fue agrupado como una variante del carcinoma mucinoso o coloide por Saphiren 1941⁽¹⁾, mantenido posteriormente por McDivitt y col.⁽²⁾. Otros autores como Foote y Stewart describieron células en anillo de sello en el carcinoma lobulillar *in situ*⁽³⁾.

En 1976 Steinbrechery Silverberg publicaron cinco casos nuevos de CCASPM, describieron su comportamiento clínico agresivo y lo clasificaron como entidad patológica distinta al carcinoma lobulillar⁽⁴⁾. Merino y Livolsi, en 1981, estudiaron 24 casos (en un período de 19 años), correspondientes al 2 % del total de carcinomas mamarios en *Yale-New Haven* y definieron esta entidad como aquellas lesiones que presentaban infiltración difusa del estroma por células en anillo de sello, dichas células debían ser fácilmente reconocibles y abarcar, al menos, un 20 % de la masa tumoral.

Además, describieron el patrón inusual de metástasis de estos tumores hacia el tracto gastrointestinal y hacia superficies serosas⁽⁵⁾, planteando problemas de diagnóstico diferencial con metástasis de otros orígenes, preferentemente gastrointestinal.

MÉTODO

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias médicas de todas aquellas pacientes tratadas bajo los protocolos del Servicio de Patología Mamaria del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” con diagnóstico de tumor maligno de la glándula mamaria durante el período enero 2005-diciembre 2015. Se seleccionaron para la presente investigación todos aquellos casos con diagnóstico de

carcinoma infiltrante de la mama con células en anillo de sello.

RESULTADOS

Se seleccionaron un total de 12 pacientes con diagnóstico de carcinoma infiltrante de la glándula mamaria, con reporte en el estudio anatomopatológico de células en anillo de sello, dicha muestra constituyó el 1,82 % del total de pacientes tratadas en nuestra institución durante el período de estudio.

Se escogieron como variables: edad, hallazgos imaginológicos, tipo histológico, patrón de crecimiento, componente *in situ*, estadio TNM, perfil inmunohistoquímico y evolución clínica.

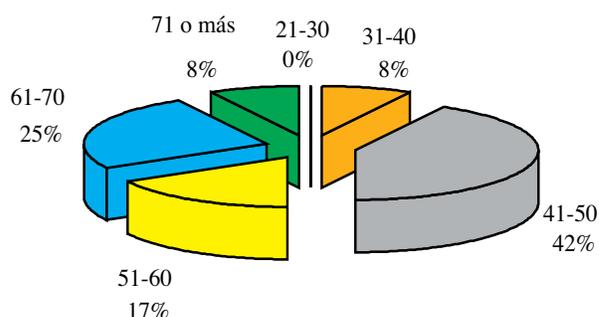


Figura 1. Carcinoma de células en anillo de sello primario de mama. Distribución por edades. Fuente: Departamento de Historias Médicas. IOMPC.

Desde el punto de vista ecográfico, la manifestaciones más frecuente fueron las de nódulo hipoecoico de bordes irregulares y área irregular sin nódulo definible (41,66 % cada una), seguida de nódulo eco-mixto (8,33 %) y nódulos sólidos irregulares múltiples (8,33 %).

El hallazgo mamográfico más frecuente fue el nódulo hiperdenso irregular y espiculado

(66,66 %), seguido de asimetría de densidad (16,66 %) distorsión arquitectural (8,33 %) y lesiones nodulares múltiples (8,33 %). Se evidenciaron microcalcificaciones pleomórficas en 33,33 % de los casos.

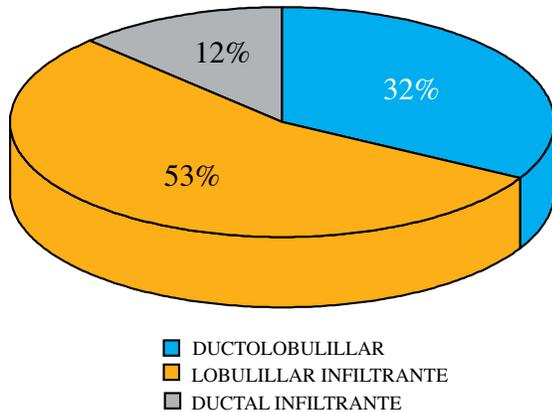


Figura 2. Carcinoma de células en anillo de sello mamario de mama. Distribución según tipo histológico (*).
 (*) Fuente: Departamento de Historias Médicas. IOMPC.

Al evaluar los reportes de anatomía patológica se evidenció la presencia de carcinoma *in situ* asociado a la lesión infiltrante en el 75 % y un patrón de crecimiento infiltrativo en el 75 % de las biopsias.

Los perfiles inmunohistoquímicos fueron del tipo Luminal A (33,33 %), Luminal B (33,33 %), triple negativo (8,33 %) En una paciente no fue posible la clasificación molecular en vista de que no fueron realizados la totalidad de marcadores necesarios para su categorización

Se solicitó la expresión de citokeratinas en el caso del paciente triple negativo, dicho tumor expreso positividad para citokeratina 7 y no hubo expresión de citokeratina 20.

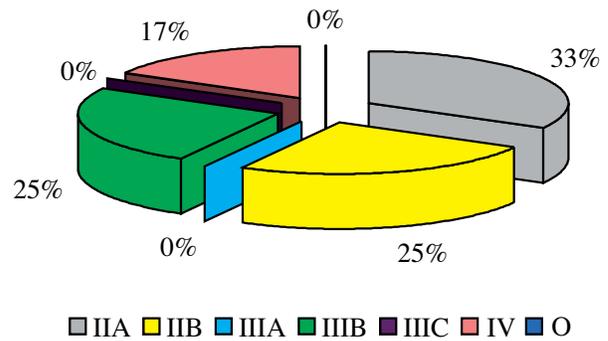


Figura 3. Carcinoma de células en anillo de sello primario de mama. Distribución según estadio TNM (*).
 (*) Fuente: Departamento de Historias Médicas. IOMPC.

En los casos de estadios IV, la localización de las metástasis fueron: un paciente a nivel óseo y otra hepático. Se realizó mastectomía parcial oncológica en 58,33 %

Durante el seguimiento se confirmaron 4 casos de progresión de enfermedad: local, mama contralateral, ósea y un caso con progresión a ovario e infiltración a peritoneo y epiplón mayor.

DISCUSIÓN

Las características clínico-patológicas del CCASPM le hacen ser considerado, por diversos autores (4,5) como una entidad con “personalidad” propia, si bien las formas puras de este carcinoma son muy infrecuentes, alcanzando, para algunos autores hasta un 8,7 % de todos los carcinomas lobulillares, es decir, alrededor de un 0,7 % de todos los tumores mamarios (6). Otros autores como Fisher y Hull (8,9) han descrito algunos casos de carcinoma ductal con células en anillo de sello. En nuestra serie los CCASPM constituyeron el 1,28 % del total de tumores de la glándula mamaria.

Cuadro 1. Diferencias fundamentales entre carcinoma mucinoso y CCASPM

	Ca mucinoso/coloide	CCASPM
Macroscopia	Masa circunscrita, Blanda, brillante al corte	Masa irregular, mal delimitada y dura
Patrón de distribución de la mucina	Grandes lagos de moco con pequeños nidos de células tumorales	Mucina intracelular que desplaza al núcleo, imagen en “anillo de sello”
Origen	Células ductales	Células lobulillares
Crecimiento	Lento	Rápido
Metástasis	Linfática Raramente	Sitios inusuales: tracto gastrointestinal, serosas, genital, etc.
Pronóstico	Favorable Seguimiento	Desfavorable Comportamiento agresivo

Kamiya y col., clasificaron el CCASPM en dos subtipos, dependiendo de dónde se localizaran las mucinas dentro del citoplasma, un primer subtipo o intraluminal citoplásmico y un segundo o no intraluminal citoplásmico (relacionado con un origen ductal) ⁽¹⁰⁾. Por otro lado, el CCASPM posee características clínico-patológicas claramente diferentes al carcinoma mamario de tipo coloideo mucinoso.

El tipo histológico más frecuente en nuestra serie fue el lobulillar con (53 %), seguido del ductal (32 %) y el tipo descrito como ductolobulillar (12 %).

Independientemente de su controvertida histogénesis, desde el punto de vista clínico-terapéutico es más importante el diagnóstico diferencial entre las formas primarias y secundarias de carcinoma de células en

anillo de sello, no sólo en la mama sino en cualquier localización. La presencia de componentes “*in situ*” en ductos o lobulillos adyacentes y el perfil inmunohistoquímico: positividad para CK 7, receptores hormonales y proteína GCDFP, ayudan al diagnóstico de un origen mamario, y la negatividad de estos marcadores, con inmunotinción positiva para CK 20 y CEA, apoyan el diagnóstico de origen gastrointestinal ⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

En nuestra serie en 75 % de los casos de los reportes de biopsia se describió el componente *in situ* asociado a la lesión infiltrante.

Al realizar estudios inmunohistoquímicos, un 66,66 % de las muestras tumorales pertenecieron a los subtipos moleculares luminales. Hubo un caso negativo para receptores de estrógeno y progesterona, sin embargo, al evaluar la expresión

Cuadro 2. Diagnóstico diferencial inmunohistoquímico del carcinoma de células en “anillo de sello” (CCAS) de distinto origen¹¹

	CCAS gastrointestinal	CCAS mamario
Citoqueratina 20	Positivo	Negativo
Citoqueratina 7	Negativo	Positivo
Receptores	Negativos*	Positivos*
Progesterona		
Ema	Positivos	Positivos
CEA	Positivos	Positivos
Proteína GCDFP**	Negativos	Positivos

*No siempre

**Glicoproteína humana aislada de la enfermedad de grandes quistes mamarios.

de citoqueratinas, se confirmó el origen mamario de esa neoplasia.

No están descritas otras series reportadas en la literatura ⁽¹⁴⁾, patrones distintivos desde el punto de vista clínico o radiológico que permitan suponer la presencia de este tipo tumoral.

En relación al pronóstico, probablemente asociado a un patrón de diseminación metastásica inusual (tracto gastrointestinal, serosas, aparato genital), el CCASPM, ha sido considerado como de un comportamiento agresivo y de mal pronóstico.

En nuestra experiencia, un 33,33 % de los casos, presentó progresión de enfermedad; uno de ellos hacia el tracto genital y serosa peritoneal. Por otro lado, 2 casos (16,66 %) debutaron en estadio IV.

El CCASPM es una neoplasia mamaria muy poco frecuente, de comportamiento agresivo, con patrón metastásico inusual e histogénesis controvertida. La presencia de células en anillo de sello en los carcinomas de mama debe ser estudiada detenidamente, en especial en aquellos carcinomas metastásicos, donde puede ser difícil el diagnóstico diferencial con

tumores de otros orígenes, preferentemente gastrointestinal. El patrón inmunohistoquímico (receptores hormonales, citoqueratinas 7 y 20, CEA y GCDFP-15) junto con las características clínicas son de gran utilidad para el diagnóstico anatomopatológico diferencial y en consecuencia establecer un tratamiento adecuado.

REFERENCIAS

1. Saphir O. Mucinous carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet.* 1941;72:908-914.
2. McDivitt RW, Stewart F, Berg J. Tumors of the breast. En: Atlas of tumor pathology. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1968.p.55-57.
3. Foote FW, Stewart FW. Lobular carcinoma in-situ, a rare form of mammary cancer. *Am J Pathol.* 1941;17:491-496.
4. Steinbrecher JS, Silverberg SG. Signet-ring cell carcinoma of the breast: The mucinous variant of infiltrating lobular carcinoma? *Cancer.* 1976;37:828-840.
5. Merino MJ, Livolsi VA. Signet ring carcinoma of the female breast: A clinic pathologic analysis of 24 cases. *Cancer.* 1981;48:1830-1837.
6. Eltorok M, Hall JC, Osborne PT, el Zeky F. Signet-ring cell variant of invasive lobular carcinoma of the breast. A clinic pathologic study of 11 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 1994;118:245-248.
7. Harris M, Howell A, Chrissohou M, Swindell RI, Hudson M, Sellwood RA. A comparison of metastatic patterns of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating ductal carcinoma of the breast. *Br J Cancer.* 1984;50:23-30.
8. Fisher ER, Brown R. Intraductal signet ring carcinoma. A hitherto undescribed form of intraductal carcinoma of the breast. *Cancer.* 1985;55:2533-2537.
9. Hull MT, Seo IS, Battersby JS, Csicsko JF. Signet-ring cell carcinoma of the breast: A clinic pathologic study of 24 cases. *Am J Clin Pathol.* 1980;73:31-35.
10. Kamiya M, Mizuguchi K, Yoshimoto M, Tanaka M, Motegi S, Matushima H, et al. Cytologic diagnosis of signet-ring cell carcinoma of the breast. *Acta Cytol.* 1998;42:650-656.
11. Tolt T. The role of cytokeratins 20 and 7 and estrogen

-
- receptor analysis in separation of metastatic lobular carcinoma of the breast and metastatic signet ring cell carcinoma of the gastrointestinal tract. *APMIS*. 2000;108:467-472.
12. Liu SM, Chen DR. Signet-ring cell carcinoma of the breast. *Pathol Int*. 2000;50:67-70.
13. Goldstein NS, Long A, Kuan SF, Hart J. Colon signet ring cell adenocarcinoma: Immunohistochemically characterization and comparison with gastric and typical colon adenocarcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2000;3:183-188.
14. Matsui M, Kojima O, Uehara Y, Takahashi T. Characterization of estrogen receptor in human gastric cancer. *Cancer*. 1991;68:305-308.

FACTORES PREDICTIVOS DE LA BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA EN CÁNCER DE MAMA. EXPERIENCIA VENEZOLANA

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

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

RESUMEN

El estado ganglionar axilar es el factor pronóstico más importante en el manejo del cáncer de mama. Actualmente la biopsia de ganglio centinela ha reemplazado el vaciamiento ganglionar axilar en pacientes con cáncer de mama. El tamaño tumoral y otras características histológicas-moleculares del tumor pueden predecir el resultado de biopsia. **OBJETIVO:** Evaluar la relación entre las características clínico-patológicas del cáncer de mama y resultado de la biopsia de ganglio centinela en las pacientes con cáncer de mama de la consulta de Patología Mamaria del Servicio de Ginecología del Hospital Universitario de Caracas sometidas a tratamiento quirúrgico con indicación de esta biopsia, desde enero 2010 a diciembre de 2015. **MÉTODO:** Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y de corte transversal. **RESULTADOS:** De 252 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, solo 41 % tuvieron indicación de realización de biopsia de ganglio centinela con edad promedio de 54,8 años. De ellas, el 76 % fue negativo y solo 21 % de los casos resultó positivo. Un caso fue reportado diferido y otro no fue posible identificarlo. Se demostró según prueba de hipótesis que el tamaño tumoral, el tipo y grado histológico, el subtipo molecular se relacionó con el resultado con un nivel de confianza de 95 %. Fue estadísticamente significativo la relación tamaño tumoral y grado histológico con el resultado. **CONCLUSIONES:** El tamaño tumoral, la histología, el grado histológico y más recientemente, el subtipo molecular, predicen el resultado de la biopsia del ganglio centinela.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, biopsia, ganglio centinela, factor predictivo.

SUMMARY

The axillary node status is the most important prognostic factor in the management of the breast cancer. Currently the sentinel node biopsy has replaced the axillary lymph node dissection in the breast cancer patients. Tumor size and other histological molecular characteristics of the tumor can predict the outcome of the sentinel node biopsy. **OBJECTIVE:** To evaluate the relationship between the clinical and the pathological features of the breast cancer and the sentinel node biopsy outcome in the patients with breast cancer at the Breast Pathology Clinic of the Gynecology Department of the University Hospital of Caracas, submitted to surgical treatment with indication of sentinel node biopsy, from January 2010 to December 2015. **METHOD:** Retrospective, descriptive, observational and cross sectional study. **RESULTS:** In 252 patients diagnosed with breast cancer, only the 41 % had an indication of the sentinel node biopsy with an average age of 54.8 years old. The result was negative in 76 % and only 21 % of the cases were positive. One case was reported deferred and another could not be identified. We hypothesized that the tumor size, the type and the histological grade, the molecular subtype was related to the result with a confidence level of 95 %. The tumor size and the histological grade were statistically significant with the result. **CONCLUSIONS:** The tumor size, histology and histologic grade and more recently, the molecular subtype of the tumor, predict the outcome of the sentinel node biopsy.

KEY WORDS: Cancer, breast, sentinel node, biopsy, predictive factor.

Recibido: 16/09/2017 Revisado: 27/10/2017

Aceptado para publicación: 22/12/2017

Correspondencia: Dr. Marcos López T. Servicio de Ginecología Hospital Universitario de Caracas. E-mail: marcolop82@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El compromiso ganglionar axilar es el factor pronóstico más importante en el manejo del cáncer de mama; su estatus marcará la pauta en el tratamiento. Hasta hace poco la disección ganglionar era el procedimiento estándar para conocer el compromiso de los ganglios linfáticos, por lo tanto era un procedimiento de rutina, no exento de complicaciones, que llevó a la necesidad del desarrollo de procedimientos menos invasivos como lo es la biopsia del ganglio centinela (BGC) con aportes importantes en la estadificación del cáncer de mama ⁽¹⁾.

En 2003 Veronesi y col., publican por primera vez resultados sobre BGC, demostrando que no hubo recidivas en pacientes con BGC negativa a quienes se les omitió la disección ganglionar axilar; además tuvieron supervivencia a corto plazo similar al ser comparados con pacientes con ganglios negativos sometidos a disección axilar. De tal manera, que sus resultados fueron de gran aporte para la estadificación ganglionar axilar del cáncer de mama ⁽²⁾. En base a esto, en 2005 la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) publicó por primera vez directrices de práctica clínica basadas en la evidencia sobre el uso de la BGC para pacientes con cáncer de mama en estadio temprano ⁽³⁾.

Basado en el análisis de distintas investigaciones y revisiones sistemáticas, recientemente han sido publicadas recomendaciones en relación al resultado BGC, pudiéndose omitir así la disección ganglionar axilar en mujeres con BGC negativo y en aquellas mujeres con uno o dos ganglios centinela metastásicos que serán sometidas a una cirugía conservadora de la mama con radioterapia completa a la misma. Mientras que en mujeres con metástasis en BGC, que se someterán a mastectomía, se les debe ofrecer disección ganglionar. Pacientes con tumores

T3-T4, en caso de carcinoma inflamatorio y en embarazadas, no deberían someterse a BGC ⁽⁴⁾.

Cada día más surge la necesidad de entender la biología de la metástasis. La identificación de los complejos fenotipos moleculares del tumor y características clínicas, así como factores propios de cada paciente, son datos importantes a tener en consideración como posibles factores pronósticos subyacentes implicados en el desarrollo de la enfermedad metastásica. El objetivo debe ir más allá de la identificación de cada uno de ellos como predictivos del resultado de la BGC, debe abarcar el desarrollo de distintos enfoques específicos para prevenir y tratar las metástasis ⁽⁵⁾, de tal manera, que la edad, el tamaño del tumor, el tipo y grado histológico, el compromiso ganglionar, la presencia de invasión linfovascular y más recientemente, el comportamiento biológico o tipo molecular del tumor dado por la expresión de receptores de estrógenos (RE), receptores de progesterona (RP) y receptor de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), son los factores pronósticos más conocidos para cáncer de mama ⁽⁶⁾. De acuerdo con la inmunohistoquímica, los tumores de mama se clasifican desde el punto de vista molecular en: luminal A (RE+ y/o RP+, Ki67↓ y HER2+), luminal B (RE+ y/o RP+, Ki67↑) y estos a su vez según la expresión del HER2 serán luminal B HER2- o luminal B HER2+; los otros dos grupos corresponde al HER2 positivo (RE-, RP- y HER2+) y el triple negativo (RE-, RP- y HER2-) ^(7,8). De estos, el estado ganglionar es el factor pronóstico más importante.

El objetivo de esta investigación consiste en conocer si las características clínico-patológicas del cáncer de mama predicen de forma independiente la presencia de metástasis ganglionar axilar en las pacientes con cáncer de mama.

Objetivos

Objetivo general

Evaluar la relación entre las características clínico-patológicas del cáncer de mama y el resultado de la BGC.

Criterios de inclusión

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

Criterios de exclusión

1. Pacientes sin confirmación histológica para cáncer de mama.
2. Pacientes con contraindicación de BGC.
3. Pacientes con metástasis.
4. Pacientes con tumores T3.

MÉTODO

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y de corte transversal. La población está constituida por todas las pacientes que acudieron la consulta de Patología Mamaria del Servicio de Ginecología del Hospital Universitario de Caracas con diagnóstico de cáncer de mama (252 pacientes), desde enero 2010 a diciembre de 2015.

La muestra estuvo constituida por todas aquellas pacientes de la consulta de Patología Mamaria del Servicio de Ginecología del Hospital Universitario de Caracas con diagnóstico de cáncer de mama, que fueron sometidas a mastectomía o tratamiento preservador de la mama y que cumplieron con los criterios de

realización de BGC (105 pacientes), desde enero 2010 a diciembre de 2015.

RESULTADOS

BGC y su relación con las características clínico-patológicas del tumor

Del total de 252 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, solo 41 % (n=105) tuvieron indicación de realización de BGC con una edad promedio de 54,8 años, resultando 76 % (n=80) negativo y apenas 21 % (n=22) positivo. 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 cada uno el 1 %, ambas pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma ductal infiltrante.

BGC negativo

Al comparar los resultados de la BGC negativo con el tamaño del tumor, se encontró que el tamaño T= 2 (2 a ≤ 5 cm) fue el más común, presentándose en 51 % (n=40) de las paciente, seguido del tamaño tumoral T1 (1 a <2 cm) en 27 % (n=21) de las pacientes el pTO el 21 % y pTX 1 %.

Por otro lado, 69 % (n=54) de este grupo de pacientes (BGC-) fueron diagnosticadas con el tipo histológico ductal infiltrante. El otro tipo histológico frecuente fue el ductal *in situ*, diagnosticado en 19 % (n=14) de los casos. Los otros tipos histológicos fueron diagnosticados en menos del 5 %. (Figura 1).

El 63 % (n=45) de las pacientes con resultado negativo para la BGC eran tumores con grado histológico 2, seguido por el grado 3 con 28 % (n=20) (Figura 2).

El tipo molecular donde se registró la mayor cantidad de pacientes, fue el luminal A con 37 % (n=19), seguido por 23 % (n=12) del tipo luminal B (HER2 NEG). (Figura 3).

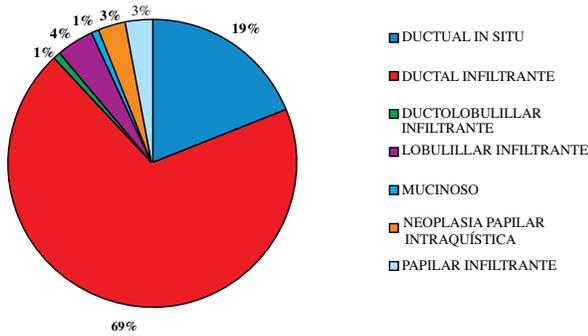


Figura 1. Resultado negativo de la biopsia de ganglio centinela y su relación con el tipo histológico del tumor.

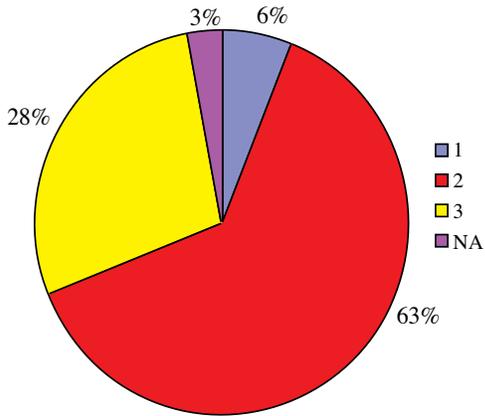


Figura 2. Resultado negativo de la biopsia de ganglio centinela y su relación con el grado histológico.

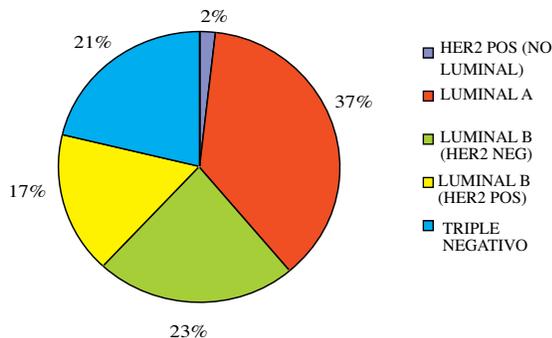


Figura 3. Resultado de negativo de la biopsia de ganglio centinela y su relación con el tipo molecular del tumor.

BGC Positivo

En cuanto al tamaño del tumor, donde se reportaron más casos de pacientes con resultado en la BGC positivo fueron los tipos T= 1 (1 a ≤ 2 cm) y T= 2 (2 a ≤ 5 cm), ambos tamaños con 9 pacientes, es decir 82 % de estas 22 pacientes. (Figura 4).

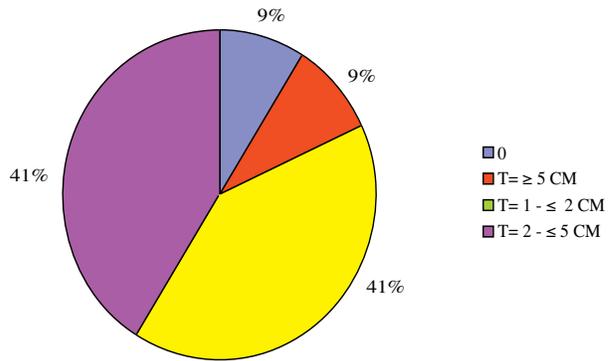


Figura 4. Resultado positivo de la biopsia de ganglio centinela y su relación con el tamaño tumoral.

Al relacionar el tipo histológico de cáncer de mama con este grupo de pacientes, se encontró que el 76 % (n=16) de las pacientes tenían tipo histológico ductal infiltrante, 14 % lobulillar infiltrante, 5 % *in situ*, y 5 % neoplasia papilar intraquística.

El grado histológico más frecuente fue 2, diagnosticado en el 91 % (n=20) de las pacientes en 9 % grado 3.

Finalmente, el tipo molecular más común entre las pacientes con resultado positivo en la BGC fue luminal B HER2 NEG, diagnosticado en 42 % (n=7) de las pacientes, seguido de luminal B HER2 POS diagnosticado en 35 % (n=6) de los casos. (Figura 5).

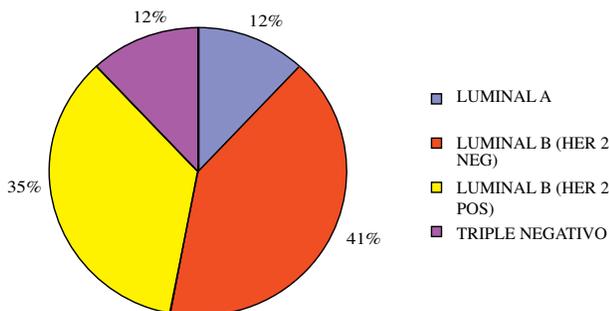


Figura 5. Resultado de positivo de la biopsia de ganglio centinela y su relación con el tipo molecular del tumor.

Con la finalidad de determinar si existe una relación entre los resultados de la BGC y el tamaño del tumor, el tipo histológico, el grado nuclear y el tipo molecular, se realizaron pruebas de hipótesis de tipo Chi-cuadrado, mediante tablas de contingencia.

Una tabla de contingencia cuenta las observaciones por múltiples variables. Las filas y columnas de las tablas corresponden a estas variables observadas. Estas tablas la mayoría de las veces, son utilizadas en la búsqueda de un patrón que indique la relación, (o la falta de ella), entre las variables estudiadas.

Las pruebas de hipótesis se realizaron a un nivel de confianza del 95 %, es decir, que se aceptaran o rechazaran las hipótesis nulas (supuesto que queremos se corroborara en la investigación) con un 95 % de confianza o certeza. Cada hipótesis nula tiene asociada una hipótesis llamada: hipótesis alternativa.

Cada prueba tiene asociada una probabilidad conocida como P-valor con la cual se puede determinar si se acepta o se rechaza la hipótesis nula. Ahora bien, en general con un nivel de confianza del 95 % se tiene que:

Si el P-valor **es mayor** que 0,05 **se acepta** la hipótesis nula.

Si el P-valor **es menor** que 0,05 **se rechaza** la hipótesis nula (se acepta la hipótesis alternativa).

Hipótesis planteadas

Hipótesis para la prueba asociada estudiar la posible relación entre los resultados de la BGC y el tamaño final:

H0 (hipótesis nula): El tamaño del tumor es independiente del resultado de la BGC.

HA (hipótesis alternativa): El tamaño del tumor depende del resultado de la BGC.

El resultado para esta prueba fue el siguiente: el P-valor asociado a esta prueba es $P=0$ Como el valor de $P=0$ es menor que 0,05 rechazamos la hipótesis nula, es decir, aceptamos la hipótesis alternativa que nos dice que el tamaño del tumor tiene relación con los resultados de la BGC.

Hipótesis para la prueba asociada: estudiar la posible relación entre los resultados de la BGC y el tipo histológico:

H0 (hipótesis nula): el resultado del tipo histológico es independiente del resultado de la BGC.

HA (hipótesis alternativa): el resultado del tipo histológico está relacionado con el resultado de la BGC.

El resultado para esta prueba fue el siguiente: el P-valor asociado a esta prueba es $P=0$. Como el P-valor $P=0$ es menor que 0,05 rechazamos la hipótesis nula, es decir, aceptamos la hipótesis alternativa que nos dice que el tipo histológico tiene relación con los resultados de la BGC.

Hipótesis para la prueba asociada: estudiar la posible relación entre los resultados de la BGC y el grado nuclear:

H0 (hipótesis nula): el grado histológico es independiente del resultado de la BGC.

HA (hipótesis alternativa): el grado histológico depende del resultado de la BGC.

El resultado para esta prueba fue el siguiente: el P-valor asociado a esta prueba es $P=0$ Como

el valor de $P=0$ es menor que 0,05 rechazamos la hipótesis nula, es decir, aceptamos la hipótesis alternativa que nos dice que el grado nuclear está vinculado con el resultado de la BGC.

Hipótesis para la prueba asociada: estudiar la posible relación entre los resultados de la BGC y el tipo molecular:

H₀ (hipótesis nula): el tipo molecular es independiente del resultado de la BGC.

H_A (hipótesis alternativa): el tipo molecular depende del resultado de la BGC.

El resultado para esta prueba fue el siguiente: el P-valor asociado a esta prueba es $P=0$, como el valor de $P=0$ es menor que 0,05 rechazamos la hipótesis nula, es decir, aceptamos la hipótesis alternativa que nos dice que el tipo molecular está vinculado con el resultado de la BGC.

Por otro lado, se estudió la significancia estadística con la posible relación entre los resultados de la BGC y el tamaño tumoral; el resultado para esta prueba fue estadísticamente significativo ($P=0,000000427$); interpretándose que el tamaño del tumor tiene relación con los resultados de la biopsia. De igual manera se determinó la posible relación entre los resultados de la BGC y el diagnóstico histopatológico; no obteniéndose significancia estadística ($P=0,9973579$), concluyéndose que el tipo histológico no está vinculado con el resultado de la BGC. Al estudiar la posible relación entre los resultados de la BGC y el grado histológico; se obtuvo el valor de $P=3,8 \times 10^{-15}$. Como el valor de $P=3,8 \times 10^{-15}$ es menor que 0,05 rechazamos la hipótesis nula planteada inicialmente, es decir, aceptamos la hipótesis alternativa que nos dice que el grado histológico está vinculado con el resultado de la BGC.

DISCUSIÓN

El diámetro máximo del componente invasivo del tumor primario se ha correlacionado con la

afectación de los ganglios linfáticos axilares, sin embargo, para algunos investigadores es una relación poco confiable; tumores de tamaño <10 mm y <20 mm, en el 15 % y el 25 % de los casos, respectivamente, han resultado con ganglios linfáticos axilares positivos ^(9,10). Asimismo, la correlación entre el grado tumoral y la afectación de los ganglios linfáticos axilares está bien reconocida ⁽¹¹⁾. El sistema modificado de Bloom y Richardson incluye una medida de proliferación celular, pleomorfismo y diferenciación tisular ⁽¹²⁾. De estos tres parámetros importantes, la magnitud de la mitosis de las células tumorales o el índice Ki67 (que se correlaciona con la fracción de fase S y el índice mitótico) es un indicador pronóstico independiente y se correlaciona con la metástasis de los ganglios linfáticos ⁽¹³⁾. El tipo de tumor histológico también se ha correlacionado con la afectación de los ganglios linfáticos axilares con tipos de tumor favorables, incluyendo tubulares, mucinosos, medulares y carcinomas cribriformes ^(14,15). En relación al subtipo molecular y la afectación los ganglios linfáticos, los resultados son inconsistentes ⁽¹⁶⁾.

Al relacionar el grupo de BGC negativo con el tamaño del tumor, se encontró que en 51 % de los casos predominó el tamaño T=2 y en el 69 % fueron tipo histológico ductal infiltrante. En cuanto al grado histológico, el más común fue 2, el cual fue diagnosticado en el 63 % ($n=45$) de las pacientes. El tipo molecular donde se registró la mayor cantidad de pacientes, con un 37 % ($n=19$) fue luminal A. Estos resultados fueron comparados con los estudios de Peinado y col., en Granada en 2011, y Ángel y col., en Colombia cuyos resultados se corresponden con nuestra muestra obteniendo tamaño tumoral <5 cm, subtipo molecular luminal A, tipo histológico ductal infiltrante; el grado histológico 2 ^(17,18). Asimismo, Helio y col., demostraron en su investigación que fueron tumores grado histológico 2 y subtipo molecular luminal A los que se asociaron con mayor frecuencia a la

negatividad del ganglio centinela ⁽¹⁹⁾.

En cuanto al grupo de BGC positivo al relacionarlo con el tamaño del tumor, este resultado fue más frecuente en los tumores T= 1 - ≤ 2 cm y T= 2 - ≤ 5 cm, ambos tamaños con 9 pacientes, es decir 82 % de estas 22 pacientes. Asimismo, el 76 % (n=16) de las pacientes tenían tipo histológico ductal infiltrante con grado histológico 2, en el 91 % (n=20) de las pacientes; predominando en el subtipo molecular luminal B (HER2 NEG), en 42 % (n=7) de las pacientes. Ángel y col., obtuvieron resultados similares en su investigación, al igual que Zénola y col ^(18,20). Por otro lado, López T y col., no encontraron relación entre el subtipo molecular de cáncer de mama y el resultado de BGC en una población venezolana ⁽²¹⁾.

La BGC es un predictor del estado ganglionar axilar en pacientes con cáncer de mama, actualmente ha reemplazado la disección ganglionar axilar en la estadificación del cáncer de mama con ventajas sustentables en distintas investigaciones científicas. Son consistentes los resultados de numerosas investigaciones que reportan la manera en que el tamaño tumoral predice el resultado de la BGC, mientras que otras características histopatológicas como el tipo y grado histológico, presencia de invasión linfovascular y más recientemente el subtipo molecular para algunos autores son inconsistentes o podrían estar presente de forma complementaria al primer factor de riesgo, el tamaño tumoral. En nuestra investigación se pudo demostrar que en la población estudiada el tamaño tumoral, el tipo y grado histológico, y subtipo molecular se relacionaron con el estado ganglionar axilar a través de la prueba de hipótesis Chi-cuadrado, con un nivel de confianza de 95 %. Además, fue significativamente estadístico la relación tamaño tumoral y grado histológico con el resultado de BGC.

REFERENCIAS

1. Canavese G, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Gipponi M, Villa G, et al. Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes: Results of randomized trial. *Ann Oncol*. 2009;20:1001-1007.
2. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrada S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:546-553.
3. [No author's list]. ASCO Guideline Recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: Guideline summary. *J Oncol Pract*. 2005;(4):134-136.
4. Lyman GH, Temin S, Edge SB, Newman LA, Turner RR, Weaver DL, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2014;32:1365-1383.
5. Kimbung S, Loman N, Hedenfalk I. Clinical and molecular complexity of breast cancer metastases. *Semin Cancer Biol*. 2015;35:85-95.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polichemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet*. 1998;352:930-942.
7. Voduc KD, Cheang M, Tyldesley S, Gelmon K, Nielsen T, Kennecke H. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. *J Clin Oncol*. 2010;28(10):1684-1691.
8. 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.
9. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63:181-187.
10. Ahlgren J, Stal O, Westman G, Arnesson LG. Prediction of axillary lymph node metastases in a screened breast cancer population. South-East Sweden Breast Cancer Group. *Acta Oncol*. 1994;33:603-608.
11. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: Experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19(5):403-410.
12. Van Diest PJ, van der WE, Baak JP. Prognostic value

- of proliferation in invasive breast cancer: A review. *J Clin Pathol.* 2004;57:675-681.
13. Orucevic A, Reddy VB, Bloom KJ, Bitterman P, Magi-Galluzzi C, Oleske DM, et al. Predictors of lymph node metastasis in T1 breast carcinoma, stratified by patient age. *Breast J.* 2002;8(6):349-355.
 14. Hasebe T, Sasaki S, Imoto S, Ochiai A. Proliferative activity of intratumoral fibroblasts is closely correlated with lymph node and distant organ metastases of invasive ductal carcinoma of the breast. *Am J Pathol.* 2000;156:1701-1710.
 15. Viale G, Zurrida S, Maiorano E, Mazzarol G, Pruneri G, Paganelli G, et al. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4 351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. *Cancer.* 2005;103(3):492-500.
 16. Chua B, Ung O, Taylor R, Boyages J. Frequency and predictors of axillary lymph node metastases in invasive breast cancer. *ANZJ Surg.* 2001;71:723-728.
 17. Peinado, M. Validación de la técnica de detección intraoperatoria y biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama operable tratadas con quimioterapia neoadyuvante. Granada, España: Editorial de la Universidad de Granada; 2011.
 18. Angel G, Salas P, Borrero M, Madrid J, Herazo F, Ossa C, et al. Ganglio centinela en cáncer temprano de mama. Experiencia Instituto de Cancerología Clínica Las Américas Medellín Colombia 2004-2012. Instituto de Cancerología Medellín. Disponible en: URL: http://www.idclasamericas.co/Documentos/Investigacion/Reconocimientos/Ganglio_Centinela.pdf
 19. de Oliveira Filho HR, Dória MT, Piato JR, Soares Junior JM, Filassi JR, Baracat EC, et al. Criteria for prediction of metastatic axillary lymph nodes in early-stage breast cancer. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2015;37(7):308-313.
 20. Zénzola V, Bolívar E, Betancourt L, Salas J, Jiménez R, Guerra M, et al. Factores clínico-patológicos en cáncer de mama relación con metástasis en ganglios no centinelas axilares cuando el centinela es positivo. *Rev Venez Oncol.* 2011;23(3):134-144.
 21. López M, Pesci Feltri A, García IF, Guida V, Fernández A, Blanch R. Relación entre el tipo molecular de cáncer de mama y el resultado de la biopsia de ganglio centinela. *Rev Venez Oncol.* 2017;29(1):32-37.

RADIOTERAPIA EN EL MANEJO DE LOS TUMORES DESMOIDES. REVISIÓN RETROSPECTIVA DE 23 CASOS

CARLOS HERNÁNDEZ, NELSON URDANETA, OMAR LEÓN C, LAURA RUAN, ANDRÉS VERA, BELKIS LÓPEZ, DORIS BARBOZA, JOAQUÍN LUGO, PEDRO CARVALLO

SERVICIO DE RADIOTERAPIA DR. ENRIQUE M. GUTIÉRREZ CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD, UNIDAD DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA GURVE INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA, FÍSICA MÉDICA C.A. CENTRO INTEGRAL DE ONCOLOGÍA SERVICIO DE RADIOTERAPIA DR. RAÚL VERA V.

RESUMEN

OBJETIVO: Reportar la experiencia de nuestra institución en el tratamiento de los tumores desmoides con radioterapia. **MÉTODO:** Revisión retrospectiva de 23 pacientes tratados con radioterapia en el período 2000 a 2015. Los 74 % localizados en el tronco. 56 % eran recurrentes. En 22 se practicó cirugía. 82 % recibió radioterapia posoperatoria, 13 % radioterapia preoperatoria y 5 % radioterapia sola 69,5 %. En 82 % se empleó RTC3D. Dosis oscilaron de 4 600 - 6 000 cGy. La media de seguimiento 14,4 meses. **RESULTADOS:** De los 23 pacientes 14 vivos sin enfermedad, 5 vivos con enfermedad (3 con progresión 2 estables. Sobrevida libre de progresión a los 5 años 94,7 %, 10 años 70 %. No hubo toxicidad aguda severa. Complicaciones crónicas incluyeron fibrosis con limitación funcional y radionecrosis en 2 pacientes. **CONCLUSIONES:** La radioterapia es un tratamiento efectivo en los tumores desmoides como complemento a la cirugía con resección incompleta, en recidivas y tumores irreseccables. Los resultados de sobrevida libre de progresión y control local se comparan con otras series.

PALABRAS CLAVE: Tumores, desmoide, radioterapia, tratamiento, cirugía.

SUMMARY

OBJECTIVE: Report our experience in the treatment of desmoid tumors with radiotherapy. **METHOD:** Retrospective review 23 patients treated with radiotherapy in the period 2000-2015. The anatomic locations trunk was 74 %, extremities 13 %, head and neck 8.6 % 4.3 % multifocal. 56 % were recurrences after surgery. 22 of 23 had surgery. Adjuvant radiotherapy was used in 82 % of patients, 13 % neoadjuvant radiotherapy and 5 % radiotherapy alone. 82 % of patients were treated with 3DCRT techniques. Dose varied from 4 600 - 6 000cGy. Median follow up was 14.4 months **RESULTS:** The majority of patients, 14 are alive without disease. 5 alive with disease (3 with progression and 2 stable), 4 were lost of follow up. Super life free progression was 94.7 %, 70 % at 5 years and 10 years respectively. **CONCLUSION:** Radiotherapy is an effective treatment in desmoid tumors as an adjuvant to surgery with incomplete resection, in recurrent tumors and unresectable lesions. The results local control and super life free progression compare with another series.

KEYWORDS: Tumors, desmoides, radiotherapy, treatment, surgery.

Recibido: 31/08/2017 Revisado: 23/09/2017

Aceptado para publicación: 20/01/2018

Correspondencia: Dr. Carlos Hernández. Av. Intercomunal el Hatillo. Unidad Santa Inés, sótano 2.

CMDLT.

Tel: 04241330504. E-mail: carlosluismed@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los tumores desmoides, también llamados fibromatosis agresiva son lesiones benignas que se originan del tejido conectivo y aparecen en la fascia muscular profunda, aponeurosis, tendones ⁽¹⁻³⁾. Son de crecimiento lento, localmente agresivos con tendencia a invadir estructuras adyacentes y capaces de adquirir grandes tamaños ⁽⁴⁾ pero rara vez producen metástasis a distancia y dediferenciación, con posibilidad de recurrencia incluso después de una resección completa, pudiendo ser multifocales, algunos casos raros regresan espontáneamente.

Los desmoides representan el 0,03 % de todas las neoplasias y menos del 3 % de todos los tumores de tejidos blandos, alcanzando una incidencia de 2 a 4 por millón de habitantes por año ^(4,5). Existe una leve predominancia en el sexo femenino con una relación de 1:1,5-2,5 ^(5,6) con un pico de incidencia entre la 3ª y 4ª década de la vida, pero pudiendo ocurrir tanto en la infancia como en la vejez ⁽⁷⁻¹⁰⁾.

La fibromatosis profunda se presenta en tres localizaciones:⁽⁴⁾

- Extra-abdominal. Más frecuente en cintura escapular y pelviana, pared costal y cuello.
- Abdominal (pared abdominal). Comúnmente diagnosticada en mujeres durante la gestación o en el posparto.
- Intra-abdominal. En pelvis o mesenterio. En ocasiones, las fibromatosis mesentéricas se asocian con la poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Gardner.

La etiología de los tumores desmoides es desconocida, aunque se ha asociado su aparición en algunos casos con traumas o lechos quirúrgicos o con factores genéticos como en los casos de localización intra-abdominal asociados con el síndrome de poliposis adenomatosa familiar ⁽⁶⁾.

Recientemente se han estudiado los eventos

moleculares que intervienen en la etiopatogenia de estos tumores. Se han encontrado una fuerte relación del gen APC y la Beta catenina componente de la vía de señalización Wnt en la patogénesis molecular de los tumores desmoides esporádicos y los asociados con el síndrome de Gardner ⁽¹¹⁾. Estudios de biología molecular han comprobado que los desmoides constituyen una proliferación celular clonal y no un proceso reactivo policlonal, lo que confirma la naturaleza neoplásica de estas afecciones ⁽¹²⁾.

Otras mutaciones descritas en tumores desmoides esporádicos incluyen la trisomía 8 y 20 además mutaciones AKT1, BRAF y PT53 en desmoides esporádicos ⁽¹³⁾.

Poseen una fuerte semejanza con el fibrosarcoma bien diferenciado. Desde el punto de vista microscópico predominan las fibras de colágeno con baja celularidad, y células fusiformes dispuestas en fascículos en paralelo. Con actividad mitótica baja y las atipias son extremadamente raras. No se observa necrosis ni pleomorfismo significativo. En la periferia células gigantes multinucleadas, macrófagos y linfocitos abundantes; a diferencia de los fibrosarcomas malignos en los cuales éstas células son poco frecuentes. La inmunohistoquímica es positiva para vimentina, con positividad variable para actina de músculo liso (SMA), CD117(c-Kit) y desmina. Siendo negativo para CD34. La expresión del c-kit indica la posibilidad de usar agentes dirigidos como el imatinib ⁽¹⁴⁾.

Clínicamente se presentan como masas que causan dolor leve con una historia de crecimiento lento asociados íntimamente con estructuras adyacentes ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. En el diagnóstico por imágenes de estas afecciones es de gran utilidad la resonancia magnética nuclear (RM) y la Tomografía (TC) para determinar la extensión del tumor, relación con estructuras adyacentes, reseccabilidad y la evolución clínica de estas lesiones ^(9,16). En el estudio histológico se prefiere la biopsia incisional en vez de la biopsia por

punción ⁽⁶⁾.

El tratamiento de elección es la cirugía ⁽¹⁶⁾; sin embargo, las recurrencias después del tratamiento quirúrgico están alrededor del 50 % cuando los márgenes de resección son positivos o inadecuados y 20 % con márgenes negativos ⁽¹⁸⁾. La radioterapia (RT) puede ser de gran utilidad en caso de resección incompleta del tumor, lesiones inoperables o en recidivas de la enfermedad después del tratamiento quirúrgico. Algunos autores han recomendado, observación en casos de resección inicial del tumor primario con márgenes positivos si la progresión de la enfermedad no acarrea morbilidad significativa; esta práctica solo podía llevarse a cabo en contadas ocasiones y con un seguimiento muy cuidadoso del paciente ⁽¹⁸⁻²¹⁾.

El objetivo del presente trabajo es describir nuestra experiencia en el manejo de tumores desmoides tratados en la unidad de radioterapia oncológica del IMLF y servicio de radioterapia Dr. Enrique M Gutiérrez del CMDLT durante un período de 15 años.

MÉTODO

Se realizó una revisión retrospectiva de 23 pacientes con el diagnóstico histológico de tumor desmoide tratados con radioterapia en los dos centros antes mencionados durante el período 2000 a 2015. Los datos obtenidos de las historias clínicas fueron registrados en una hoja de cálculo en *Microsoft Office Excel*[®]. Además en casos necesarios se obtuvo el seguimiento 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 supervivencia y control local por el método actuarial Kaplan Meier ⁽²²⁾.

Se analizan un total de 23 pacientes, 13 de

ellos presentaban recidivas locales después de cirugía al momento de ser referidos para RT, y 10 como tumor primario. En cuanto al sexo la mayoría ⁽¹⁷⁾ fueron del sexo femenino. La edad de los pacientes varió entre 1 a 65 años con un promedio de 30,8 años. En relación con la localización anatómica, la mayoría de las lesiones estuvieron localizadas en el tronco 17 pacientes (Cuadro 1). El tiempo de evolución entre el primer síntoma al momento de la consulta inicial osciló de 1 mes a 3 años, en 12 pacientes fue de 6 meses a 3 años. El tamaño del tumor osciló entre 2,3 cm a 16 cm, con un promedio de 8 cm; 52 % de los casos median entre 5 cm a 10 cm.

Cuadro 1. Localización del tumor.

Localización anatómica del tumor	Nº de pacientes
Abdomen*	10
Tórax	7
Cabeza y cuello	2
Miembro inferior	2
Miembro superior	1
Multifocal	1
Total	23

* NOTA: Tres (3) de estos son intra-abdominal.

En 22 pacientes se realizó resección quirúrgica, y un paciente fue considerado irreseccable. En 3 pacientes se aplicó RT preoperatoria, y en 19 RT después de la cirugía. Al analizar los márgenes de resección, en los tres pacientes sometido a RT preoperatoria, 1 de ellos presentó márgenes microscópicos positivos (R1), otro márgenes negativos (R0) y en otro se desconoce el estado de los márgenes; en los 19 pacientes sometidos a RT posoperatoria 4 presentaban márgenes estrechos

(ME<5 mm), 4 R1, y 4 R2, y 4 R0 pero fueron referidos a RT por presentar recidivas locales las cuales fueron resecaadas.

La RT se aplicó en 23 pacientes, en 19 se empleó RT posoperatoria, en 3 RT preoperatoria y 1 paciente se trató con RT como tratamiento único. El tratamiento radiante fue administrado mediante diferentes técnicas, con un acelerador lineal (AL) de 4 MV inicialmente en los primeros años del estudio, y luego un AL de energía dual empleando fotones de 6 MV y 18 MV, en algunos casos se empleó haz de electrones sólo o haz mixto de fotones y electrones. La técnica más utilizada fue RT conformada con planificación 3D (RTC3D) en 16 pacientes, en 3 pacientes se utilizó RT de intensidad modulada y terapia modulada con arcos volumétricos. La dosis administrada osciló de 5 000 a 6 000 cGy con fracciones de 180 o 200 cGy, a excepción de un paciente con un desmoide intra-abdominal que recibió 4 600cGy. La dosis más elevada de

6 000cGy por lo general fue aplicada en pacientes con enfermedad macroscópica o con recidivas (Figura 1). En 2 pacientes se utilizó braquiterapia (BT), uno de ellos lactante de 7 meses tratada con resección parcial, seguida de BT con técnica de carga diferida remota alta tasa de dosis 2 000 cGy en fracciones de 200 cGy, seguida de RT externa con electrones 4 000 cGy con fracciones de 200 cGy, la otra paciente con lesión en pared abdominal presentó recidiva después de cirugía y RT externa, sometida a nueva resección quirúrgica y braquiterapia intersticial 300 cGy en 12 fracciones BID alcanzando 3 600 cGy.

El seguimiento de la población se realizó por medio de consultas de control, contacto a través de llamadas telefónicas al paciente o solicitando información a los médicos referentes. Para la fecha se encuentran perdidos de control cuatro (4) pacientes (17,4 %). El tiempo de seguimiento osciló entre 1,8 a 504 meses con una mediana de 104,6 meses. Con un promedio de 145,4 meses.

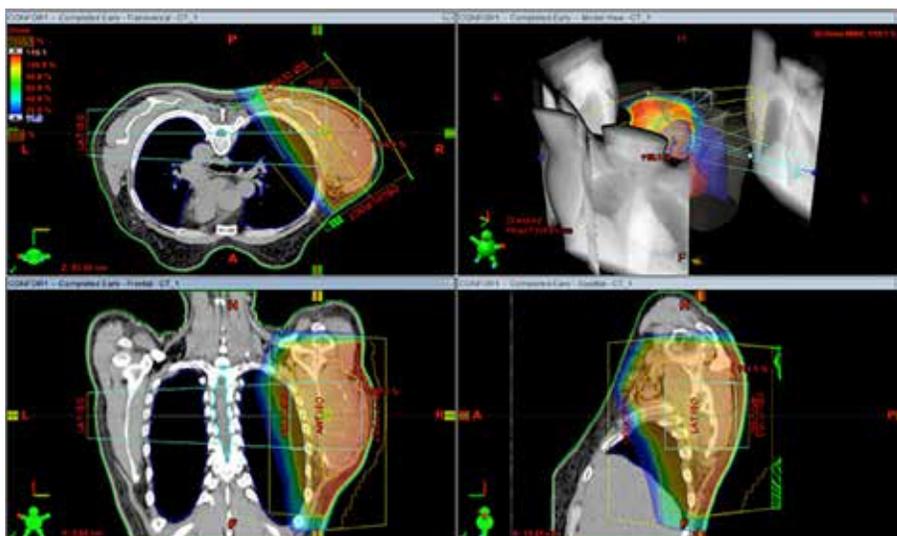


Figura 1. Paciente masculino de 61 año con tumor desmoide en región escapular y axilar izquierda. Irresecaable Recibe RTC3D dosis 6 000cGy con fracciones de 200 cGy. La distribución porcentual de la dosis en los planos axial, coronal y sagital está representada por diferentes tonalidades de colores cuyos valores pueden observarse en la columna de la izquierda.

RESULTADOS

Al analizar los 23 pacientes tratados con radioterapia se encuentran 14 pacientes vivos sin enfermedad (VSE); 5 pacientes vivos con enfermedad (VCE); 4 pacientes perdidos del seguimiento y ninguno ha fallecido (Cuadro 2).

La sobrevida libre de progresión (SLP) a los 5 años fue 94,7 % y a los 10 años es de 70,0 %. La media de tiempo de sobrevida para esta población es de (360,2 ± 51,9) meses con un intervalo de confianza (IC): 95 % (258,4; 461,9) meses (Figura 2).

Cuadro 2. Seguimiento total de los 23 pacientes con tumores desmoides

N°	Datos al ingreso			Bordes de resección	RT (pre op, posop)	Radioterapia		Status	
	Sexo	Edad	Localización anatómica			Técnica	Dosis Total (cGy)	Estado actual	Seguimiento (meses)
1	F	13	Tórax	R0	posop	3D y e	5 600	PERDIDO	1,83
2	F	66	Abdomen	R2	posop	3D	4 500	PERDIDO	2,92
3	F	45	Tórax	R2	posop	3D Y e	5 600	PERDIDO	3,50
4	F	29	Tórax	R2	preop	3D Y e	6 000	PERDIDO	4,08
5	F	34	Abdomen	R0	posop	3D y e	5 400	VSE	26,33
				(estrechos)					
6	M	61	Tórax	R2	irresecable	3D	6 000	VCE	29,75
7	F	27	Tórax	Rx	posop	3D Y e	5 000	VCE	58,08
8	F	28	Abdomen	R0	posop	3D y e	5 160	VSE	63,25
				(estrechos)					
9	M	60	Abdomen	R0	posop	3D y e	6 000	VSE	63,67
10	F	21	Abdomen	R1	preop	3D	4 600	VSE	83,50
11	F	42	Abdomen	R0					
				(estrechos)	posop	3D	5 000	VSE	89,67
12	F	57	Cuello	R1	posop	VMAT	5 600	VSE	104,58
13	F	36	Abdomen	R0	posop	3D	5 000	VSE	105,75
				(estrechos)					
14	F	29	Abdomen	R2	posop	3D –IMRT	5 400	VSE	106,92
15	M	19	Multifocal	R2	posop	VMAT	5 400	VCE	126,25
16	F	18	Tórax	R1	posop	3D	6 000	VCE	132,67
17	F	31	miembro inferior	R2	posop	Electrones	5 400	VSE	155,75
18	F	11	miembro inferior	R2	preop	3D	5 000	VCE	202,50
19	F	43	cabeza y cuello	R2	posop	Electrones	6 000	VSE	229,33
20	M	53	Abdomen	R1	posop	3D y e	5 400	VSE	368,00
21	M	24	Tórax	R0	posop	3D y e	5 000	VSE	400,42
22	F	1	miembro superior	R2	posop	Electrones	6 000	VSE	480,17
23	F	22	Abdomen	R1	posop	2D	5 000	VSE	504,33

*los R0 se trataron por ser tumor recurrente * Rx: se desconoce el estado del margen

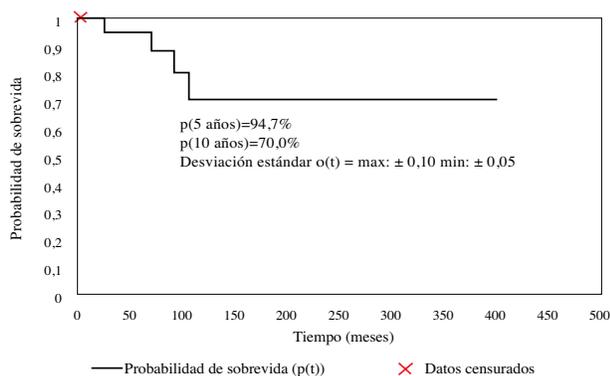


Figura 2. Supervivida libre de progresión de pacientes de Tu desmoides 23 pacientes. 1999-2016.

Se observaron recidivas locales después de RT en 3 de 23 pacientes (13 %) 2 de ellos tenían lesiones localizadas en el tórax (mama y región paravertebral) y 1 en pared abdominal. En 1 caso los márgenes de resección fueron negativos, en los otros 2 fueron positivos. Estos pacientes recibieron: 5 000 cGy (R0); 5 400cGy (R2) y 6 000cGy (R1). No se encontró una diferencia significativa en el control local para los pacientes que recibieron dosis < 5 400cGy VS >5 400cGy.

Todas las recurrencias estuvieron dentro del campo de tratamiento. Actualmente a 2 les plantean realizar cirugías de rescate mientras

el otro se encuentra recibiendo tratamiento con imatinib.

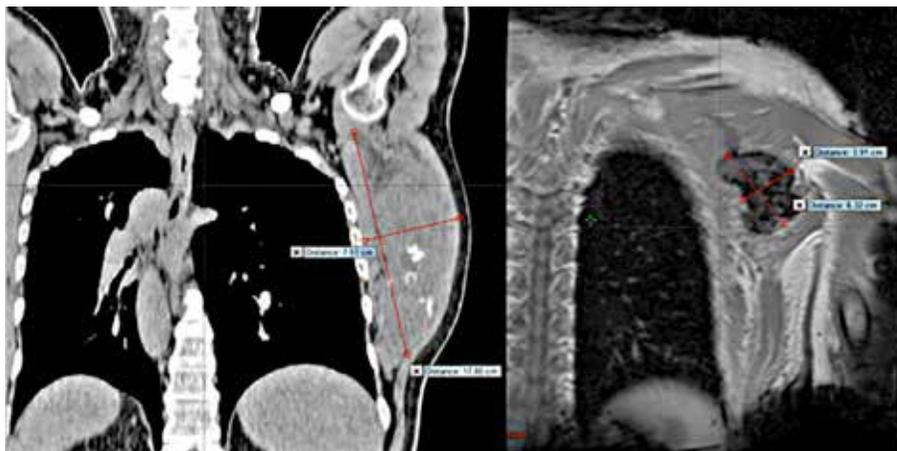
La complicación aguda más frecuente fue radiodermatitis grado II, la cual no ameritó la interrupción del tratamiento radiante, la dermatitis grado I ocurrió en 39 % y la dermatitis grado II ocurrió en 43 %. Además se observaron complicaciones gastrointestinales grado I en 3 pacientes y grado en 2 en 1 paciente.

En cuanto a las complicaciones tardías se observó fibrosis grado I en 47 % y la radiodermatitis grado I en 60,8 %. En 1 paciente con lesión en la pared torácica se presentó dehiscencia de la herida operatoria e infección local, actualmente se encuentra en espera de evaluación por cirujano. La paciente en edad pediátrica con lesión del antebrazo tratada con resección parcial más BT y RT externa con electrones presenta fibrosis y limitación funcional parcial del antebrazo, otra paciente con lesión en la pared abdominal recidivante después de cirugía y RT externa presentó radionecrosis de la pared abdominal después de cirugía de rescate y BT, ameritando cirugía reconstructiva, ambas pacientes se encuentra actualmente sin enfermedad (Cuadro 3).

Paciente masculino de 61 años con tumor desmoide en región axilar y escapular izquierda, (Figura 3).

Cuadro 3.

Estado de la lesión	Estable	Regresión parcial	Progresión	No evaluable	Regresión completa
Nº de pacientes	1	1	3	4	14
%	4,35	4,35	13,04	17,39	60,87
Total	23				



A

B

Figura 3. Imagen de TC en vista coronal antes de la radioterapia (A) y RM vista coronal 1 año después de tratamiento (B).

DISCUSIÓN

El tratamiento de elección inicial en los tumores desmoides es la cirugía siempre que pueda lograrse la resección completa del tumor con márgenes negativos, sin embargo, esta modalidad terapéutica está limitada por los límites anatómicos y la naturaleza infiltrativa de estas lesiones. Por lo tanto el objetivo fundamental del tratamiento quirúrgico debe ser la extirpación completa preservando la funcionalidad, cosmesis y reduciendo al mínimo la morbilidad.

Existen ciertos aspectos que falta dilucidar acerca de este tumor, como es el caso del impacto de los márgenes positivos de resección en cuanto al control local y riesgo de recurrencia ⁽²³⁾. No obstante una cirugía con márgenes microscópicos positivos (R1) es aceptable si la obtención de márgenes de resección adecuados podría ocasionar morbilidad excesiva. En un estudio de 426 pacientes con tumores desmoides, de ellos 370 se trataron con cirugía inicialmente en 252 se pudieron evaluar los márgenes quirúrgicos, se

observó que no hay diferencia en los resultados en la sobrevida libre de progresión (SLP) a los 5 años, entre los pacientes con márgenes de resección adecuados (R0) 63 % vs., márgenes de resección microscópicos positivos (R1) 61 %, pero en los R2 la SLP fue solo 22 % ⁽²⁴⁾. Por lo tanto en ciertos casos seleccionados en lesiones asintomáticas sin morbilidad potencial podría considerarse la observación de cerca, con seguimiento estricto y tratamiento precoz al detectar la progresión de la enfermedad. Asimismo, también se debe tomar en cuenta la localización del tumor porque se ha reportado un mayor riesgo de recurrencia en los tumores de la pared abdominal comparados con los desmoides localizados en las extremidades ^(25,26).

La RT es una modalidad de tratamiento efectiva con pocos efectos locales y es de elección para tumores no resecables. Las indicaciones son: tumor primario no resecable, tumor recurrente y tumor resecado con márgenes positivos ⁽²⁷⁾. En un meta análisis reciente, que incluyó 22 estudios retrospectivos con 780 pacientes de

tumores desmoides se encontró que las tasas de control local global en los pacientes tratados con cirugía sola fueron 61 % vs. 75 % con cirugía + RT y 78 % con RT exclusiva aún después de dividir los casos en grupos de márgenes libres, positivos y en tumores primarios o recurrentes, se observó que el control local fue superior con RT o cirugía + RT ⁽²⁸⁾.

En cuanto a las dosis de RT recomendadas oscilan entre 5 000 a 6 000 en fracciones de 180 a 200 cGy. En donde en casos de enfermedad microscópica la dosis debería ser alrededor de 5 000cGy y en caso de enfermedad macroscópica o de sospecha se debe alcanzar 5 600cGy con campos amplios con margen de 5 cm de acuerdo a la situación clínica ⁽²⁹⁻³²⁾. La respuesta después de la RT es lenta, presentando regresión continua incluso después de los 3 años ⁽³³⁾.

En el Cuadro 4 se presenta 6 series de pacientes con tumores desmoides tratados con y sin cirugía para un total de 283 casos, el control local osciló entre 71 % a 81 % y la tasa de recidiva de 45 % a 8,5 %. En la presente serie de 23 pacientes, 22 fueron tratados con RT + cirugía y 1 RT únicamente. Las dosis utilizadas oscilaron de 4 600 a 6 000cGy, aunque el número de pacientes es reducido no se observó una relación clara entre las dosis <5 400cGy y >5 400cGy la tasa de recurrencia fue del 13 %. La SLP fue de 94,7 % a los 5 años y 70 % a los 10 años. Se observaron recurrencias locales en 3 pacientes. Ningún paciente hasta la fecha ha fallecido por la enfermedad.

En nuestro país hasta la fecha se han publicado pocos trabajos sobre tumores desmoides. Liuzzi y col., ⁽³⁹⁾ publican en 2014 2 casos de lesiones

Cuadro 4. Resultados de tratamiento con RT.

Autor	Nº de casos	Dosis Promedio (Gy)	Media de seguimiento (meses)	Tasa de recidiva o control local %
Ergen y col. ⁽¹⁹⁾	16 Cirugía + RT Posop 1 RT PreoP 1 RT exclusiva 1 BT+ RT 1 BT sola	60 (40-64)	77,5	TR (9) 45
Kriz y col. ⁽²⁷⁾	37 RT Posop 15 RT exclusiva RT exclusiva: 55 (55-65)	50 (50-60) 44	CL 79	
Baumert B y col. ⁽³⁵⁾	68 RT Posop	55,6 (3,4-68)	72	TR 25(17)
Ballo M y col. ⁽³⁶⁾	46 RT + cirugía 21 RT exclusiva	60 Posop 50 Preop RT exclusiva 55 (50-75)	112,8	RT exclusiva TR 24 a los 5 años RT + cirugía TR 25 % a los 10 años
Jelinek y col. ⁽³⁷⁾	35 RT Posop + cirugía (5 RT intraop 10Gy)	54	39	CL 81 % a los 5 años
Lev y col. ⁽³⁸⁾	RT sola 9 pacientes 35 RT + Cirugía	50-56	63	RT sola 7 Regresión >50 y 2 del 100 RT + Cirugía TR 8,5

TR: tasa de recidiva CL: control local

de cabeza y cuello. Dugarte y col.,⁽⁴⁰⁾ reportaron otro caso en pie izquierdo, y Gómez y col.,⁽⁴¹⁾ presentaron otro paciente con tumor desmoide localizado en la pared abdominal.

La terapia sistémica que se usa en estos casos son los AINES que incluyen el sulindac o celecoxib, hormonas como el tamoxifeno o toremifeno, agentes biológicos como el interferón alfa, imatinib o sorafenib y drogas citotóxicas como la doxorubicina, metrotexate, vinorelbina y vinblastina obteniendo resultados favorables siendo una opción para tumores avanzados, irresecables o que recurren después de cirugía más RT^(42,43).

Las complicaciones agudas de la RT por lo general son limitadas principalmente dermatitis usualmente moderada grado II. Las complicaciones crónicas incluyen fibrosis 9 % a 23 % de los casos, disminución del rango de motilidad 6 %, parestesias, fracturas, edema 2 % a 3 %. En raras ocasiones se han reportado tumores inducidos por radiación 0,7 % de los casos sobre todo sarcomas^(27,28). En la presente serie de 23 pacientes no se presentaron complicaciones agudas severas; las complicaciones crónicas incluyeron en un paciente dehiscencia de la herida operatoria e infección local, y en otra paciente pediátrica con lesión del antebrazo tratada con resección parcial + BT y RT externa con electrones fibrosis y limitación funcional parcial del antebrazo, y otra paciente con lesión en la pared abdominal sometida a re-irradiación con BT después de cirugía de rescate por recidiva pos cirugía y RT externa presentó radio necrosis de la pared abdominal ameritando cirugía reconstructiva.

REFERENCIAS

- Enzinger FM, Shiraki M. Muscle aponeurotic fibromatosis of the shoulder girdle (extra-abdominal desmoids). Analysis of 30 cases followed up for 10 or more years. *Cancer*. 1967;20:1131-1140.
- Goy BW, Lee SP, Eilber F, Dorey F, Eckardt J, Fu YS, et al. The role of adjuvant radiotherapy in the treatment of resectable desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39:659-665.
- Karakousis Cp, Mayordomo J, Zografos GC, Driscoll DL. Desmoid tumors of the trunk and extremity. *Cancer*. 1993;72:1637-1641.
- Enzinger FM, Weiss SW. *Soft tissue tumors*. St. Louis: Mosby-Year Book Inc; 1995.
- Reitamo JJ, Häyry P, Nykyri E, Saxén E. The desmoid tumor. I. Incidence, sex-, age- and anatomical distribution in the Finnish population. *Am J Clin Pathol*. 1982;77:665-673.
- Reitamo JJ, Scheinin TM, Hayry P. The desmoid syndrome. New aspects in the cause, pathogenesis and treatment of the desmoid tumor. *Am J Surg*. 1986;12:230-237.
- Faulkner LB, Hajdu SI, Kher U, La Quaglia M, Exelby PR, Heller G, et al. Pediatric desmoid tumor: Retrospective analysis of 63 cases. *J Clin Oncol*. 1995;13:2813-2818.
- Hoffmann W, Weidmann B, Schmidberger H, Niederle N, Seeber S, Bamberg M. The clinical picture and therapy of aggressive fibromatosis (desmoids). *Strahlenther Onkol*. 1993;169:235-241.
- Urdaneta N, Ruan L. Radioterapia en el tratamiento de las enfermedades benignas. En: Urdaneta N, Vera A, Peschel RE, Wilson LD, editores. *Radioterapia oncológica enfoque multidisciplinario*. 2ª edición. Caracas: Disinlimed; 2009.p.789.
- Kirschner MJ, Sauer R. The role of radiotherapy in the treatment of desmoid tumors. *Strahlenther Onkol*. 1993;169:77-82.
- Escobar C, Munker R, Thomas JO, Li BD, Burton GV. Update on desmoid tumors. *Ann Oncol*. 2012;23:562-569.
- Lucas DR, Shroyer KR, McCarthy PJ, Markham NE, Fujita M, Enomoto TE. Desmoid tumor is a clonal cellular proliferation: PCR amplification of HUMARA for analysis of patterns of X-chromosome inactivation. *Am J Surg Pathol*. 1997;21:306-311.
- Ravi V, Patel S, Raut CH, DeLaney T. Desmoid tumors: Epidemiology, risk factors, molecular pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and local therapy. URL: Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/desmoid-tumors-epidemiology-risk-factors-molecular-pathogenesis-clinical-presentation-diagnosis-and-local-therapy?source=search_result&search=desmoid+tumor&selectedTitle=1~34

14. Micke O, Eich H, Bruns T. Aggressive fibromatosis/desmoid tumors. En: Seegenschmiedt M, Makoski H, Trott K, Brady LW, editores. *Radiotherapy for non-malignant disorders*. Berlin: Springer; 2008.
15. Church JM. Mucosal ischemia caused by desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis: Report of four cases. *Dis Colon Rectum*. 1998;41:661-663.
16. Sagar PM, Möslein G, Dozois RR. Management of desmoid tumors in patients after ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum*. 1998;41:1350-1355.
17. Penna C, Tiret E, Parc R, Sfairi A, Kartheuser A, Hannoun L, et al. Operation and abdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. *Surg Gynecol Obstet*. 1993;177:263-268.
18. Melis M, Zager JS, Sondak VK. Multimodality of desmoid tumors: How important is a negative surgical margin? *J Surg Oncol*. 2008;98:594-602.
19. Ergen S, Tiken E, Öksüz D, Dinçbaş F, Dervişoğlu, Mandel N. The role of radiotherapy in the treatment of primary or recurrent desmoid tumors and long-term results. *Balkan Med J*. 2016;33(3): 316-321.
20. Spear MA, Jennings LC, Mankin HJ, Gebhardt MC Springfield DS, Gebhardt MC, et al. Individualizing management of aggressive fibromatoses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40:637-645.
21. Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW, Lavery IC, McGannon E. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum*. 1990;33:639-642.
22. Matthews DE, Farewell VT. *Using and understanding medical statistics*. 4ª edición. Suiza: Karger AG; 2007.
23. Melis M, Zager JS, Sondak VK. Multimodality management of desmoid tumors: How important is a negative surgical margin? *J Surg Oncol*. 2008;98:594-602.
24. Salas S, Dufresne A, Bui B, Blay JY, Terrier P, Ranchere-Vince D, et al. Prognostic factors influencing progression-free survival determined from a series of sporadic desmoid tumors: A wait-and-see policy according to tumor presentation. *J Clin Oncol*. 2011;29:3553-3558.
25. Gronchi A, Casali P, Mariani L, Lo Vullo S, Colecchia M, Lozza L, et al. Quality of surgery and outcome in extra-abdominal aggressive fibromatosis: A series of patients surgically treated at a single institution. *J Clin Oncol*. 2003;21:1390-1397.
26. Crago AM, Denton Bm Salas S, Dufresne A, Mezhir JJ, Hameed M, et al. A prognostic nomogram for prediction or recurrence in desmoid fibromatosis. *Ann Surg*. 2013;258:347-353.
27. Kriz J, Eich Hans, Haverkamp U, Seegenschmiedt MH, Heide J, Bruns F, et al. Radiotherapy is effective for desmoid tumors (Aggressive fibromatosis)-long-term results of a German Multicenter Study. *Oncol Res Treat*. 2014;37:255-260.
28. Nuytens JJ, Rust PF, Thomas CR Jr, Turrisi AT 3rd. Surgery versus radiation therapy for patients with aggressive fibromatosis or desmoid tumors: A comparative review of 22 articles. *Cancer*. 2000;88(7):1517-1523.
29. Leibel SA, Wara WM, Hill DR, Bovill EG Jr, de Lorimier AA, Beckstead JH, et al. Desmoid tumors local control and patterns of relapse following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1983;9:1167-1171.
30. Park HC, Pyo HR, Shin K, Suh CO. Radiation treatment for aggressive fibromatosis: Findings from observed patterns of local failure. *Oncology*. 2003;64:346-352.
31. Acker JC, Bossen EH, Halperin EC. The management of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26:851-858.
32. Ballo MT, Zagars GK, Pollack A. Radiation therapy in the management of desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42:1007-1014.
33. Santti K, Beule A, Tuomikoski L, Rönty M, Jääskeläinen AS, Saarilahti K, et al. Radiotherapy in desmoid tumors: Treatment response, local control, and analysis of local failures. *Strahlenther Onkol*. 2017;193(4):269-275.
34. Keus R, Nout R, Blay J, de Jong JM, Hennig I, Saran F, et al. Results of a phase II pilot study of moderate dose radiotherapy for inoperable desmoid-type fibromatosis-an EORTC STBSG and ROG study (EORTC 62991-22998). *Ann Oncol*. 2013;24:2672-2676.
35. Baumert B, Sphar M, Hochstetter A, Beauvois S, Landmann C, Fridrich K, et al. The impact of radiotherapy in the treatment of desmoid tumours. An international survey of 110 patients. A study of the Rare Cancer Network. *Radiat Oncol*. 2007;2:12.
36. Ballo M, Zagars G, Pollack A, Pisters PW, Pollack RA. Desmoid tumor: Prognostic factors and outcome after surgery, radiation therapy, or combined surgery and radiation therapy. *J Clin Oncol*. 1999;7(1):158-167.
37. Jelinek J, Stelzer K, Conrad E, Bruckner J, Kliot M, Koh W, et al. The efficacy of radiotherapy as

- postoperative treatment for desmoid tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(1):121-125.
38. Lev D, Kotilingam D, Wei C, Ballo MT, Zagars GK, Pisters PW, et al. Optimizing treatment of desmoid tumors. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1785-1791.
39. Liuzzi J, Garriga E, Dacunha M, Tirado E, Siso S, Brito E. Fibromatosis agresiva extra abdominal de cabeza y cuello. *Rev Venez Oncol.* 2014;26(3):217-222.
40. Dugarte A, Morante V, Kouris E, Giansante E, Peña G, Merati O, et al. Tumor desmoide en dorso de pie izquierdo reporte de un caso. *Dermatol Venez.* 2009;47(1,2):38-42.
41. Gómez M, González H, Castellano L, García G, Navas M. Tumor desmoide reporte de un caso. *Rev Venez Oncol.* 2008;20(1):38-41.
42. De Camargo V, Keohan ML, D'Adamo D, Antonescu CR, Brennan MF, Singer S, et al. Clinical outcomes of systemic therapy for patients with deep fibromatosis (desmoid tumor). *Cancer.* 2010;116:2258-2265.
43. Janinis J, Patriki M, Vini L, Aravantinos G, Whelan JS. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: A systematic review. *Ann Oncol.* 2003;14:181-190.

MIXOFIBROSARCOMA: FIBROHISTIOCITOMA MALIGNO DE BAJO GRADO EN AXILA. REPORTE DE CASO, REVISIÓN DE LA LITERATURA

JUAN C ARAUJO-CUAURO, FERNANDO FERNÁNDEZ, JULIO SOLARTE, MILAGROS SÁNCHEZ

HOSPITAL "DR. ADOLFO PONS, HOSPITAL GENERAL DEL SUR "DR. PEDRO ITURBE", DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DEL ZULIA. MARACAIBO, VENEZUELA.

RESUMEN

OBJETIVO: Mixofibrosarcoma, es una variedad de sarcoma de partes blandas recientemente descubierta y el de bajo grado es el subtipo histológico con menor incidencia. Es tumor silente con un rápido crecimiento y gran capacidad de recidiva local (54 %), desarrollo de metástasis a distancia en el (6 %), una mortalidad global 2 % aproximadamente. **CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 48 años de edad, que consulta por presentar a nivel de la pared toráco-axilar derecha formación de aspecto tumoral de aproximadamente 12 cm a 10 cm de diámetro indolora, dura, móvil de crecimiento lento pero progresivo durante los últimos dos años de forma asintomática. A la resonancia magnética técnica a predominio de T1, T2 revela la presencia de lesión ocupante de espacio ovalada de 7,3 cm x 6,2 cm x 10 cm en región axilar medial derecha, discretamente hiperintensa al músculo en T1, doble señal en secuencia T2 y supresión de grasa en relación con alto contenido proteico-material purulenta, lo que impresiona como diagnóstico a considerar adenopatía abscedada vs., neoplasia primaria con degeneración quística y hemorragia intralesional. Se practica exéresis total de la lesión tumoral, con márgenes bien definidos. Los hallazgos histopatológico e inmunohistoquímico compatibles con mixofibrosarcoma (fibrohistiocitoma maligno de bajo grado).

PALABRAS CLAVE: Mixofibrosarcoma, fibrohistiocitoma, bajo grado, axila.

SUMMARY

OBJECTIVE: Myxofibrosarcoma is a variety of sarcoma of soft parts recently discovered and the low grade is the histological subtype with the lower incidence. It is a silent tumor with rapid growth and great capacity of local recurrence (54 %), development of distant metastases in the (6 %), a global mortality in 2 % approximately. **CLINICAL CASE:** Male patient 48 years of age, who consulted for at the level of the wall right axillary thoracic-tumor like formation of approximately 12 cm to 10 cm in diameter painless, hard, cell of slow but progressive growth during the past two years asymptotically. The magnetic resonance imaging technique with a predominance of T1, T2 reveals the presence of an oval space occupying lesion of 7.3 cm x 6.2 cm x 10 cm in the axillary region medial right, discreetly hyper intense of muscle in T1, double signal on T2 weighted and fat suppression in relation to high protein purulent material, what impresses as a diagnosis to consider adenopathy abscessed vs. primary neoplasm with degeneration fibrosis, and intra lesion hemorrhage. It is practiced total exeresis of the lesion, with well-defined margins. The histopathological and the immunohistochemically report findings compatible with myxofibrosarcoma (low-grade malignant fibrous histiocytoma).

KEY WORDS: Myxofibrosarcoma, low grade malignant fibrous histiocytoma, armpit.

Recibido: 20/07/2017 Revisado: 13/10/2017

Aceptado para publicación: 23/01/2018

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Araujo C. Av. Fuerzas Armadas Hospital "Dr. Adolfo Pons" IVSS. Unidad de

Cirugía de Tórax. Servicio de Cirugía Maracaibo. Tel: 0414 6119640. E-mail: jcaraujoc_65@hotmail.com.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias de la pared torácica son lesiones raras de hallar, entre ellas se incluyen las de los tejidos óseos y los tejidos blandos, las cuales pueden ser de origen primario o secundario (metástasis) incluyendo también las lesiones tumorales de las estructuras adyacentes al tórax que comprometen la pared torácica como mama, pulmón, pleura y mediastino. Las lesiones tumorales primarias de la pared torácica representan aproximadamente entre el 2 % a un 5 % de todos los tumores del tórax ⁽¹⁾, son de manejo difícil por lo que ameritan un estudio minucioso y detallado para su diagnóstico y un abordaje exhaustivo para su corrección ⁽¹⁾.

Los sarcomas de tejidos blandos (STS) son infrecuentes tumores maligno del tejido conectivo extra-esquelético representan aproximadamente el 1 % de los tumores malignos en la edad adulta y el 15 % en la edad pediátrica ⁽¹⁾. El término “tejidos blandos” incluye músculo, tendones, tejido fibroso, graso, sinovial, vasos y nervios.

El histiocitoma fibroso maligno ha sido considerado el sarcoma de partes blandas más frecuente en la edad adulta, este se puede subclasificar en distintas nuevas entidades en función de su diferenciación, aportando por tanto nuevos criterios clínicos y pronósticos ⁽²⁾. Una de estas subclasificación corresponde al mixofibrosarcoma que es un tipo de tumor que presenta un amplio espectro histológico pero que tiene un patrón celular claro de características propias que lo identifican ⁽²⁾. En la que se destaca el patrón nodular, la matriz mixoide con presencia de capilares elongados y las células fibroblásticas malignas estrelladas, fusiformes o multinucleadas. Se considera de bajo grado cuando el patrón es hipocelular, principalmente mixoide, sin mitosis ni necrosis como el caso presentado. En el grado intermedio, se observa

mayor celularidad y actividad mitótica, con áreas sólidas y fasciculares, así como con células gigantes multinucleadas. Pero cuando aparecen áreas de gran pleomorfismo, con necrosis y alto índice proliferativo, se considera de alto grado, y es cuando más se parece al clásico histiocitoma fibroso maligno ^(2,3).

Mixofibrosarcoma (MFS), es una variedad de sarcoma de partes blandas recientemente descubierta y el de bajo grado es el subtipo histológico con menor incidencia. Se caracteriza por ser un tumor silente con un rápido crecimiento, gran capacidad de recidiva local (54 %) en los dos primeros años de su extirpación quirúrgica y largo tiempo de evolución hasta el desarrollo de metástasis a distancia (6 %) y una mortalidad global aproximadamente del 2 % ^(2,3). Su histología supuestamente benigna, pero, pero con una agresividad potencial debido a su evolución clínica indolente y maligna.

Es el sarcoma de tejidos blandos más común del adulto, ocupa el 5 % a 10 % de los sarcomas de partes blandas ⁽³⁾. El origen de este tumor continúa siendo desconocido hasta hoy. Sin embargo, la hipótesis histogenética más aceptada hoy día es sobre las células mesenquimales pluripotenciales como precursoras neoplásicas ^(3,4).

El pico de edad de mayor incidencia se sitúa entre la quinta y séptima década de la vida; su presentación resulta inusual antes de los 40 años, con una edad media de 52 años. Presenta un ligero predominio por el sexo masculino. La localización más frecuente es en miembros inferiores (49 %); le siguen en frecuencia los miembros superiores (19 %), tronco (18 %), cabeza y cuello (1 %-6,6 %), con una alta incidencia en la dermis o tejido subcutáneo ^(3,4).

Según la Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas de la Organización Mundial para la Salud (CIEO-OMS) ⁽³⁾, este corresponde a una de las variedades de sarcoma de partes blandas incluidas dentro del grupo de los tumores fibroblásticos - miofibroblásticos

que representa el 1 % de todos los tumores malignos⁽⁴⁾. Su incidencia es incierta y no varía según el sexo. Se presentan habitualmente en pacientes jóvenes o de edad media, aunque también han sido descritos en niños (15 %). Es una neoplasia maligna rara, con menos de 150 casos documentado a nivel mundial, por lo que es un padecimiento poco inusual su presentación puede dar lugar a confusión diagnóstica con otros tumores de tejidos blandos⁽³⁻⁵⁾.

En cuanto a su origen embriológico no es claro, aunque al parecer deriva de la hoja embriológica del mesodermo, lo que permite que se presente en diferentes tejidos, como: tejidos blandos, hueso, piel, órganos internos e incluso vaso y nervios. Los originados en partes blandas son en su gran mayoría benignos y 100 veces más comunes que los malignos⁽⁵⁾.

Este tipo de tumores se localiza en la profundidad de los tejidos blandos de extremidades inferiores, sobre todo el muslo. Se han visto en otras áreas como tórax, hombro, ingle y raramente interior del abdomen. La mayoría de los casos son a nivel subfascial, pero pueden igualmente verse afectadas la dermis o el tejido celular subcutáneo^(5,6).

Las manifestaciones clínicas de los mixofibrosarcoma de bajo grado (MFSbBG), están en función de su localización y pueden manifestarse por poco o nada dolorosa, que puede provocar el retardo diagnóstico incluso de cinco años en 15 %⁽⁶⁾ de los pacientes. En raras ocasiones su presentación puede ser aguda provocando un cuadro de dolor torácico cuando afecta la pared torácica.

Su apariencia de benignidad y la naturaleza silente de este tumor hacen que las pruebas de imagen (TAC y RMN) no nos aporten un diagnóstico de seguridad, siendo necesario para ello el estudio histológico tras la cirugía⁽⁷⁻⁹⁾.

El diagnóstico anatomopatológico del MFSbBG, no es fácil por los patrones heterogéneos que pueden presentar. La punción

aspiración con aguja fina (PAAF) de muestras celulares obtenidas, tiene un valor muy limitado e incluso la biopsia por aguja gruesa (trucut) dirigida mediante control tomográfico puede en ocasiones no ser representativa. Con los marcadores inmunohistoquímico es posible realizar el diagnóstico anatomopatológico de manera más confiable y certera^(10,11).

El tratamiento y pronóstico de los pacientes con MFSbBG, está relacionado con el diagnóstico temprano, y el tratamiento oportuno donde sigue siendo de elección la resección quirúrgica completa (con márgenes amplios sin afectación). Si a ello se une un bajo grado de malignidad histológica y la ausencia de afectación ganglionar, la opción quirúrgica habrá sido suficiente no precisando de tratamientos complementarios. El tratamiento coadyuvante con radio y/o quimioterapia, se indica radioterapia en los tumores de medio o alto grado y en los de bajo grado con márgenes positivos o dudosos. Mientras que la quimioterapia está indicada en tumores en estadio III, o si existe afectación ganglionar, en los que se ha estimado que la supervivencia a cinco años es inferior al 35 %⁽¹⁰⁻¹³⁾.

El objetivo de la investigación es describir un caso, debido a la incidencia poco común del MFSbBG, es informar un caso de localización toráco-axilar derecha. Dar a conocer este padecimiento, ya que por su inusual presentación puede dar lugar a confusión diagnóstica con otros sarcomas de partes blandas. Así como la revisión y actualización de la literatura sobre el tema.

CASO CLÍNICO

Masculino de 48 años que presenta a nivel de la pared toráco-axilar derecha formación tumoral indolora, de crecimiento lento pero progresivo durante los últimos dos años de forma asintomática, sin antecedentes patológicos,

personales, ni familiares de interés. En la exploración física se destaca la presencia de una tumoración en pared torácica medial de la región axilar derecha, de aproximadamente 12 cm a 10 cm de diámetro, de aspecto duro, móvil firme sin sensibilidad, ni enrojecimiento o calor, sin palpase adenopatías axilares.

Exámenes de laboratorio clínico dentro de parámetros normales. Por el cual se ordenan exploraciones complementarias, donde se destaca en la resonancia magnética nuclear de tórax (RM) técnica a predominio de T1, T2 revelan la presencia de lesión ocupante de espacio ovalada de 7,3 cm x 6,2 cm x 10 cm en región axilar medial derecha, discretamente hiperintensa al músculo en T1, doble señal en secuencia T2 y supresión de grasa en relación con alto contenido proteico-material purulenta. Presencia de pared gruesa con deformidad de la superficie cutánea, sin embargo, no hay edema significativo de los tejidos blandos perilesionales lo que impresiona como diagnóstico a considerar adenopatía abscedada vs., neoplasia primaria con degeneración quística y hemorragia intralésional (Figura 1). Ultrasonido abdominal y examen óseo normales.

Se programa la intervención quirúrgica realizándose exéresis total de la lesión y la correspondiente biopsia. Por medio de abordaje torácico antero lateral derecha, se practica exéresis en bloque del tumor y se comprobó que tenía características de estar encapsulado ovalado, de bordes irregulares que mide de aproximadamente 10 cm x 7 cm x 6 cm de diámetro, encapsulada, aspecto heterogéneo, con una superficie externa suave, lisa, y resplandeciente con un color tostado claro, con neovascularización y adheridos a planos profundos (Figura 2).

Lapieza quirúrgica fue enviada al laboratorio de anatomía patológica. Descripción macroscópica, lesión tumor que mide 11 cm x 6,5 cm x 5,1 cm, aparentemente encapsulada, superficie externa lisa, suave con tractos vasculares

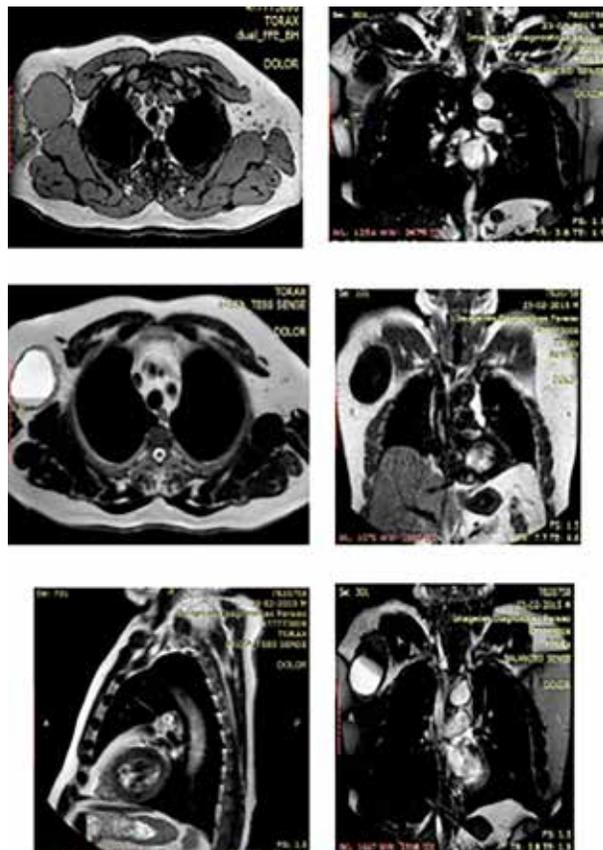


Figura 1. Resonancia magnética. Imagen axial, coronal, sagital con y sin contraste. Técnica predominio de T1, T2 revelan la presencia de lesión ocupante de espacio ovalada de 7,3 cm x 6,2 cm x 10 cm en región axilar medial derecha, discretamente hiperintensa al músculo en T1, doble señal en secuencia T2 y supresión de grasa en relación con alto contenido proteico-material purulenta. Presencia de pared gruesa con deformidad de la superficie cutánea, sin embargo, no hay edema significativo de los tejidos blandos peri-lesionales.

visibles al corte se aprecia salida de líquido de aspecto hemorrágico, con tejido lobulado, amarillento, untuoso con áreas marrón grisáceas resplandeciente con un color tostado claro (Figura 2).

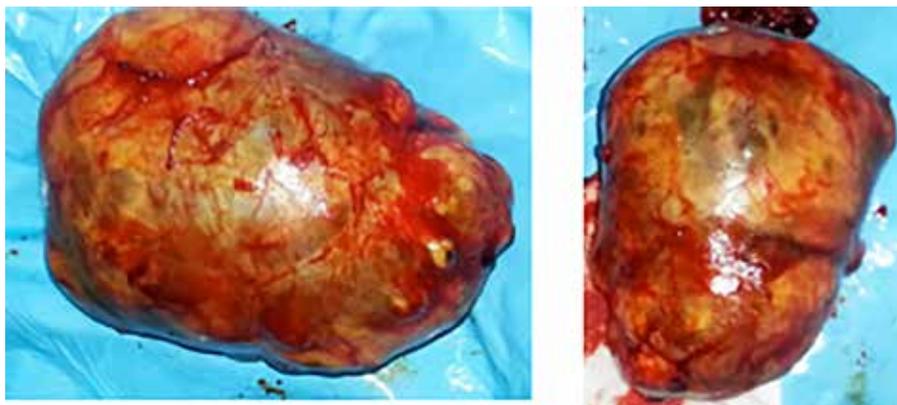


Figura 2. Pieza macroscópica. Lesión tumoral que mide 11 cm x 6,5 cm x 5,1 cm, aparentemente encapsulada, superficie externa lisa, suave con tractos vasculares visibles al corte se aprecia salida de líquido de aspecto hemorrágico, con tejido lobulado, amarillento, untuoso con áreas marrón grisáceas resplandeciente con un color tostado claro.

La evaluación microscópica por tramos de corte de la masa reveló un tumor con áreas de células ahusadas, con núcleos ovoides hipercromáticos, con moderada cantidad de mitosis atípicas en las áreas de celularidad moderada con citoplasma acidofílico, en otras áreas las células están separadas por cantidades conspicuas de estroma mixoide, con grupos de células histiocitarias, asimismo, se observan vasos sanguíneos dilatados y congestivo con focos de hemorragia.

El perfil inmunohistoquímico de la celularidad neoplásica fueron consistentemente positivas para vimentina (3+) focalmente para CD34 (2+), negativo para queratina de amplio espectro AE1/AE3 y actina de músculo, S100.

Se utilizaron adecuados controles positivos. Hallazgos histopatológico e inmunohistoquímico compatibles con mixofibrosarcoma (Fibrohistiocitoma maligno de bajo grado) (Figura 3).

Se le dio el alta hospitalaria al siguiente día de la cirugía. Su evolución posterior, es satisfactoria,

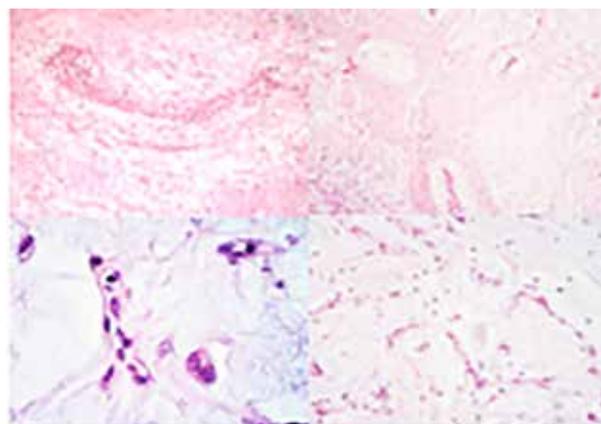


Figura 3. Microfotografía El estudio microscópico con tinción de hematoxilina-eosina constata la condensación perivascular arteriolar de las células tumorales, patrón de crecimiento característico en remolino, arcadas de pequeños vasos delgados curvilíneos, nódulos de estroma mixoides con núcleos hipercromáticos.

se envía al servicio de oncología, en donde previa valoración deciden no dar tratamiento

complementario. Actualmente se encuentra en seguimiento por consulta ambulatoria por los servicios de cirugía de tórax y oncología. Todas las exploraciones complementarias realizadas 12 meses después de la intervención quirúrgica (analíticas de laboratorio, RM toracoabdominal) se encuentra dentro de los rangos normales.

DISCUSIÓN

Los tumores ricos en matriz mixoides representan un grupo muy heterogéneo de lesiones que tienen en común la producción de abundante matriz extracelular rica en mucopolisacáridos. El MFSbBG, es un tumor raro de lento crecimiento de los tejidos blandos que puede aparecer a cualquier edad, pero es considerado como el sarcoma más frecuente del adulto de edad avanzada 6^a-8^a décadas de la vida ⁽¹⁾, con un ligero predominio del sexo masculino, y se localiza preferentemente en los tejidos subcutáneos (70 %) de las extremidades, sobre todo inferiores. La afectación de los tejidos subfasciales es también posible pero menos frecuente (30 %) ^(1,2).

La mayor parte se origina en la grasa subcutánea o en los tejidos blandos profundos del muslo pudiendo afectar también por orden de frecuencia a la pared torácica/axila, los hombros, la región inguinal, los glúteos y el cuello; otras localizaciones más infrecuentes son el retroperitoneo, el mesenterio, el lecho ungueal, el ligamento falciforme, la cápsula renal y el mediastino ^(3,4).

Por lo general, son lesiones grandes, particularmente las profundas, de aspecto gelatinoso gris/blanco, pero pueden presentar áreas más firmes, hemorragia y/o necrosis. Las lesiones más superficiales tienden a presentar un patrón multinodular con bordes mal definidos e infiltrativos, que se extienden longitudinalmente;

mientras que las lesiones profundas, en cambio, tienden a ser mayores, menos nodulares y más infiltrativas.

Los primeros casos de MFSbBG fueron descritos por Evans ⁽⁴⁾ en 1987, basado en la descripción de dos casos de tumores fibromixoides originados en partes blandas, son tumores infrecuentes de los tejidos blandos, con unos rasgos histológicos aparentemente benignos y un curso clínico indolente y maligno, con recurrencias locales tardías, metástasis a distancia ⁽⁵⁾.

Su etiología es desconocida, relacionándose con diversos factores: genéticos: neurofibromatosis, síndrome de Gardner, síndrome de Wermer, esclerosis tuberosa, síndrome de nevus de células basales, síndrome de Li-Fraumeni (mutación P53), entre otros ⁽⁵⁻⁸⁾.

La presentación clínica del MFSbBG, suele ser de larga data y se relaciona principalmente con la localización anatómica de la lesión tumoral. Este suele presentar como una masa indolora de tejido blando con una duración de más de cinco años en el 15 % de los pacientes ^(9,10). Como sucedió en el caso clínico presentado. En raras ocasiones se pueden producir presentaciones agudas de la enfermedad, tales como dificultad respiratoria aguda y dolor torácico en los caso de localización en la pared torácica.

En los estudios de imágenes son inespecíficos, no existen rasgos desde el punto de vista radiológicos tanto en la tomografía computada (TC) y en la resonancia magnética (RM), que sean definitivos y que diferencien al MFSbBG de otro tipo de fibrosarcomas, ya que se comportan como masas sólidas con grados variables de realce, necrosis o degeneración quística y hemorrágica. En las imágenes de TC sin contraste el componente fibroso de estos tumores ha sido descrito como isodensa al tejido muscular y el componente mixoide como hipodenso. Por otro lado, en la RM, el componente fibroso se caracteriza como hipointensa en T1; y el

coeficiente de atenuación, la intensidad de señal en T2 y el patrón de captación varían en función del componente mixoide ⁽¹¹⁻¹³⁾. Como sucedió con caso en estudio.

El problema en el diagnóstico se puede presentar o se restringe casi exclusivamente a las lesiones de bajo grado, y pueden confundirse tanto con lesiones benignas como malignas de bajo grado. Entre las benignas la que mayores dificultades puede presentar es el mixoma celular ya su arquitectura, tipo de celularidad y patrón vascular son totalmente semejantes; las diferencias residen exclusivamente en la atipia nuclear. Mayor grado de confusión se observa con los otros sarcomas primarios predominantemente mixoides, como son el liposarcoma mixoide y el condrosarcoma mixoide extraesquelético ⁽¹³⁾.

Por lo que el diagnóstico definitivo del MFSbBG, se hace sobre la base de los hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos. Este tumor se caracteriza por una mezcla de zonas hipocelulares colagenizado y nódulos mixoides más celulares. En las lesiones de bajo grado el patrón nodular es más ostensible y en el seno de los nódulos existe abundante matriz mixoide y escasas células pequeñas, fusiformes o estrelladas, con núcleo pequeño hiper cromático y discretamente pleomorfo y citoplasma poco evidente y eosinófilo. Las figuras de mitosis son esporádicas (< 2/10CGA) al igual que los pseudolipoblastos y la necrosis se puede encontrar en aproximadamente el 10 % de los casos. Estas lesiones tienen tendencia a recidivar, pero no metastatizan ⁽¹⁴⁾.

Latincióninmunohistoquímica, en el MFSbBG, no muestra una inmunohistoquímica específica, sus células neoplásicas se tiñen de forma intensa y difusa para la vimentina solamente y en algunos casos se describe reactividad focal para con una variedad de anticuerpos, tales como desmina, queratina, proteína S100, antígeno epitelial de membrana, CD34, y CD31. Marcadores musculares, como la actina de músculo liso,

lo que sugiere diferenciación miofibroblástica al menos en algunas células. Casos menos frecuentes son positivos para desmina, CD34 o citoqueratinas ⁽¹⁴⁾.

El reporte de un caso de MFSbBG en región toráco-axilar, presentado en este documento como una entidad patológica infrecuente y de escasa incidencia que puede simular otras neoplasias de partes blandas. Viene a enriquecer y actualizar la literatura con información sobre su etiología, presentación clínica, diagnóstico por imagen, sobre el tratamiento de elección como lo es la cirugía y el diagnóstico definitivo como lo es el análisis anatomopatológico de este tumor raro.

REFERENCIAS

1. Navarro Duarte J, Ferrer Márquez M, Barrera Casallas C, Campos M. Mixofibrosarcoma de bajo grado en la mama: una localización inusual Rev Senol Patol Mamar. 2014;27(1):54-55.
2. Citores-Pascual M, Tinoco-Carrasco C, Arenal-Vera J, Benito-Fernández C, Torres-Nieto M, Zamora-Martínez T. Sarcoma fibromixoide de bajo grado: a propósito de 3 casos y revisión de la bibliografía. Cir 2013 Jul-Ago; 81(4):333-339.
3. Singer S, Nielsen T, Antonescu CR. Molecular biology of soft tissue sarcoma. En: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editores. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9ª edición. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.p.1522-1532.
4. Singer S, Maki RG, O'Sullivan B. Soft tissue sarcoma. En: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editores. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9ª edición. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.p.1533-1577.
5. E. Ballesteros Gómiz J, Casalots Casado A, Rovira Gols M, Prenafeta Moreno. Sarcoma fibromixoide de bajo grado intracraneal: a propósito de un caso. Radiología. 2010;53:171-174.
6. Cruz-Benítez L, Cortés-Cárdenas S, Farías-Alarcón M, Tenorio-Torres J, Ramírez-Heredia J, Conde-Vázquez E. Sarcoma fibromixoide de región sacra. Reporte de caso. GAMO. 2011;10(5):319-325.

7. Lee AF, Yip S, Smith AC, Hayes MM, Nielsen TO, O'Connell JX. Low-grade fibromyxoid sarcoma of the perineum with heterotopic ossification: Case report and review of the literature. *Hum Pathol.* 2011;42(11):1804-1809.
8. Wibmer C, Leithner A, Zielonke N, et al. Increasing incidence rates of soft tissue sarcomas? A population-based epidemiologic study and literature review. *Ann Oncol.* 2010;21(5):1106-1111.
9. Valle González N del, Santos Largo J, Martínez-Sagarra Oveja J, Rodríguez Tesedo V. Sarcoma fibromixoide renal. *Actas Urol Esp.* 2009;33(9):1036-1039.
10. Billings SD, Giblen G, Fanburg-Smith JC. Superficial Low-grade Fibromyxoid Sarcoma (Evans Tumor): A clinicopathologic analysis of 19 cases with a unique observation in the pediatric population. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(2):204-210.
11. Wu X, Petrovic V, Torode IP, Chow CW. Low-grade fibromyxoid sarcoma: Problems in the diagnosis and management of a malignant tumour with bland histological appearance. *Pathology.* 2009;41(2):155-160.
12. Park IJ, Kim HC, Yu CS, Kim JS, Jang SJ, Kim JC. Low-grade fibromyxoid sarcoma of the colon. *Dig Liver Dis.* 2007;39(3):274-277.
13. Rose B, Tamvakopoulos GS, Dulay K, Pollock R, Skinner J, Briggs T, et al. The clinical significance of the FUS-CREB3L2 translocation in low-grade fibromyxoid sarcoma. *J Orthop Surg Res.* 2011;6(1):15.
14. Saito R, Kumabe T, Watanabe M, Jokura H, Shibuya M, Nakazato Y, et al. Low-grade fibromyxoid sarcoma of intracranial origin. *J Neurosurg.* 2008;108:798-802.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN ADENOCARCINOMA DE DUODENO LOCALMENTE AVANZADO. REPORTE DE CASO. REVISIÓN DE LA LITERATURA

CARLOS VELANDIA, RAFAEL DELGADO M, CARLOS COELLO H, ARMANDO GIL M, GABRIEL PÉREZ, EMPERATRIZ AGÜERO

INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR LUIS RAZETTI" (IOLR), CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

OBJETIVO: El adenocarcinoma duodenal representa solo el 0,3 % de las neoplasias gastrointestinales. Su frecuencia es mayor en la quinta y sexta década de la vida, localizándose principalmente en la segunda porción del duodeno y hacia la zona periampular; la sintomatología es inespecífica, por lo que la mayoría de los pacientes acuden con enfermedad avanzada. La quimioterapia neoadyuvante constituye una herramienta terapéutica no bien estudiada, con reportes aislados en la literatura mundial. **CASO CLÍNICO:** Presentamos un caso de una paciente femenina de 60 años de edad con adenocarcinoma de duodeno localmente avanzado inoperable que recibió quimioterapia neoadyuvante, con respuesta favorable observada en los estudios de extensión pos neoadyuvancia, por lo que se realiza pancreatoduodenectomía sin ninguna complicación perioperatoria y evolución satisfactoria; la biopsia definitiva reportó respuesta patológica completa. Luego de un seguimiento de 34 meses la paciente se encuentra libre de enfermedad locoregional y a distancia, desarrollando un segundo primario en las últimas semanas del seguimiento en mama corroborado por inmunohistoquímica.

PALABRAS CLAVE: Adenocarcinoma, biopsia, duodeno, neoadyuvancia.

SUMMARY

OBJECTIVE: The duodenal adenocarcinoma represents only the 0.3 % of the gastrointestinal malignancies. Its frequency is higher in the fifth and the sixth decade of life, being located mainly in the second portion of the duodenum and the periampular area; the symptoms are non-specific, so most of the patients present in the consult with advanced disease. The neoadjuvant chemotherapy is a therapeutic tool not well studied, with isolated reports in the literature. **CLINICAL CASE:** We present a case of a female patient 60 years old with diagnostic of adenocarcinoma of the duodenum locally advanced inoperable who received neoadjuvant chemotherapy, with a favorable response observed in studies posterior to neoadjuvant, so pancreatoduodenectomy is done without perioperative complication and satisfactory progress; the definitive biopsy reported pathological complete response. After a follow-up of 34 months the patient is free of locoregional and distant disease, she developing a second primary in the last weeks of follow-up, localized in the breast it was corroborated by immunohistochemistry.

KEY WORDS: Adenocarcinoma, biopsy, duodenal neoadjuvant.

Recibido: 12/12/2017 Revisado: 23/01/2018

Aceptado para publicación: 15/02/2018

Correspondencia: Rafael Delgado, Servicio de Vías Digestivas. Instituto de Oncología Dr. Luis Razetti.

Calle Real de Cotiza, San José, Caracas. e-mail:
drrafaeldelgado@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma es el tumor maligno más frecuente del tubo digestivo y es una causa mayor de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. El intestino delgado constituye el 75 % de toda la longitud del tubo digestivo y el 90 % de su superficie mucosa, sin embargo, es un lugar infrecuente de cáncer, originándose menos del 5 % de los cánceres gastrointestinales. Los tipos histológicos principales de cáncer en el intestino delgado son: adenocarcinoma, tumores neuroendocrinos, tumores del estroma gastrointestinal y linfomas; las dos primeras formas histológicas suman el 80 % de los casos con una proporción muy similar. En EE.UU la incidencia anual es de 5 300 casos con una mortalidad de 1 100 muertes por año, en Europa según datos de EURO CARE es de 3 600 casos anuales con una incidencia estimada de 5,7 casos por millón de personas^(1,2). En Venezuela se registraron 46 muertes en el 2012 por tumor maligno del duodeno⁽³⁾.

El duodeno es el segmento más frecuentemente involucrado por lesiones malignas con 55 %-88 % de los casos, seguido de yeyuno (11 %-25 %) e íleo (7 %-17 %) ^(4,5). El adenocarcinoma de duodeno fue descrito por primera vez en 1746 por Hamburger, y actualmente forma parte del 0,3 % de los tumores malignos gastrointestinales. Su frecuencia es mayor en varones y en la quinta y sexta década de la vida, localizándose principalmente en la segunda porción del duodeno y hacia la zona periampular. La incidencia aumenta en pacientes que sufren síndrome de Lynch, que se considera responsable de un 5 %-10 % de los casos; la poliposis adenomatosa familiar que se suele asociar a múltiples pólipos duodenales y el síndrome de Peutz-Jeghers donde la incidencia de adenocarcinoma del intestino delgado es también más elevada que en la población general ^(6,7).

Los adenocarcinomas de duodeno suelen afectar a un segmento corto, presentando

crecimiento anular progresivo y con frecuencia causa estenosis y ulceración de presentación tardía, la sintomatología es inespecífica similar a la de la úlcera duodenal, por lo que la mayoría de los pacientes acuden con enfermedad avanzada. La estadiación de este tipo de lesiones se realiza con estudios que evalúan extensión locorregional como el ultrasonido endoscópico, más estudios que evalúan la extensión locorregional y a distancia como la tomografía de tórax abdomen y pelvis⁽⁸⁾.

La principal herramienta terapéutica es la cirugía, el tipo de resección quirúrgica depende del tamaño y localización del tumor, siendo la pancreatoduodenectomía o la resección segmentaria los procedimientos más comunes ^(9,10). La quimioterapia (QT) por la baja incidencia de este tipo de lesiones no está estandarizada y solo existen reportes aislados publicados, su utilización como adyuvancia se basa en muchos casos con criterios de selección y esquemas de tratamientos establecidos en el cáncer colorrectal y para las lesiones de la segunda porción del duodeno adyacente a la papila se tratan similares al adenocarcinoma pancreático ^(11,12).

Por lo anteriormente expuesto la QT es comúnmente utilizada en los adenocarcinomas de duodeno, la neoadyuvancia constituye una de ellas, la evidencia científica actual a favor de esta modalidad de tratamiento se basan en estudios retrospectivos o experiencias anecdóticas, con muy pocos casos publicados, debido a esto se presentará un caso de una paciente con adenocarcinoma de duodeno localmente avanzado que recibió QT neoadyuvante con evolución favorable.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 60 años de edad que refiere inicio de enfermedad actual hace 6 meses aproximadamente caracterizado por dolor abdominal en epigastrio, sin irradiación, de

moderada intensidad que calma parcialmente con la ingesta de AINES, concomitantemente refiere pérdida de peso de 20 kg aproximadamente. Con esta sintomatología acude a facultativo que indica un ultrasonograma abdominal reportando LOE en cabeza de páncreas de bordes irregulares. Posteriormente se realiza endoscopia digestiva superior que evidencia tumor duodenal infiltrante en 2ª porción de duodeno, compresión extrínseca gastroduodenal, se toma muestra de tumor duodenal que reporta duodenitis crónica moderada más hiperplasia linfática reactiva, con este cuadro clínico es referida al Instituto de Oncología Dr. "Luis Razetti" (IOLR).

Como antecedente familiar, tiene una hermana con cáncer de mama a los 40 años. Niega antecedentes patológicos ni quirúrgicos de importancia. En el examen físico se observó paciente en buenas condiciones generales, afebril, ECOG PS 0, cuello sin adenopatías, abdomen blando deprimible no doloroso sin tumores palpables, tacto rectal con esfínter normo-tónico sin lesiones. En el servicio de vías digestivas del IOLR se solicita a realizar ultrasonido endoscópico digestivo superior donde se observa mucosa de segunda y tercera porción del duodeno de aspecto infiltrativo, conglomerado ganglionar retroperitoneal involucrando la segunda y tercera porción del duodeno, con múltiples adenopatías peri-aortocava y en hilio hepático, páncreas con moderada infiltración grasa sin tumor, vena cava inferior con compresión por lesión señalada sin infiltración, se toma muestra de segunda y tercera porción del duodeno y se envía para realizar bloque celular, cuyo reporte histopatológico reporta carcinoma poco diferenciado de duodeno (Figura 1). Se solicitó inmunohistoquímica la cual muestra inmunorreactividad positiva para citoqueratina AE1/3, y negativa al antígeno leucocitario común, sinaptofisina, citoqueratina 20, cromogranina y CDX2; con Ki67 de 80 %; concluyendo como adenocarcinoma de duodeno poco diferenciado.

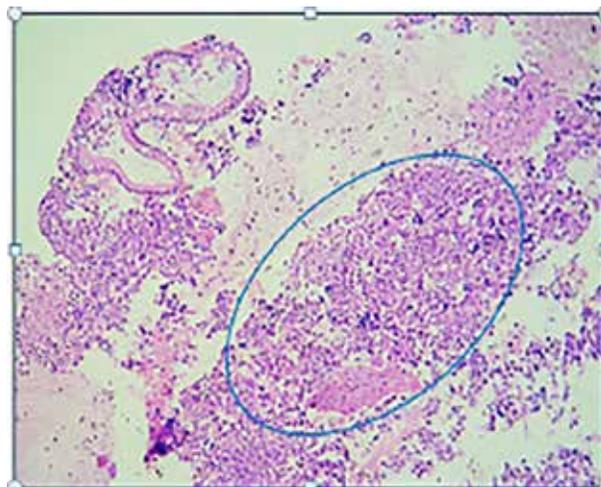


Figura 1. Preparación histológica teñida con H-E. Lesión tumoral de crecimiento desordenado difuso en donde se pierde la arquitectura glandular habitual, con atipias nucleares.

Estudios de extensión tipo TAC de tórax donde no se evidencia imágenes de metástasis, igualmente TAC de abdomen y pelvis reporta imágenes hipodensa, bordes irregulares adyacentes a segunda y tercera porción de duodeno con realce irregular a la administración de contraste, además un conglomerado ganglionar inter aorto cava sin metástasis hepática; CA 19.9 y CEA dentro de los rangos de referencia (Figura 2 y 3). Con los diferentes hallazgos anteriormente citados, el servicio de vías digestivas del IOLR se plantea el caso como un adenocarcinoma de duodeno localmente avanzado inoperable, por lo que se discute con el servicio de medicina interna oncológica decidiendo iniciar QT neoadyuvante con el siguiente esquema: oxaliplatino más capecitabina por 6 de ciclos, a intervalo de 21 días, cumplido completamente sin toxicidad.

Posterior a la QT neoadyuvante se realizan los siguientes estudios de reestadificación: 1. TC abdomen y pelvis: LOE de duodeno, sólido de 4 mm con marcado realce posterior a

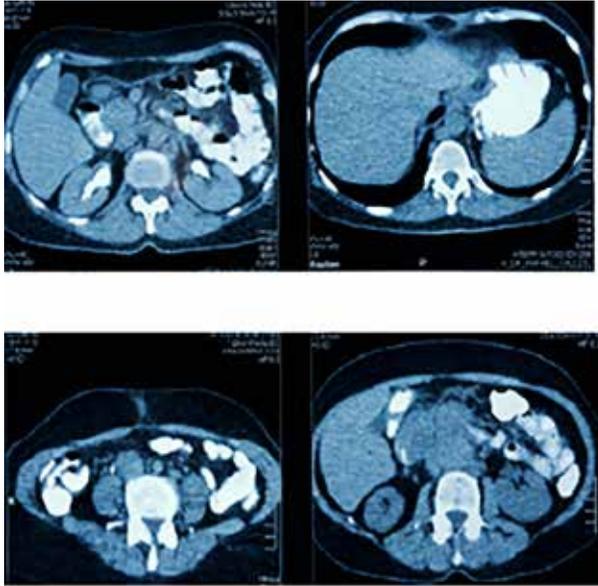


Figura 2. TAC Abdominopélvica con contraste oral y endovenosa en fase de eliminación, cortes axiales.

la administración de contraste endovenoso, sin lesiones metastásicas, ganglios linfáticos para-aórticos no superan los 5 mm. 2. TAC tórax: sin lesiones metastásicas. 3. Endoscopia digestiva superior: duodeno con bulbo sin lesiones, se

progresa hasta la tercera porción del duodeno donde se evidencia papila totalmente normal, no se aprecia infiltración ni compresión de la mucosa, no se evidencia lesión en duodeno. 4. Ultrasonido endoscópico digestivo superior: lesión hipocogénica no concéntrica, de límites imprecisos entre la segunda y tercera porción del duodeno con mínima extensión extramural hacia el extremo distal de la lesión, cambios inflamatorios locales con adenopatías peri lesionales y en el hilio hepático de aspecto benigno, páncreas con moderada infiltración grasa no demostrándose tumor, cambios inflamatorios alrededor de la vena cava, y sin evidencia de compresión extrínseca por lesión primaria evidenciada en estudio previo.

Con la respuesta favorable observada en los estudios de extensión se planifica para una pancreatoduodenectomía. Los hallazgos intraoperatorios fueron una cavidad peritoneal e hígado sin lesiones, se palpa en 2ª y 3ª porción del duodeno engrosamiento difuso con adherencias laxas a retroperitoneo, sin adenopatías inter aorto cava, se realiza pancreatoduodenectomía sin complicaciones inmediatas ni tardías, egresando al 5º día del posoperatorio. La biopsia definitiva reportó pieza de pancreatoduodenectomía: duodeno: con infiltración crónica moderada con



Figura 3. TAC abdominopélvica con contraste oral y endovenosa en fase de eliminación, cortes coronales.

áreas de ulceración y sin evidencia de neoplasia; cabeza de páncreas: inflamación crónica leve y focos de fibrosis intersticial, doce (12) ganglios linfáticos con hiperplasia folicular reactiva inespecífica e infiltración adiposa, negativos para malignidad; vesícula biliar: colecistitis crónica, colesterosis, tres (3) ganglios linfáticos con hiperplasia para cortical reactiva inespecífica en pedículo hepático, sin evidencia de neoplasia.

A las 6 semanas de la cirugía se discute nuevamente el caso con el servicio de medicina interna oncológica decidiendo en conjunto dejar a la paciente en observación con examen físico cada 3 meses por 2 años y luego cada 6 meses hasta el 5º año; estudios de imágenes y endoscópicos anuales. Actualmente la paciente presenta un intervalo libre de enfermedad locoregional y a distancia de 34 meses, desarrollándose en fecha reciente un adenocarcinoma ductal de mama derecha, con inmunohistoquímica RE + Rp+ Her2- Ki67 15 % T1NXM0 en espera de turno quirúrgico por el servicio de mama del IOLR.

DISCUSIÓN

El adenocarcinoma duodenal representa solo el 0,3 % de las neoplasias gastrointestinales, siendo la frecuencia de aparición del 15 % en la primera porción, 40 % en la segunda, y 45 % en la tercera y cuarta porción del duodeno; además el adenocarcinoma duodenal sigue siendo una enfermedad mortal, inclusive cuando se considera resecable quirúrgicamente⁽¹³⁾. Debido a su poca frecuencia existen datos limitados en cuanto al tratamiento, sobre todo alternativas diferentes a la resección quirúrgica tomando en cuenta que ésta sigue siendo la forma más eficaz de control de la enfermedad^(14,15).

El tratamiento de elección de las neoplasias malignas duodenales es el quirúrgico, y se define a la misma como la resección de toda la enfermedad tumoral con márgenes libres de lesión, en

ausencia de enfermedad metastásica, esto pudiera realizarse mediante pancreatoduodenectomía o resección segmentaria duodenal. La pancreatoduodenectomía usualmente indicada para tumores de la primera y segunda porción del duodeno, o la resección duodenal especialmente para los tumores distales a la vena mesentérica superior, se realiza con fines curativos. En los casos irresecables o si las condiciones del paciente contraindican la cirugía se realizan procedimientos de derivación intestinal o QT como tratamiento paliativo^(7,16).

Según la literatura, al momento del diagnóstico solo entre el 40 % a 75 % de los pacientes son susceptibles de tratamiento quirúrgico curativo. La supervivencia global a los 5 años es de 25 % a 35 %, estando en relación directa al compromiso linfático, localización del tumor, invasión transmural y clasificación histológica, observando un pronóstico mucho más pobre en los que no son candidatos a cirugía⁽¹⁷⁻²⁰⁾. Nuestra paciente presentaba una lesión voluminosa de la segunda y tercera porción del duodeno que desplazaba la vena cava inferior sin infiltrarla más conglomerado ganglionar inter-aorto-cava, clasificándolo en su primera evaluación como inoperable, debido a esto en reunión multidisciplinaria en el IOLR se indicó la QT neoadyuvante.

El papel de la terapia neoadyuvante para pacientes con adenocarcinomas de duodeno localmente avanzado no resecable, no ha sido bien estudiado. Se desconoce si esto representa un tratamiento de rescate potencial para un subconjunto seleccionado de pacientes con este tipo de cáncer. El Instituto Nacional de Cáncer (NCI) de los EE.UU, para el 2015 establece como tratamiento recomendado para los pacientes no susceptibles de resección quirúrgica solo medidas paliativas, QT o QT + radioterapia (RT) más control de las complicaciones; también consideran que existen nuevas modalidades de tratamiento que están en estudio, básicamente

constituidas por combinaciones de nuevas drogas, sin embargo, la cirugía radical no se recomienda.

El primer registro de la utilización de QT neoadyuvante es del 1994, cuando Coia y col., realizaron un estudio de QT/RT preoperatoria en pacientes con ADC de cabeza de páncreas y de segunda porción del duodeno, se registraron 4 pacientes con tumores de localización duodenal, y como resultado se obtuvo que todos los pacientes posterior a la cirugía radical tenían respuesta patológica completa, concluyendo que aunque los resultados oncológicos fueron excelentes no es posible recomendar esta modalidad de tratamiento por el escaso número de pacientes registrados ⁽²¹⁾. En otro ensayo clínico más actual realizado en la Universidad de Duke por Kelsey y col., buscaban investigar el valor de la QT/RT en pacientes con ADC de duodeno cuando se comparaba con la cirugía sola, cada grupo de estudio estaba formado por 16 pacientes; de los 16 pacientes que recibieron QT/RT once fue preoperatoria, observando en dos (18 %) pacientes respuesta patológica completa y todos los pacientes resecados ninguna presentó enfermedad ganglionar; la conclusión de este estudio fue que el grupo de pacientes que recibió QT/RT tuvo una mejor supervivencia global y libre de enfermedad, observando que once de dieciséis pacientes la recibió de forma neoadyuvante con un buen porcentaje de respuesta ⁽²²⁾.

En la actualidad, no existen criterios de selección aceptados para los pacientes con cáncer de duodeno que reciben tratamiento neoadyuvante, la elección de régimen de tratamiento depende de la preferencia del oncólogo médico y a menudo son similares a los utilizados en carcinoma colorrectal o de páncreas ⁽²³⁻²⁵⁾. Nuestro paciente presentaba una enfermedad que se extendía a retroperitoneo que lo hizo clasificar como inoperable, posterior a recibir QT neoadyuvante la respuesta en los

estudios de extensión fue favorable, por lo que se realizó la pancreatoduodenectomía con el reporte histopatológico de respuesta patológica completa (pCR). El único reporte de QT neoadyuvante en ADC de duodeno localmente avanzado irresecable fue publicado en el 2012 por Onkendi y col., en donde luego de casi veinte años de revisión obtuvieron 10 pacientes irresecables por distintas causas y recibieron QT o QT/RT, observando que en 9 de ellos se pudo realizar la cirugía R0 y en dos de sus pacientes con pCR, similar a nuestro caso descrito ⁽⁹⁾.

El tratamiento oncológico ha evolucionado de forma importante en las últimas décadas y se hace cada vez más específico para cada paciente; las reuniones de consenso o grandes grupos de expertos establecen recomendaciones basados en estudios de alto nivel estadístico, sin embargo, existen casos que escapan a las normas convencionalmente publicadas. Actualmente el tratamiento del cáncer es basado en terapia personalizada, esto quiere decir, cada individuo con un tipo de cáncer es único, la determinación de perfiles moleculares y genéticos nos acerca cada vez más a tratar a nuestros pacientes de esta manera. En nuestro caso con adenocarcinoma de duodeno inoperable se le indicó QT neoadyuvante, que permitió realizar el procedimiento quirúrgico observando pCR; esta conducta no forma parte de las recomendaciones actuales, sin embargo, en este caso al individualizar los datos clínicos de respuesta a la terapia, se tomó la opción de cirugía radical con resultados oncológicos excelentes y una supervivencia global y libre de enfermedad de más de 34 meses.

Podemos concluir que en pacientes con adenocarcinoma de duodeno la quimioterapia neoadyuvante constituye una herramienta terapéutica para el subgrupo de pacientes inoperables, con la finalidad de disminuir la carga tumoral y lograr una resección quirúrgica con márgenes oncológicos negativos.

REFERENCIAS

1. Aparicio T, Zaanán A, Svrcek M, Laurent P, Carrere N, Manfredi S, et al. Small bowel adenocarcinoma: Epidemiology, risk factors and treatment. *Dig Liver Dis.* 2014;46:97-104.
2. Cotran, Kumar, Collins. *Robbins Patología estructural y funcional* 6ª edición. Madrid: Editorial McGraw-Hill -Interamericana; 1999.
3. Anuario de Mortalidad MPPS. 2012. Disponible en: URL:www.mpps.gob.ve.
4. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, Ko CY, Bennett CL, Talamonti MS. Small bowel cancer in the United States: Changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Ann Surg.* 2009;249:63-71.
5. Lepage C, Bouvier AM, Manfredi S, Dancourt V, Faivre J. Incidence and management of primary malignant small bowel cancer. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2826-2832.
6. Bradford D, Levine MS, Hoang D, Sachdeva RM, Einhorn E. Early duodenal cancer: Detection on double-contrast upper gastrointestinal radiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174:1564-1566.
7. Lee CC, Ng WK, Lin KW, Lai TW, Li SM. Adenocarcinoma of the duodenum. *Hong Kong Med J.* 2008;14:67-69.
8. Kim MJ, Choi SB, Han HJ, Park PJ, Kim WB, Song TJ, et al. Clinic pathological analysis and survival outcome of duodenal adenocarcinoma. *Kaohsiung J Med Sci.* 2014;30:254-259.
9. Onkendi EO, Boostrom SY, Sarr MG, Farnell MB, Nagorney DM, Donohue JH, et al. Neoadjuvant treatment of duodenal adenocarcinoma: A rescue strategy. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:320-324.
10. Anastasopoulos G, Marinis A, Konstantinidis C, Theodosopoulos T, Fragulidis G, Vassiliou I. Adenocarcinoma of the third portion of the duodenum in a man with CREST syndrome. *World J Surg Oncol.* 2008;6:106.
11. Parrilla P. *Manual de cirugía de la AEC. Tumores y divertículos del intestino delgado.* Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2005.
12. Barry WF. *Oncología Quirúrgica. Tumores del intestino delgado y tumores carcinoides.* MD Anderson Cancer Center. Marban. 2005.
13. Coit DG. Cancer of the small intestine. En: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Principles and practice of oncology.* Filadelfia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.1204-1206.
14. Bakaeen FG, Murr MM, Sarr MG, Thompson GB, Farnell MB, Nagorney DM, et al. What prognostic factors are important in duodenal adenocarcinoma? *Arch Surg.* 2000;135:635-641.
15. Solej M, D'Amico S, Brondino G, Ferronato M, Nano M. Primary duodenal adenocarcinoma. *Tumori.* 2008;94:779-786.
16. Kaklamanos IG, Bathe OF, Francheschi D, Camarada C, Levi J, Livingstone AS. Extent of resection in the management of duodenal adenocarcinoma. *Am J Surg.* 2000;179(1):37-41.
17. Pickleman J, Koelsch M, Chjffec G. Node positive duodenal carcinoma is curable. *Arch Surg.* 1997;132(3):241-244.
18. Pisarevsky Jj, Panzeri H, Travín A, Benítez A, Carvajal S, Setoain A, et al. Presentación atípica del adenocarcinoma primario de duodeno. *Rev Asoc Méd Argentina.* 1998;111(4):7-17.
19. Takahashi HK. Adenocarcinoma de duodeno: Revisión de 48 750 endoscopias. Tesis para optar el título de Médico Cirujano. UPCH, Lima 1995.
20. Ryder NM, Ko CY, Hines OJ, Gloor B, Reber HA. Primary duodenal adenocarcinoma: A 40-year experience. *Arch Surg.* 2000;135(9):1070-1075.
21. Coia L, Hoffman J, Scher R, Weese J, Solin L, Weiner L, et al. Preoperative chemoradiation for adenocarcinoma of the pancreas and duodenum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;30(1):161-167.
22. Kelsey CR, Nelson JW, Willett CG, Chino JP, Clough RW, Bendell JC, et al. Duodenal adenocarcinoma: Patterns of failure after resection and the role of chemo-radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69:1436-1441.
23. Zaanán A, Costes L, Gauthier M, Malka D, Locher C, Mitry E, et al. Chemotherapy of advanced small bowel adenocarcinoma: A multicenter AGEO study. *Ann Oncol.* 2010;21(9):1786-1793.
24. Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, Adinin R, Lin E, Morris JS, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater. *J Clin Oncol.* 2009;27(16):2598-2603.
25. Overman MJ, Pozadzides J, Kopetz S, Wen S, Abbruzzese JL, Wolff RA. Immunophenotype and molecular characterization of adenocarcinoma of the small intestine. *Br J Cancer.* 2010;102(1):144-150.

RECONSTRUCCIÓN CUTÁNEA POSONCOLÓGICA DE PENE CON COLGAJOS DE ESCROTO A PROPÓSITO DE UN CASO

HUMBERTO MIGUEL PONTILLO Z, JHORBET C RODRÍGUEZ CASTILLO, TOLENTINO DOS SANTOS DE SOUSA

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

RESUMEN

OBJETIVO: El cáncer de pene es una entidad poco frecuente en países desarrollados y su incidencia aumenta en países subdesarrollados, logrando alcanzar hasta 10 % de las neoplasias malignas en hombres. Existe una asociación determinante con virus papiloma humano, de igual forma se relaciona con inadecuados hábitos higiénicos y fimosis. El principio del manejo quirúrgico es resección con adecuados márgenes, y disección ganglionar inguinal en los casos indicados. Restablecer la cobertura cutánea en estas lesiones es un desafío para el cirujano, ya que se pretende conseguir un falo de apariencia casi normal, y devolverle al paciente la sensación táctil y función erógena, con el menor número de intervenciones posibles, logrando minimizar el trauma psicológico. Anteriormente, muchos de estos pacientes eran considerados inoperables y se les recomendaba radioterapia con curas de la lesión. La evolución de las técnicas quirúrgicas plásticas utilizando avances de piel y subcutáneo o colgajos miocutáneos han brindado al cirujano otra opción para mantener el control oncológico local con morbilidad aceptable. **CASO CLÍNICO:** Presentar el caso de paciente masculino de 56 años, con cáncer epidermoide de pene estadio II, a quien se le realizó desforramiento peneano, con linfadenectomía inguinal bilateral y reconstrucción con colgajos de rotación de piel escrotal. No encontramos ningún artículo publicado que nos hable acerca de la reconstrucción cutánea de piel de pene con colgajos de escroto para pacientes oncológicos, de allí la importancia de este trabajo.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, pene, virus papiloma humano, reconstrucción, faloplastia.

SUMMARY

OBJECTIVE: The penile cancer is a rare entity in the developed countries and its incidence increases in the developing countries, achieving up to 10 % of the malignancies in men. There is a crucial association with the human papilloma virus, in the same way it relates to inadequate hygiene habits and the phimosis. The objective of the surgical treatment is resection with adequate margins, and the inguinal lymph node dissection when indicated. The restore skin coverage in these lesions is a challenge for the surgeon, as it seeks to achieve a phallus almost normal appearance, and restore the patient's tactile and the erogenous function, with the fewest possible interventions, trying to minimize the psychological trauma. Previously, many of these patients were considered inoperable and were recommended to radiation therapy to cure the injury. The evolution of the plastic surgical techniques using skin or the myocutaneous flaps, have provided the surgeon another option to keep the local oncological control with acceptable morbidity. **CLINICAL CASE:** The aim of this paper is to present the case of a 56 years old male patient with diagnostic of squamous cell cancer of the penis stage II, who underwent the penile stripping, with bilateral inguinal lymphadenectomy; and rotation flap reconstruction of the scrotal skin. We found no published paper about the skin reconstruction of penile skin flap from scrotum for cancer patients, hence the importance of this work.

KEY WORDS: Cancer, penile, human papilloma virus, reconstruction, faloplastia.

Recibido: 30/09/2017 Revisado: 22/11/2017

Aceptado para publicación: 23/01/2018

Correspondencia: Dr. Humberto Miguel Pontillo
Zile. Carretera vieja Valencia - Guataparó Conjunto

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

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pene es raro, (su tasa de incidencia es de 0,5 a 1,6 por 100 000 individuos en Europa y de 0,7-0,9 por 100 000 en EE.UU) pero su incidencia puede ser mayor en algunos países llegando hasta 10 % de las neoplasias malignas en el hombre ⁽¹⁾. La edad al diagnóstico de mayor frecuencia oscila entre los 50 y 70 años de edad ⁽²⁾.

El pene es un órgano recubierto por piel y la patología tumoral se desarrolla a partir de dicho epitelio, por tanto el 96 % son de estirpe epitelial (escamosos). El 4 % restante se reparte en basocelulares, melanomas, sarcoma de Kaposi (patología que ha aumentado su incidencia desde la aparición del VIH), y en tumores secundarios a leucemias o linfomas ⁽³⁾.

Los factores de riesgo principales son: fimosis, higiene deficiente, zoofilia, tabaquismo y el VPH. La circuncisión neonatal se considera un factor protector contra el cáncer de pene ⁽⁴⁾.

El diagnóstico se establece mediante biopsia por punción o por escisión. La TC e IRM son útiles en la estadificación ⁽⁵⁾. La clasificación para la estadificación se realiza a través del sistema TNM, y luego se agrupa por etapas del 0, I, II, III, o IV. Respecto al tratamiento en Ta-1, G1-2: si el paciente es susceptible de buen seguimiento, se practica la escisión local más cirugía reconstructiva, cirugía de Mohs, braquiterapia y/o radioterapia, escisión con láser Nd-YAG, crioterapia, terapia fotodinámica ⁽⁵⁾.

T1, G3 y lesiones T2 o mayores: la penectomía parcial o total está indicada, aunque se podría recurrir a tratamiento conservador en pacientes bien seleccionados (afección de menos de la mitad del glande y susceptibles de buen seguimiento). En las recaídas luego de tratamiento conservador se puede repetir el tratamiento si no existe invasión de los cuerpos cavernosos, pero si la hay se recomienda falectomía total ⁽⁵⁾.

La linfadenectomía terapéutica se practica en los pacientes con ganglios metastásicos, sin embargo, no está indicada la linfadenectomía profiláctica rutinaria, porque la morbilidad del procedimiento es del 30 % a 50 %. Si los ganglios no son palpables son de bajo riesgo: (pTis, pTa, G1-2, pT1, G1) se someten a vigilancia porque el riesgo de metástasis ganglionar es menor de 16,5 % ⁽⁵⁾.

Las recaídas suelen ocurrir en los primeros 2 años. Cuando se recurrió a falectomía parcial o total ocurre en 0 % a 7 %, pero con tratamiento conservador se eleva a 50 % ⁽⁵⁾.

La reconstrucción cutánea del pene sigue siendo uno de los mayores retos de la cirugía debido a la complejidad inherente que conlleva el conseguir tanto la forma anatómica como la estética del pene ⁽⁶⁾. Existen numerosas causas que pueden llevar a precisar una reconstrucción completa de pene tales como traumatismos perineales, infecciones necrotizantes, malformaciones congénitas, ablaciones tumorales o en la cirugía del transexualismo ⁽⁶⁾.

El principio fundamental del manejo quirúrgico es la resección de la lesión con adecuados márgenes, tratando de mantener un segmento funcional de falo cuando sea posible, para la función sexual y urinaria ⁽⁷⁾. Esta cirugía representa un complejo desafío con el que se pretende conseguir un falo de apariencia casi normal. Asimismo, se pretende devolver la sensación táctil y erógena al paciente, todo ello con la mínima morbilidad del sitio donante y con el menor número de intervenciones quirúrgicas posible ⁽⁸⁾.

Anteriormente, muchos de estos pacientes eran considerados inoperables y se les recomendaba terapia radiante con curas de la lesión. La evolución de las técnicas quirúrgicas plásticas utilizando avances de piel y subcutáneo o *flaps* miocutáneos han brindado al cirujano otra opción para mantener el control local con morbilidad aceptable ⁽⁹⁾.

En el área de la cirugía oncológica urológica los colgajos miocutáneos han sido descritos por Russo y col., estos *flaps* de islas de piel que pueden cubrir grandes segmentos de defectos se encuentran indicados en áreas que no se pueden cerrar de manera primaria, heridas inguinales fistulizadas y heridas previamente irradiadas para salvataje ⁽⁹⁾.

Estos colgajos existen en la literatura, y hay multitud de intervenciones quirúrgicas de reconstrucción cutánea de pene cuyo fin es restablecer al máximo los requerimientos físicos y funcionales del paciente en una sola cirugía, sin embargo, aún no hay una técnica que pueda ser considerada como la ideal ⁽⁶⁾.

En las bibliografías consultadas no encontramos trabajos publicados en los que utilicen colgajos escrotales posteriores a desforramiento peneano como terapéutica oncológica en pacientes sin invasión del cuerpo del pene, de allí la importancia de nuestro trabajo.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 56 años de edad, quien presenta lesión verrugosa en piel de pene de 3 años de evolución que progresa sin tratamiento hasta alcanzar gran volumen y lesión concurrente en piel de hipogastrio, 2 meses previos a su ingreso se asocia lesión parcialmente ulcerada en piel de región inguinal izquierda. Niega antecedentes patológicos de importancia. Refiere hábito tabáquico acentuado: 60 paquetes / año.

Al examen físico se corroboran 2 lesiones de aproximadamente 8 cm a 10 cm de diámetro verrugosas móviles en piel de pene sin afección de cuerpo del mismo y piel de hipogastrio, con nódulo que impresiona adenopatía metastásica en región inguinal izquierda que infiltra piel (Figura 1).

Se toma muestra para biopsia de adenopatía inguinal izquierda que reporta: carcinoma epidermoide metastásico. TAC abdominopélvica contraste oral/ev: sin evidencias de enfermedad

metastásica ganglionar pélvica, adenopatía de aspecto tumoral inguinal izquierda. Radiografía de tórax: DLN.



Figura 1. Aspecto macroscópico de la lesión. Planificación pre-quirúrgica.

Inicialmente se estadifica como carcinoma epidermoide de pene estadio IIIA (T1 a cN1 M0). En vista que el tumor primario clínicamente no infiltra cuerpo de pene y a la negativa del paciente ante la posibilidad de penectomía total; se planifica y es llevado a quirófano, realizándosele: 1. Resección cutánea amplia (desforramiento cutáneo de pene) 2. Linfadenectomía inguinal bilateral, y 3. Reconstrucción de defecto cutáneo con rotación de colgajos escrotales bilaterales (Figura 2 - 5).

El posoperatorio inmediato y mediato se cumple con leve epidermólisis y dehiscencia, que se trata adecuadamente de forma ambulatoria; teniendo resultados oncológicos, funcionales y estéticos satisfactorios (Figura 6 y 7).



Figura 2. Aspecto intraoperatorio. Resección de lesión tumoral y linfadenectomía inguinal izquierda.



Figura 4. Aspecto final. Reconstrucción terminada con colgajo de rotación de piel escrotal

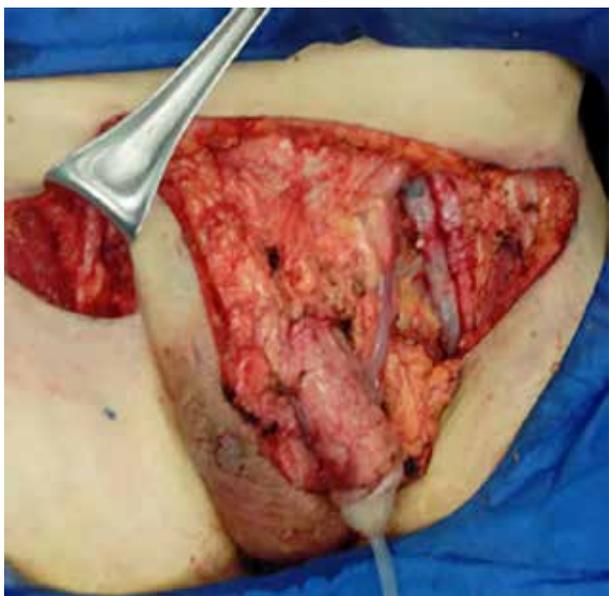


Figura 3. Aspecto intraoperatorio. Resección de lesión tumoral y linfadenectomía inguinal bilateral.



Figura 5. Aspecto final. Reconstrucción terminada con colgajo de rotación de piel escrotal



Figura 6. Posoperatorio de 2 días de evolución. Equimosis y epidermólisis leve.



Figura 7. Posoperatorio de 7 días de evolución. Epidermólisis leve en resolución.

El estudio histopatológico definitivo de la pieza quirúrgica reporta: condiloma acuminado gigante de múltiples localizaciones con áreas

de carcinoma epidermoide infiltrante bien diferenciado con invasión linfática. Piel de región inguinal izquierda con carcinoma epidermoide infiltrante sin estructura ganglionar. Linfadenectomía inguinal derecha: catorce (14) ganglios negativos para malignidad. Linfadenectomía inguinal izquierda: doce (12) ganglios negativos para malignidad. Todos los márgenes de resección amplios.

Se realiza estadificación patológica definitiva: cáncer epidermoide de pene estadio II (pT1b pN0 M0).

Paciente actualmente con 18 meses de posoperatorio sin evidencias clínicas ni imagenológicas de enfermedad (Figura 8).



Figura 8. Aspecto actual. 18 meses de posoperatorio.

DISCUSIÓN

El cáncer de pene es infrecuente, representa menos del 1 % de los tumores genitourinarios ⁽¹⁾. El pico de incidencia se encuentra alrededor de

la sexta y séptima década de la vida, similar a la edad de nuestro paciente.

Anteriormente, muchos de estos pacientes eran considerados inoperables y se les recomendaba terapia radiante con curas de la lesión. La evolución de las técnicas quirúrgicas plásticas utilizando colgajos ha brindado al cirujano otra opción para mantener el control local con morbilidad aceptable ⁽⁹⁾.

En nuestro caso se realizó resección cutánea amplia, linfadenectomía inguinal bilateral, y reconstrucción de defecto cutáneo con rotación de colgajos escrotales bilaterales. Las regiones inguinales representan el primer sitio de metástasis y el vaciamiento ganglionar inguinal debe ser realizado, este procedimiento se encuentra asociado a una alta tasa de morbilidad ⁽⁷⁾.

El compromiso ganglionar es el factor pronóstico más firmemente asociado con la tasa de supervivencia. El compromiso de 2 o más ganglios así como la extensión extra capsular configura un cuadro de mal pronóstico ⁽¹⁰⁾. En nuestro caso el paciente cuenta con mejor pronóstico porque no presentó compromiso ganglionar.

Es importante el logro de un resultado óptimo, debido a la gran trascendencia que tienen los genitales masculinos en el desarrollo y autoestima del paciente ⁽¹¹⁾.

El objetivo ideal del cirujano al realizar una faloplastia incluye la construcción, en una sola etapa, de un pene estéticamente aceptable y con sensibilidad erógena y táctil ⁽⁶⁾. Aunque algunos autores que prefieren realizar esta reconstrucción en dos tiempos, como en el caso del colgajo microquirúrgico ante-braquial radial ⁽¹²⁾.

Existen diversas técnicas publicadas para el manejo de lesiones peneanas y escrotales, tales como los injertos libres de piel parcial o total; y otras plastias con colgajos abdominales bajos y para-umbilicales ⁽¹³⁻¹⁵⁾. Sin embargo, aún no se ha logrado establecer una técnica que demuestre

supremacía sobre las demás.

La piel escrotal cumple con algunas características necesarias para cobertura de zona peneana, principalmente por su elasticidad, lo que la hace superior a la cobertura con injerto dermo-epidérmico, más semejante a la piel original ⁽⁶⁾.

Concluimos que esta técnica es adecuada porque su resultado final asemeja más a la piel del pene, desde su color hasta propiedades elásticas.

REFERENCIAS

1. Parkin D, Whelan S, Ferlay J, Teppo L, Thomas D, editores. Cancer incidence in five continents. Lyon, France IARC: Scientific Publications; 2002.
2. Solsona E, Algaba F, Horenblas S, Pizzocaro G, Windahl T, European Association of Urology. EAU Guidelines on penile cancer. *Eur Urol*. 2004;46(1):1-8.
3. Pontillo H, Fernández A, León H. Experiencia de 15 años en el manejo del cáncer de pene. *Rev Venez Oncol*. 2011;23(1):26-33.
4. Ravizzini G, Wagner M, Borges-Neto S. Positron emission tomography detection of metastatic penile squamous cell carcinoma. *J Urol*. 2001;165:1633-1634.
5. Stevens P, Villagrán R, Candia R, Morales L. Cobertura con colgajo escrotal en desforramiento peneano. A propósito de dos casos. *Rev Chil Cir*. 2008;60(6):570-574.
6. Pontillo H, Fernández A, Herrera V, Gelder O. Reconstrucción de defectos inguinales complejos con colgajo VRAM de pedículo inferior en cáncer de pene avanzado. *Rev Venez Oncol*. 2011;23(3):184-189.
7. Monstrey S, Hoebcke P, Selvaggi G, Ceulemans P, Van Landuyt K, Blondeel, et al. Penile reconstruction: Is the radial forearm flap really the standard technique? *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(2):510-518.
8. Russo P, Horenblas S. Surgical management of penile cancer. En: Russo P, editor. *Genitourinary Oncology*. 3ª edición. Filadelfia: Lippincott; 2006.p.809-817.
9. Pontillo H, Goitia V, Carmona P, Fernández A. Relación entre los factores clínico-patológicos y enfermedad ganglionar inguinal en cáncer de pene. *Rev Venez Oncol*. 2103;25(1):26-34.

10. Zanettini L, Fachinelli A, Fonseca G. Traumatic degloving lesion of penile and scrotal skin. *International Braz J Urol*. 2005;31:262-263.
11. Díaz M, López M, Otero R, Gutiérrez D Cabezón MA, García A. Faloplastia mediante colgajo libre microquirúrgico antebraquial radial con doble tunelización. A propósito de un caso. *Cir Plást Iberolatinoam*. 2011;37(2):137-142.
12. Castro R, Oliveira A, Favorito L. Utilization of skin flap for reconstruction of the genitalia after an electric burn. *International Braz J Urol*. 2006;32:68-69.
13. Brown J, Friyer M. Penoscrotal skin losses, repaired by implantation and free skin grafting. *Ann Surg*. 1957;145:656-664.
14. Douglas B. One stage reconstruction for traumatic denudation of the male external genitalia. *Ann Surg*. 1951;133:889-896.
15. Fu Q. Repair of necrosis and defects of penile skin with autologous free skin flap. *Asian J Androl*. 2006;8:741-744.

LARINGECTOMÍAS PARCIALES UNA ALTERNATIVA QUIRÚRGICA EN TUMORES DE LA LARINGE. REVISIÓN DE 4 CASOS CLÍNICOS

GERARDO SALAS R, LILIANA BERRETTINI, HERMES GONZÁLEZ, GEBERTH TAMAYO, ROANY DUVAL, HILDAMAR ROMERO

CIUDAD HOSPITALARIA "DR. ENRIQUE TEJERA", ESTADO CARABOBO, VENEZUELA

RESUMEN

La laringe es un conducto aéreo con mecanismo esfinteriano, que se extiende desde la base de la lengua hasta la tráquea, este órgano está implicado en las siguientes funciones: fonación, respiración y deglución. Dentro de las patologías que lo afectan están los tumores benignos y malignos, más del 95 % de los casos corresponde al tipo epidermoide. El manejo de la cirugía conservadora tiene como objetivo principal la preservación del órgano fono-respiratorio. Se presentan cuatro casos en los cuales se realizan procedimientos oncológicos conservadores. El primer paciente se realizó cordectomía izquierda con reconstrucción de la banda ventricular. En el segundo se realizó laringectomía supracricóidea más cricohioideoepiglotopexia. El tercer caso se realizó laringectomía vertical (fronto-lateral izquierda) respetando la cuerda vocal izquierda. En el cuarto caso se realiza laringectomía parcial horizontal supraglótica. Estos procedimientos demuestran el control de la enfermedad con preservación funcional laríngea, permitiéndole al paciente una mejor calidad de vida.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, laringe, laringectomía parcial, cirugía oncológica.

SUMMARY

The larynx is an air duct with a sphincter mechanism, which extends from the base of the tongue into the trachea; this body is involved in the following functions: The phonation, breathing and the swallowing. Among the diseases that affect it are both benign and malignant tumors (carcinoma), more than 95 % of cases corresponds to epidermoid carcinoma. The management of conservative surgery has as main objective the preservation of the organ. Four clinical cases are presented where conservative procedures are performed. In the first patient we realized a reconstruction cordectomy left ventricular band. In the second patient laryngectomy supracricoid with cricohioideoepiglotopexia was performed. In the third clinical case the vertical laryngectomy (left front lateral) was performed respecting the left vocal cord. In the fourth case is made partial horizontal supraglottic laryngectomy. These procedures demonstrate the disease control the laryngeal functional preservation allowing the patient a better quality of life.

KEY WORDS: Cancer, larynx, partial laryngectomy, cancer surgery.

Recibido: 15/11/2017 Revisado: 22/12/2017

Aceptado para publicación: 18/01/2018

Correspondencia: Dr. Gerardo Salas. Av.
Lisandro Alvarado, Edificio Hospital Central

de Valencia, Urb. Lisandro Alvarado, Valencia
Estado Carabobo, Venezuela. Tel: 04144216370
E-mail: gerardosalas1973@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La laringe es un conducto aéreo con un mecanismo esfinteriano, que se extiende desde la base de la lengua hasta la tráquea, este órgano está implicado en las siguientes funciones: fonación, respiración y deglución. Dentro de las patologías que lo afectan están los tumores tanto benignos como malignos (carcinoma), más del 95 % de los casos corresponde al tipo epidermoide. Calculándose su incidencia en aproximadamente 9 000 nuevos casos en EE.UU y 120 000 casos nuevos en el mundo cada año; destacando una mayor incidencia en hombres, teniendo al tabaco y al alcohol uno de los principales factores de riesgo preferentemente en la glotis y su presentación en estadios iniciales de la enfermedad es cerca de 3 de cada 4 casos. Dentro de las alternativas terapéuticas se encuentra la laringectomía total descrita hace más de un siglo por Billroth con cifras de control de la enfermedad en un 90 %, las laringectomías parciales (abiertas o endoscópica), la radioterapia y la quimioterapia ⁽¹⁻⁴⁾.

CASO 1

Paciente masculino de 60 años de edad, quien acude con disfonía continua de 2 meses de evolución, se realiza nasofibrolaringoscopia donde se evidencia lesión exofítica de cuerda vocal izquierda con cuerdas vocales móviles (Figura 1). En cuanto a las cualidades de la voz del paciente se observa voz grave y áspera, agravada de intensidad leve, se realiza laringoscopia directa más biopsia reportando carcinoma de laringe (T1), la tomografía de cuello reportó imagen de densidad intermedia que ocupaba plano glótico (cuerda vocal izquierda), se le plantea al paciente radioterapia o cirugía, practicándosele cordectomía izquierda a través de laringofisura con reconstrucción con banda ventricular (Figura 2). El paciente inició vía oral a las 48 h y se



Figura 1.

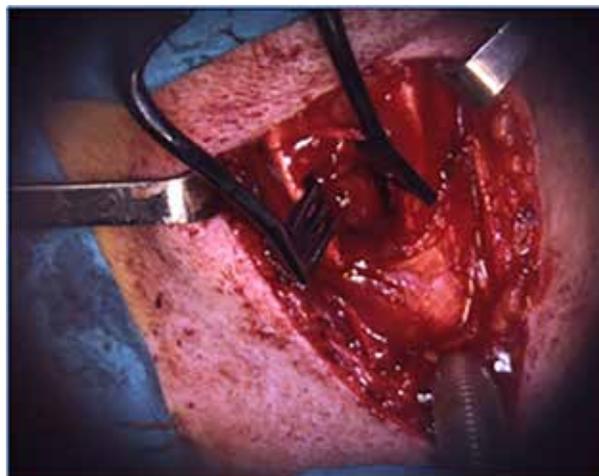


Figura 2.

decanuló el día 7, las características de la voz del paciente son una voz áspera y tiene cinco años de operado sin evidencias de neoplasia laríngea.

CASO 2

Paciente masculino de 54 años de edad, quien acude con disfonía continua de 3 meses de

evolución. Nasofibrolaringoscopia: se evidencia lesión exofítica que ocupa tercio anterior de ambas cuerdas vocales, comisura anterior y bandas ventriculares, cuerdas vocales móviles. Se realiza laringoscopia directa reportando carcinoma de laringe (T2), la TAC de cuello reportó imagen de densidad intermedia en plano glótico, se le plantea radioterapia o cirugía, se realiza laringectomía supracricoides más cricohioideoepiglottopexia más disección cervical, inicia vía oral el 4º día, se decanula al día 15, quedando voz áspera y agravada. A los 2 años el paciente no presenta enfermedad metastásica.

CASO 3

Paciente masculino de 58 años de edad con un paraganglioma de laringe, quien refiere disfonía de 5 meses de evolución, había sido manejado por servicio de cirugía quien había realizado laringoscopia 15 días antes de ser referido a nuestra consulta para manejo en conjunto.

Las cualidades de la voz evidentes: voz áspera, agravada y de intensidad leve. Laringoscopia indirecta se evidenció lesión submucosa que ocupa toda la supraglotis izquierda: repliegue aritenopiglótico, banda ventricular, pared medial del seno piriforme que dificulta visualizar

el plano glótico. Se indica TAC de cuello y se observa imagen en supraglotis izquierda con bordes bien definidos que captan contraste (Figura 3). Se realizó laringectomía vertical (fronto-lateral izquierda) respetando la cuerda vocal izquierda (Figura 4). Se decanula al décimo día. La biopsia reporta paraganglioma laríngeo. Fue valorado por Foniatría, obteniéndose como resultados mejora total del manejo de sólidos, semisólidos y líquidos, a nivel vocal se logra mejorar por completo el timbre, el tono y de manera moderada la intensidad.

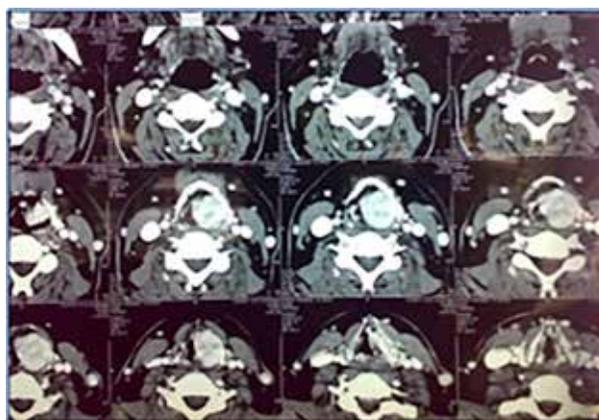


Figura 3.



Figura 4.



CASO 4

Paciente masculino de 69 años, natural y procedente de Barinas, antecedentes familiares sin importancia para el padecimiento, antecedentes personales patológicos sin importancia, hábitos alcohólicos ocasionales, hábitos tabáquicos: fumó hasta 10 años antes del padecimiento actual. Inició enfermedad actual en el mes de marzo de 2011 presentando odinodisfagia de 6 meses de evolución, acompañado de disfonía, por lo que decide acudir a consulta, en la nasofibrolaringoscopia se aprecia lesión de aproximadamente 1 cm en cara laríngea de epiglotis, exofítica y granular, cuello sin megalias



Figura 5.

palpables. Se realiza toma de muestra para biopsia el cual reporta carcinoma epidermoide de epiglotis, estadificándolo como estadio I, por lo que se decide iniciar tratamiento con radioterapia (RDT), presentando recidiva al año realizándose epiglotectomía, al control a los dos años se evidencia neoplasia en muñón epliglótico y se decide realizar laringectomía parcial supraglótica, sin evidencia de lesiones en la actualidad (Figura 5).

DISCUSIÓN

La laringectomía parcial es una alternativa quirúrgica que nos permite ofrecerle al paciente control oncológico, conservar la función del órgano y evitar el impacto físico y emocional de tener estoma permanente. Se han diseñado distintos protocolos de preservación de órgano para el cáncer de laringe en estadio intermedio y avanzado, donde la quimioterapia ha jugado un importante papel ⁽¹⁾. Sin embargo, estudios muestran que se pueden establecer dos estrategias de preservación de órgano, no quirúrgica y quirúrgica, en aras de no dejar de lado la alternativa quirúrgica parcial, donde se ofrece resultados favorables tanto del punto de vista oncológico como funcional. Puede ser usado en patología tumoral laríngea tanto benigna como maligna, trauma laríngeo y patologías congénitas ^(2,3).

Las laringectomías parciales son alternativas quirúrgicas para el manejo tumoral de la laringe en estadios tempranos y en estadios avanzados siempre que se realice en el candidato ideal, y el papel del foniatra es crucial en el proceso de la rehabilitación de la voz y deglución.

REFERENCIAS

1. Ibáñez M. Estudio anatómico e inmunohistoquímico asociado a los nervios laríngeos humanos [Tesis Doctoral]. Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona España. 2003.
2. Escajadillo J. Tumores laríngeos. En: Velasco J, editor. Oídos, nariz, garganta y cirugía de cabeza y cuello. 2ª edición. México: El Manual Moderno; 2002.p.554.
3. Rubio V, Tamarita J, Baviera N, Estremsa P, López C, Estellés E, et al. Paraganglioma laríngeo, diagnóstico y tratamiento. A propósito de un caso. Actas Otorrinolaringol Esp. 2007;58:333-334.
4. Zanolli de SL, Pinto CR, Rahal EM. Cáncer de laringe inicial cirugía transoral con láser. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello. 2007;67(1):73-80.

CÉLULAS MADRE DEL CÁNCER: SU PARTICIPACIÓN EN EL CÁNCER MAMARIO TRIPLE NEGATIVO

JAVIER A. ENCISO, CARLOS CASTAÑEDA, NATHALY ENCISO, CARLOS E. CISNEROS, ALEJANDRO FUKUSAKI, LUIS J. ALFARO, NANCY ROJAS, CAROLINA BELMAR-LÓPEZ

LABORATORIO DE CULTIVO CELULAR. UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR. INSTITUTO DE PATOLOGÍA. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS. INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS (INEN). LIMA, PERÚ.

RESUMEN

El cáncer de mama es el más comúnmente diagnosticado en mujeres en el mundo y se considera un problema de salud pública. Es una enfermedad heterogénea con alto grado de diversidad dentro del tumor, entre tumores y entre pacientes. Dentro de los subtipos del cáncer de mama se identifica el triple negativo, que es el más devastador, con altas tasas de morbilidad y mortalidad, su tratamiento actual es un desafío debido a la pérdida de receptores blanco. La carcinogénesis que predomina en la actualidad se basa en el modelo estocástico, pero recientemente, el modelo de células madre del cáncer ha propuesto una teoría alternativa que además trata de explicar la recidiva después de quimioterapia primaria, y plantea que hay una sub-población de células del cáncer responsable de la regeneración del tumor, que tienen capacidad de auto-renovación, diferenciación multilinaje, generando linajes heterogéneos de células cancerosas que pueden jugar un papel importante en la iniciación, mantenimiento y diseminación del cáncer. Se revisan conocimientos actuales más relevantes sobre células madre del cáncer en el subtipo tumor mamario triple negativo, al haber limitadas publicaciones en este tema, incidiendo en los marcadores que se utilizan para identificar estas poblaciones celulares y su uso como indicadores pronóstico de esta enfermedad, así como su posible participación en la carcinogénesis de este tipo de cáncer mamario.

PALABRAS CLAVE: Célula madre, cáncer, mamario, carcinogénesis

SUMMARY

The breast cancer is the most common cancer diagnosed in women in the worldwide and it is considered as a public health problem. It is a heterogeneous disease with a high degree of diversity within the tumor, among tumors and also between in the patients. Within the subtypes of the breast cancer, the triple negative type is one of the most devastating cancers, with high rates of morbidity and mortality. Its current treatment is a challenge due to the loss of targets. The carcinogenesis that prevails today is based on the stochastic model, but recently, the cancer stem cell model is an alternative theory that proposed that there is a sub-population of the cancer cells capable of self-renewal and the multilineage differentiation which is responsible of the tumor regeneration, that could explain the heterogeneous lineages of the cancer cells and thus may play an important role in the initiation, the maintenance and the dissemination of cancer. In this work paper we review the most relevant current knowledge about the cancer stem cells in the triple negative breast cancer tumor subtype, focusing on the markers used to identify these cell populations and their use as a prognostic indicator of this disease, as well as their possible the participation in the carcinogenesis of this type of the breast cancer.

KEY WORDS: Cancer stem cells, cancer, breast, carcinogenesis

Recibido: 31/08/2017 Revisado: 15/12/2017

Aceptado para publicación: 23/01/2018

Correspondencia: Dr. Javier A. Enciso. Av. Benavides 4430. Surco. Lima, Perú. mail: jenciso@cientifica.edu.pe

INTRODUCCIÓN

La teoría estocástica del origen del cáncer preponderante en la actualidad, plantea un modelo matemático en el que la ley de probabilidad, que da la evolución de un sistema, depende del tiempo: iniciación/promoción/progresión. Sin embargo, entre los años 1960 -1980 se demostró *in vitro* e *in vivo* que solo un pequeño porcentaje de células aisladas de un tumor eran clonogénicas, lo cual indica que dentro del tumor existe una variabilidad en la habilidad de las células para proliferar.

Mientras que otra teoría planteaba que el cáncer proviene de células embrionarias, las cuales serían desplazadas durante el desarrollo y persistirían en los tejidos adultos, fue propuesta en el siglo XVIII por Virchow, Conheim, Durant y Beard (a finales de 1800), y actualizada como teoría de las células madre del cáncer a finales del siglo XX e inicios del actual.

Un tercer modelo de origen del cáncer, propone un modelo mixto de evolución clonal de las células madre del cáncer (CMC) o células progenitoras del cáncer, para dar cuenta de la heterogeneidad del tumor. En este enunciado, las mutaciones transforman las células normales diferenciadas (teoría clonal), en células madre o progenitoras para generar CMC, las cuales pueden acumular mutaciones adicionales (divergencia genética) dando lugar a diferentes clones de CMC las que luego sufren selección clonal. Para el caso del tumor mamario, los clones dominantes determinan el sub tipo de cáncer mamario triple negativo (CMTN), el cual se caracteriza por presentar inicial quimio-resistencia y pobre pronóstico, y se postula que podría estar relacionado a la presencia de CMC⁽¹⁾.

En muchos países, el cáncer mamario en humanos es uno de los más importantes, como es el caso del Perú en que es el segundo de

mayor incidencia, con tendencia a incrementar significativamente cada año, y dentro de este, el sub-tipo triple negativo (HER2 y receptores hormonales negativos) que representa 15 %-20 %, es además, el que no tiene terapia exitosa alguna, siendo de pobre pronóstico⁽²⁾, probablemente por ser una enfermedad heterogénea; en este contexto, este tipo de cáncer es también un buen modelo biológico para estudios básicos.

El cáncer de mama es la segunda causa de muerte de mujeres por cáncer, y afecta a 1,7 millones de pacientes cada año en todo el mundo⁽³⁾. Dentro de este, se acepta que hay diversos sub tipos, uno de ellos el CMTN, fue mencionado por primera vez el 2005⁽⁴⁾, y actualmente se registran más de 7 114 accesos a trabajos sobre este tipo de cáncer mamario en la base de datos PubMed⁽⁵⁾.

Los pacientes con tumores triple negativo tienen un pobre pronóstico y no pueden ser tratados con terapia endocrina o terapias blanco para el receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidermal humano (HER2). El sub-tipo molecular de cáncer de mama tipo basal (basaloide o cáncer de mama basal, cáncer de mama basaloide) es el más próximo al CMTN, mediante inmunohistoquímica se caracteriza por un perfil de expresión génica similar al de la capa basal-mioepitelial normal⁽⁶⁾.

El objetivo de este trabajo es revisar la información sobre la participación de las células madre del cáncer en el tumor de mama triple negativo, considerando que estas células impulsan el crecimiento tumoral y la metástasis, en tanto que las terapias anti CMC tienen el potencial de mejorar significativamente los resultados de la terapia del cáncer de mama avanzado.

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER MAMARIO TRIPLE NEGATIVO

A nivel mundial 200 000 nuevos pacientes con este tipo de cáncer se registran cada año⁽⁷⁾.

En EE.UU el 2015 se presentaron 292 130 casos nuevos de cáncer mamario en mujeres, de los cuales mayormente son casos invasivos (79,36 %) y en menor proporción *in situ* (20,64 %), la mortalidad es del 13,8 %⁽⁸⁾. Se acepta que alrededor del 10 % y 20 % del cáncer de mama invasivo es del tipo tumor de mama triple negativo, que está asociado con la raza, pobreza, edad temprana del diagnóstico, estado avanzado de la enfermedad, alta graduación, altos índices mitóticos, historia familiar de cáncer de mama y mutaciones BRCA1⁽⁹⁾, en tanto que la lactación y anticonceptivos no ha mostrado correlación con el cáncer de mama en otros países⁽¹⁰⁾.

Mientras que en Perú, el cáncer de mama es la segunda causa de cáncer en mujeres, la incidencia es de 28/100 000 mujeres, el 51 % son posmenopáusicas, el 42 % son pre menopáusicas mayores de 35 años y el 8,2 % menores de 35 años^(11,12). El CMTN se presenta con frecuencia parecido a la de otros países latinos, variando entre 20,6 % -30,5 % de todos los tipos de cáncer de mama según el tamaño de población estudiado⁽¹³⁻¹⁵⁾.

PERFIL MOLECULAR DEL CÁNCER MAMARIO TRIPLE NEGATIVO

En el cáncer de mama se distingue hasta 21 subtipos histológicos y al menos 4 subtipos moleculares, que son biológicamente diferentes en presentación, respuesta a tratamiento, evolución, y también están asociados a distintos factores de riesgo^(16,17). Estos son: Luminal A (receptores hormonales (HR)+ve, HER2-ve), Luminal B (HR+ve, HER2+ve), HER2/neu positivo (HR-ve, HER2+ve) y carcinoma mamario Triple negativo (HR-ve, HER2-ve)⁽¹⁸⁾.

Mientras que al estudiar los perfiles de expresión de genes se confirma la variabilidad genética entre tumores, sin embargo, las técnicas para obtener este perfil son complicadas, de alto costo y actualmente no son de práctica estandarizada. La aproximación más conveniente

de los subtipos moleculares se obtienen usando marcadores de rutina que incluyen presencia o ausencia de receptores de hormonas (estrógeno/progesterona) y niveles altos del receptor del factor de crecimiento epidermal humano-2 (HER2) que es una proteína promotora del crecimiento⁽¹⁹⁾.

En este contexto, el cáncer mamario triple negativo es un grupo heterogéneo de enfermedad con una asociación descrita con la transición epitelio-mesenquimal y el fenotipo de célula madre del cáncer mamario⁽²⁰⁾.

Entonces por definición, el CMTN tiene una expresión de ≤ 1 % de ER (receptor de estrógeno) y PR (receptor de progesterona) determinado por inmunohistoquímica (IHC), a la vez son HER2 negativo (0,1+) por IHC o 2+ mediante FISH⁽²¹⁾. Por otro lado, el 20 % de pacientes con CMTN tienen mutación del gen del cáncer de mama (BRCA), en particular del BRCA1; en tanto que el estado pre-menopáusico, así como tres o más partos y la obesidad se asocian con un mayor riesgo de cáncer de mama triple negativo⁽²²⁾.

Por otro lado, se ha establecido que alrededor del 70 % del CMTN son de tipo basal el cual se caracteriza por un conjunto único de genes que incluye el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, también llamado HER1), citoqueratinas basales 5/6 y c-Kit⁽²³⁾. Es así que cuando hablamos de cáncer mamario triple negativo, lo hacemos mayormente (pero no enteramente) sobre el sub tipo molecular parecido al basal (*basal-like*), pues aún se mantiene una dificultad semántica para definir el fenotipo clínico vs fenotipo molecular.

Mientras que por expresión génica se han caracterizado distintos subtipos de cáncer de mama triple negativo, que incluyen: dos subtipos parecidos al basal (BL1 y BL2), un sub tipo inmunomodulador, otro subtipo mesenquimal y otro parecido a madre-mesenquimal (*mesenchymal stem-like*), igualmente se caracterizaron subtipos luminales con receptor de andrógenos (LAR)

y dos subtipos adicionales que incluyen baja-claudina (*claudin-low*) y el rico en interferón (*interferon-rich*)^(24,25), y mediante la expresión de genes usando microarray se ha determinado 7 subtipos moleculares, por inmunohistoquímica se ha establecido que la mayoría de CMTN son del subtipo parecido al basal (*basal-like*) caracterizado por la expresión de queratinas 5, 6 y 7 y sobre expresión de genes involucrados en la proliferación⁽²⁶⁾.

CÉLULA MADRE DEL CÁNCER EN EL TUMOR MAMARIO TRIPLE NEGATIVO **Biología de las células madre del cáncer**

En humanos y animales, las células madre mesenquimales son células indiferenciadas con capacidad para auto-renovarse, diferenciarse y proliferar⁽²⁷⁾; similar a las células madre embrionarias los factores de transcripción Oct4 y Nanog son reguladores de la proliferación y de los estados indiferenciados⁽²⁸⁾.

En tanto que una neoplasia, semejante a los tejidos normales, está compuesta por poblaciones heterogéneas de células con distintos fenotipos, funciones y perfiles de expresión de genes⁽²⁹⁾. Una de estas subpoblaciones, comparten algunas propiedades críticas con las células embrionarias, como la auto-renovación ilimitada, diferenciación en múltiples linajes y mantenimiento del estado de troncales, por lo que es obvia la participación diferenciada de los factores de pluripotencia como Oct4, Nanog, SOX2, KLF4 y c-MYC en los diversos estadios de la tumorigénesis, así es como la expresión del gen Sox2 -que se encuentra en el 16 % de tumores primarios de mama- en una célula con las mutaciones adecuadas (por ejemplo p53) podría ser la causa de la generación de las CMC, evento que correlaciona con los estadios iniciales de la tumorigénesis, pero posiblemente no sea necesario en los estadios más avanzados del tumor mamario⁽³⁰⁾.

Sin embargo, la propiedad clave de

dichas células, es su virtualmente exclusiva tumorigenicidad en receptores *in vivo*, como en el ratón inmunodeprimido, en el cual, forman un nuevo tumor con las mismas características que el tumor original⁽³¹⁾, además son capaces de crear metástasis en otras zonas del cuerpo.

Estas CMC tienen un alto grado de plasticidad fenotípica y funcional, por lo que son un subtipo de células cancerosas que juegan un rol clave en predecir la agresividad biológica del cáncer debido a su habilidad de auto-renovación y diferenciación multilínea, se considera que son una sub-población de células del cáncer — antes que una población estable de células — responsable de la iniciación, mantenimiento, metástasis y recurrencia del tumor⁽³²⁾.

Los rasgos característicos de dichas células incluyen su heterogeneidad, la interacción con el microambiente y la plasticidad⁽³³⁾, existiendo evidencias para afirmar que las CMC juegan un rol importante en la tumorigenicidad inicial, en la invasión local y en la migración o metástasis⁽³⁴⁾.

La transformación en CMC, sea a partir de células madre normales o de células tumorales diferenciadas, consiste en la transición epitelio-mesenquimal (TEM), que se caracteriza por la represión de marcadores epiteliales y la activación de marcadores mesenquimales, que puede generar células con propiedades de células madre⁽³⁵⁾, traducándose en la adquisición de una singular cualidad de quimio-resistencia y la recurrencia del cáncer (Figura 1). La transición epitelio-mesenquimal puede ser promovida por los factores de transcripción Oct4 y Nanog a través de la activación de las vías de señalización Stat3 / Snail⁽³⁶⁾.

Pero es importante destacar que los estados epiteliales y mesenquimales de las CMC de mama no son estáticos; por el contrario, muestran una plasticidad celular que les permite transitar entre los estados TEM y TME⁽³⁷⁾. Esta reversible y meta-estable plasticidad epitelio-mesenquimal de las CMC de mama se basa en el actual modelo

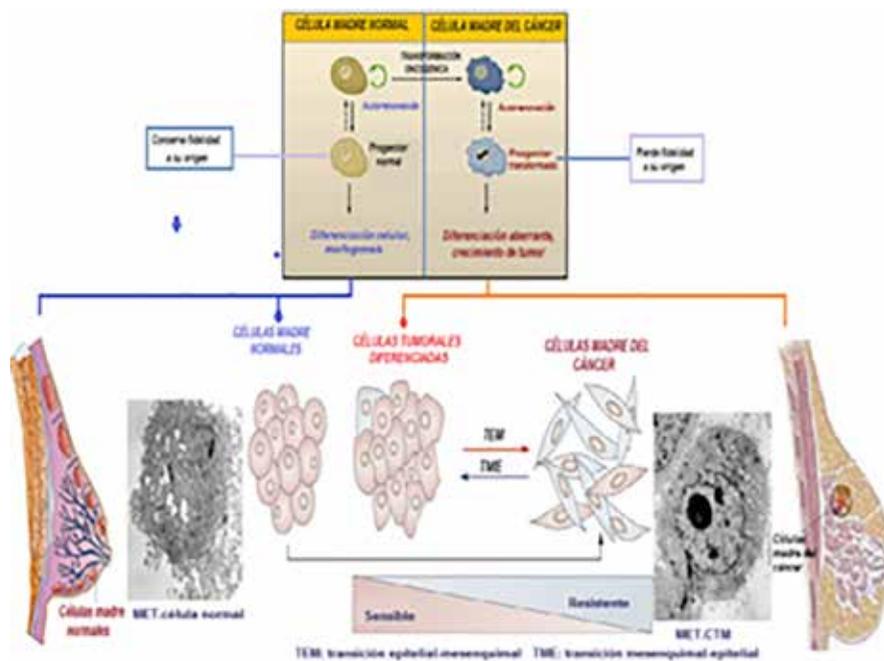


Figura 1. Posible origen y participación de las células madre del cáncer en el cáncer mamario. MET: microscopía electrónica de transmisión. CTM: célula de tumor mamario.

de metástasis del cáncer, postulando que el fenotipo TEM impulsa la diseminación de células tumorales, mientras que el subsecuente fenotipo TME acciona la colonización metastásica⁽³⁸⁾. En tanto que cuando ya se ha instaurado el tumor, los factores secretados por el tumor (ejemplo TGF- β) inducen a las células madre mesenquimales locales a diferenciarse en miofibroblastos asociados al cáncer⁽³⁹⁾, este evento es evidenciado *in vitro* por la incrementada expresión de actina- α del músculo liso (α -SMA en inglés).

Esta teoría de las células madre del cáncer fue establecida originalmente para neoplasias hematopoyéticas⁽⁴⁰⁾, pero debido al rápido desarrollo en técnicas biomoleculares, varios marcadores de la superficie celular del cáncer mamario asociados al linaje de CMC han sido descubiertos, tal como la ALDH1 asociada a subtipos biológicamente agresivos⁽⁴¹⁾, presencia

de CD44 combinado con ausencia de CD24 que es tomada como de consenso⁽⁴²⁾.

Sin embargo, la expresión de marcadores de las poblaciones de CMC varía entre diferentes subtipos de cáncer mamario y con diferentes características clínico-patológicas, así, cada población de CMC puede tener distinta importancia clínica en diferentes fenotipos de cáncer mamario⁽⁴³⁾.

Es importante precisar que las CMC poseen la capacidad de auto-renovación y división asimétrica —producen una célula madre y otra progenitora del tumor— generando linajes heterogéneos de células cancerosas, que pueden jugar un papel importante en la iniciación, mantenimiento y diseminación del cáncer⁽⁴⁴⁾.

La existencia de CMC o “células iniciadoras del tumor”, no implica que estas células derivan necesariamente de las células madre de tejidos

normales, por lo que su definición se basa en características funcionales de estas células: (a) auto-renovación medida por la capacidad de formar tumores en ratones inmuno-deficientes, (b) capacidad de diferenciarse en células que no se auto-renuevan y constituyen la mayor parte del tumor. La prueba formal de que un tumor sigue el paradigma de CMC, se basa en la capacidad de aislar de forma prospectiva poblaciones de células con estas propiedades, así como otras sin estas propiedades ⁽⁴⁵⁾.

Las células madre pueden presentar varios destinos: división (auto-renovación), diferenciación, inactividad o muerte ⁽⁴⁶⁾. Mediante su capacidad de auto-renovación las células iniciadoras del tumor son segregadas de forma simétrica o asimétrica, estableciendo el destino de las células hijas, que pueden ser funcionalmente definidas mediante trasplante secundario. La heterogeneidad celular se mide usando la expresión diferencial de proteínas marcadoras de diferenciación (CD44, CD24, EpCam, CD34, CD38) y se genera en modelos de xenoinjerto ⁽⁴⁷⁾.

El desarrollo de estos ensayos de xenotrasplante *in vivo* ha facilitado el aislamiento de células madre y células progenitoras de mama de ratón y humano sobre la base de varios marcadores de la superficie celular, dentro de ellos, CD44+/CD24- y aldehído deshidrogenasa+, habiéndose demostrado que 200 CMC con fenotipo CD44+/CD24- son capaces de iniciar tumores ⁽⁴⁸⁾.

Los modelos en ratón de la tumorigénesis mamaria se han utilizado ampliamente para investigar los mecanismos genéticos que conducen a esta ⁽⁴⁹⁾. La delimitación de los tipos de células en el tejido mamario que están predispuestos a la tumorigénesis requiere una comprensión detallada de la jerarquía celular. Así, en las células madre de la glándula mamaria del ratón normal se ha identificado el fenotipo CD29 *high*/ CD49f *high*/CD24 *mod* /+ que puede regenerar una glándula mamaria funcional

completa ⁽⁵⁰⁾. Mientras que se describe un método alternativo *in vivo*, para cuantificar la actividad de las células madre de mama humano, basado en el trasplante de células incrustadas en geles de colágeno en la cápsula renal de ratones, suplementados con estrógeno y progesterona ⁽⁵¹⁾.

Marcadores moleculares de las células madre del cáncer

En humanos, el primer tumor sólido a partir del cual se identificaron y aislaron CMC fue el cáncer de mama, en el cual se describieron una población de células con inmunofenotipo molecular CD44 + / CD24- y falta de expresión de CD2, CD3, CD10, CD16, CD18, CD31, CD64, y CD140b; este fenotipo CD44+/CD24- es consistente con las células madre. Doscientos de estas células fueron capaces de formar tumores después de xenotrasplante en ratones NOD / SCID, mientras que decenas de miles de otras células no reprodujeron el tumor; los tumores así generados recapitulaban la heterogeneidad fenotípica del tumor parental, que contiene una minoría de CD44+ / CD24- ⁽⁴⁸⁾, constituyéndose en el primer reporte que el cáncer de mama puede originarse a partir de células madre del cáncer ⁽⁵²⁾. En otro estudio de subpoblaciones de células con propiedades de células madre, se propone el uso del fenotipo CD44 alta / CD24 baja en combinación con Ep-CAM/CD49f como biomarcadores ⁽⁵³⁾.

Del mismo modo, en el subtipo cáncer mamario triple negativo, se acepta que las células con fenotipo CD44+/CD24- juegan un rol importante en el ambiente clínico y que el desarrollo de blancos terapéuticos dirigidos contra ellas, pueden llevar a la reducción de su agresividad ⁽⁵⁴⁾, fenotipo que puede ser evidenciado en cultivos celulares (Figura 2) o en cortes histológicos (Figura 3). Este fenotipo, se encuentra en células que generalmente están incrementadas en subtipos indiferenciados, como: baja-claudina (*claudin-low*), parecido al

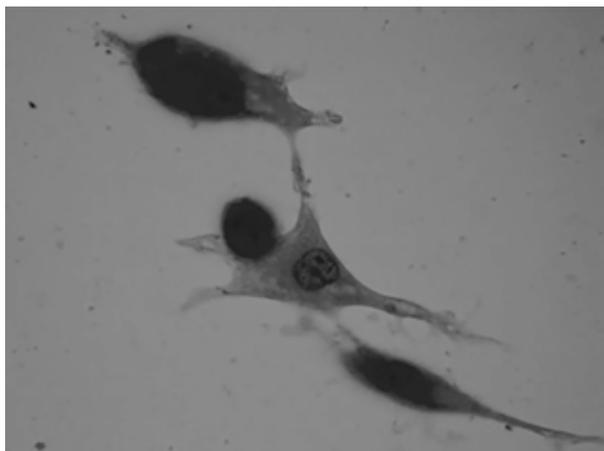


Figura 2. Células madre del cáncer mamario CD44+/CD24-. Inmunocitoquímica de cultivo celular. HRP. 40X.

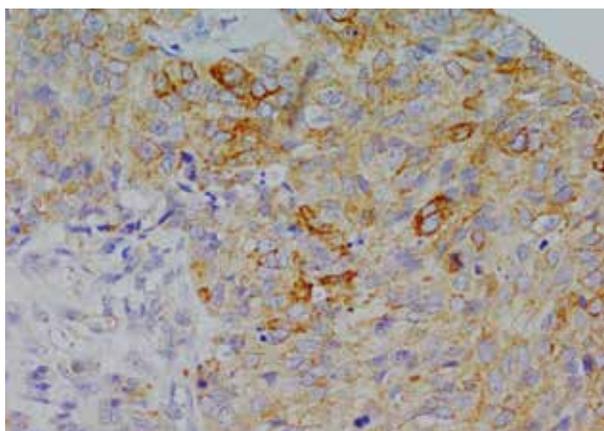


Figura 3. Inmunohistoquímica. Células CD44+ en TNBC con marcación en citoplasma y membrana celular. (Creative Commons Attribution License) (69).

basal (*basal-like*), sobreexpresión de HER2 (1), que tienen capacidad para la transición epitelio-mesénquimal, y estaría relacionado con metástasis (55).

Por otro lado, la molécula denominada CD133 (Prominin-1) es considerada otro biomarcador putativo, y las células que la expresan tienen una alta capacidad iniciadora del tumor, sea *in vivo* (56) como *in vitro* (57), permitiendo identificar CMC en CMTN *in situ* como en células tumorales circulantes (58,59).

Así mismo, la aldehído dehidrogenasa 1 (ALDH1) que es una enzima responsable de la oxidación de aldehídos endógenos y exógenos en sus correspondientes ácidos carboxílicos (60), a su vez, juega un rol importante en la detoxificación y autoprotección, al parecer, influye en la resistencia a la quimioterapia (61), en la regulación de la expansión y diferenciación de las CMC (62), considerándose como un promisorio biomarcador de dichas células. Sin embargo, tiene una alta expresión correlacionada a pobre pronóstico (63) y cerca del 70 % de células tumorales del cáncer de mama expresa ALDH1 (64), lo que evidenciaría cierta falta de especificidad.

También se ha estudiado otro marcador, el ABCG2 (*ATP-binding cassette subfamily G member 2*) que cataliza un transporte activo dependiente de ATP de compuestos químicamente no relacionados, incluyendo fármacos contra el cáncer (65), está involucrado en la resistencia innata o adquirida de los tumores a fármacos antineoplásicos. Puede ser considerado un adecuado marcador del cáncer de mama en particular para el fenotipo CMTN, en base a observaciones que emplean modelos celulares (66).

Otra molécula que viene siendo estudiada con mucha prospección es Musashi-1 (MSH1), la cual es una proteína unida al RNA que está involucrada a la regulación del ciclo celular, a la proliferación y apoptosis, y es un indicador de pronóstico negativo de sobrevivencia en pacientes con cáncer mamario e indicador de células tumorales con características de CMC (67); también se advierte que esta proteína es importante en sostener el estado de células madre de las CMC pues contribuye a mantener

un bajo nivel del proteosoma 26S, en tanto que la hipometilación de Musashi-1, CD44 y CD133 llevan a la expresión de estos genes que están relacionados con las CMC y que correlaciona con el fenotipo CMTN⁽⁶⁸⁾.

Un marcador igualmente promisorio, es la molécula de adhesión del leucocito activado (*ALCAM* en inglés) o CD166, que está asociada con la iniciación del tumor, formación de colonias, expansión, y correlaciona con el pronóstico de supervivencia en algunos tipos de cáncer⁽⁶⁹⁾, dentro de ellos en el cáncer mamario, en el que una baja expresión contribuye a un fenotipo más agresivo⁽⁷⁰⁾, sin embargo, no encontramos muchos estudios en CMTN.

Por lo expuesto, el uso de biomarcadores de células madre del cáncer en el cáncer mamario y específicamente en el cáncer mamario triple negativo, sin duda que será de extrema utilidad clínica. Sin embargo, actualmente se están realizando estudios más extensos para la aplicación rutinaria, por lo que el único marcador altamente pronóstico para células madre en CMTN de consenso, es la molécula CD44+, los otros marcadores de CMC al parecer, hasta hoy no han mostrado mucha relevancia para la supervivencia de los pacientes, asimismo, estudios inmunohistoquímicos para CMC aún no son suficientes para confirmar el rol de ellos en la carcinogénesis, porque probablemente los marcadores específicos aún no están plenamente definidos⁽⁷¹⁾.

Perspectivas de terapia anti células madre del cáncer

Las células madres del cáncer han demostrado ser más resistentes a tratamientos convencionales utilizados en oncología, como la quimioterapia o la radioterapia; por tanto, suponen un candidato claro para explicar la generación de recidivas. La caracterización molecular de estas células se ha convertido en uno de los campos más activos en la investigación oncológica, porque

los tratamientos dirigidos contra estas células podrían dar lugar a una eliminación completa del tumor⁽⁷²⁾.

Sistemas de liberación basadas en nano-transportadores (“*nanocarrier*”) que tienen como blanco estas células representan una nueva era del tratamiento, donde se toma como blanco a las CMC pudiendo ofrecer superiores resultados en una terapia eficiente del cáncer⁽⁷³⁾. Por otro lado, las CMC son relativamente resistentes a la inhibición de PARP proceso mediado por RAD51 que se convierte en un buen blanco terapéutico⁽⁷³⁾.

Finalmente, se están realizando ensayos de nuevas drogas que tienen como blanco a las CMC, mientras que otros estudios *in vitro* han demostrado que la combinación de agentes anti-CMC con agentes quimioterápicos convencionales provee muchos más beneficios a los pacientes. Sin duda que en este campo de la terapia del cáncer mamario triple negativo, aquella dirigida a blancos específicos que involucran a las células madre del cáncer brinda una alentadora perspectiva, que hasta hoy no tiene una terapia exitosa.

Concluimos en: la heterogeneidad intratumoral en el CMTN en la que las células madre del cáncer juegan un rol importante, es de notable significancia al establecer un valor pronóstico. Es de importancia vital establecer qué marcadores de CMC correlacionan con la evolución de este tipo de cáncer mamario. El fenotipo celular CD44+/CD24- es el que mayor consenso tiene como marcador de células madre del cáncer, seguidos de ALDH1 y CD133, sin embargo, emergen otros marcadores con buenas perspectivas de constituirse en marcadores pronósticos como son: ABCG2, Musashi-1 y CD166. Finalmente, la asociación de quimioterápicos convencionales con agentes anti-CMC, al juzgar por las publicaciones existentes, ya es una nueva alternativa terapéutica del cáncer mamario.

AGRADECIMIENTO

Trabajo financiado por INNOVATE Perú mediante convenio 378-PNICP-PIBA-2014.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

- Shima H, Yamada A, Ishikawa T, Endo I. Are breast cancer stem cells the key to resolving clinical issues in breast cancer therapy? *Gland Surg.* 2017;6(1):82-88.
- Zaharia M, Gómez H. Cáncer de mama triple negativo: una enfermedad de difícil diagnóstico y tratamiento. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2013;30(4):649-656.
- Tang Y, Wang Y, Kiani MF, Wang B. Classification, treatment strategy, and associated drug resistance in breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2016;16:335-343.
- Reddy GM, Suresh PK, Pai RR. Clinic pathological features of triple negative breast carcinoma. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(1):EC05-EC08.
- Brenton JD, Carey LA, Ahmed AA, Caldas C. Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: Ready for clinical application? *J Clin Oncol.* 2005;23:7350-7360.
- Akasbi Y, Bennis S, Abbass F, Znati K, Joutei KA, Amarti A, et al. Clinic pathological, therapeutic and prognostic features of the triple-negative tumors in moroccan breast cancer patients (experience of Hassan II university hospital in Fezdoi). *BMC Res Notes.* 2011;4:500. doi: 10.1186/1756-0500-4-500.
- Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual reports to the nation on the status of cancer. 1975-2011. Featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(6):djv048.
- López M, Pesci A, García I, Guidi V, Fernandes A, Blanch R. Factores de riesgo y protectores asociados al cáncer de mama. *Rev Venez Oncol.* 2017;29(2):102-111.
- American Cancer Society. *Breast Cancer Facts & Figures 2015-2016.* Atlanta: American Cancer Society, Inc. Disponible en: URL: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/breast-cancer-facts-figures.html>
- Díaz Plasencia JA, Hernández Morón PM, Burga Vega AM. Registro Hospitalario de Cáncer Informe 2010-2011. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza". Disponible en: URL: <http://www.irenorte.gob.pe/pdf/epidemiologia/informe-2010-2011.pdf>
- Alarcon-Rozas AE, Cueva MR, Galarreta J, Torres J, Gonzales E, Ramirez J. Features of recurrence of triple negative (TN), non-metastatic breast cancer (NMBC) patients: A single institution study. *J Clin Oncol.* 2011;29(Suppl 27): abstract 180).
- Pinto-Larea I, Pinto-Tipismaña I. Perfil epidemiológico, clínico y anatomopatológico del cáncer de mama en el hospital nacional Almazor Aguinaga Asenjo enero-diciembre 2011. *Rev. Cuerpo Méd. HNAAA.* 2013;6:8-13.
- Mendoza-del Solar G, Cervantes-Pacheco F. Cáncer de mama triple negativo. *Rev Soc Peru Med Interna.* 2014;27:75-78.
- Diecei MV, Orvieto E, Dominici M, Conte P, Guarneri V. Rare breast cancer subtypes: Histological, molecular and clinical peculiarities. *Oncologist.* 2014;19:805-813.
- Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1856(1):73-85.
- Sattar HA. En: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editores. *Female Genital System and Breast.* Robbins Basic Pathology. 10ª edición. Filadelfia: Elsevier; 2017.p.681-714.
- Anderson WF, Rosenberg PS, Perou CM, Sherman ME. How many etiological subtypes of breast cancer: Two, three, four, or more? *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(8):pii:dju165.
- Jang MH, Kim HJ, Kim EJ, Chung YR, Park SY. Expression of epithelial-mesenchymal transition-related markers in triple-negative breast cancer: ZEB1 as a potential biomarker for poor clinical outcome. *Hum Pathol.* 2015;46(9):1267-1274.
- Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemically testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer (unabridged version). *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(7):e48-72.

20. Pierobon M, Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(1):307-314.
21. Mirzania M. Approach to the triple negative breast cancer in new drugs area. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2016;10(2):115-119.
22. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest.* 2011;121(7):2750-2767.
23. Prat A, Parker JS, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz JL, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010;12(5):R68.
24. Gradishar WJ. Evolving strategies for management of early-stage and metastatic triple-negative breast cancer. Disponible en: URL: <https://cme.dannemiller.com/articles/activity?id=502&f=1>.
25. Dykstra JA, Facile T, Patrick RJ, Francis KR, Milanovich S, Weimer JM, et al. Concise Review: Fat and furious: Harnessing the full potential of adipose-derived stromal vascular fraction. *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(4):1096-1108.
26. Tsai Ch-Chd, Hung S-Ch. Functional roles of pluripotency transcription factors in mesenchymal stem cells. *Cell Cycle.* 2012;11(20):3711-3712.
27. Marte B. Tumour heterogeneity. *Nature.* 2013;501(747):327a.
28. Leis O, Eguiara A, Lopez-Arribillaga E, Alberdi MJ, Hernandez-Garcia S, Elorriaga K, et al. Sox2 expression in breast tumours and activation in breast cancer stem cells. *Oncogene.* 2012;31:1354-1365.
29. Cariati M, Purushotham AD. Stem cells and breast cancer. *Histopathology.* 2008;52(1):99-107.
30. Dragu DL, Necula LG, Bleotu C, Diaconu CC, Chivu-Economescu M. Therapies targeting cancer stem cells: Current trends and future challenges. *World J Stem Cells.* 2015;26;7(9):1185-2001.
31. Islam F, Qiao B, Smith RA, Gopalan V, Lam AK. Cancer stem cell: Fundamental experimental pathological concepts and updates. *Exp Mol Pathol.* 2015;98(2):184-191.
32. Clarke MF. A self-renewal assay for cancer stem cells. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2005;56(Suppl. 1):S64-68.
33. Wu KJ, Yang MH. Epithelial-mesenchymal transition and cancer stemness: The Twist1-Bmi1 connection. *Biosci Rep.* 2011;31:449-455.
34. Yin X, Zhang B-H, Zheng S-S, Gao D-M, Qiu S-J, Wu W-Z, et al. Co-expression of gene Oct4 and Nanog initiates stem cell characteristics in hepatocellular carcinoma and promotes epithelial-mesenchymal transition through activation of Stat3/Snail signaling. *J Hematol Oncol.* 2015;8:23. doi: 10.1186/s13045-015-0119-3.
35. Liu S, Cong Y, Wang D, Sun Y, Deng L, Liu Y, et al. Breast cancer stem cells transition between epithelial and mesenchymal states reflective of their normal counterparts. *Stem Cell Reports.* 2014;2(1):78-91.
36. Brabletz T. To differentiate or not-routes towards metastasis. *Nat Rev Cancer.* 2012; 12(6):425-436.
37. Ilmer M, Vykoukal J, Boiles AR, Coleman M, Alt E. Two sides of the same coin: Stem cells in cancer and regenerative medicine. *FASEB J.* 2014;28:2748-2761.
38. Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Caceres-Cortes J, et al. A cell initiating human acute myeloid leukemia after transplantation into SCID mice. *Nature.* 1994;367:645-648.
39. Tanei T, Morimoto K, Shimazu K, Kim SJ, Tanji Y, Taguchi T, et al. Association of breast cancer stem cells identified by aldehyde dehydrogenase 1 expression with resistance to sequential paclitaxel and epirubicin-based chemotherapy for breast cancers. *Clin Cancer Res.* 2009;15(12): 4234-4241.
40. Nakshatri H, Srour EF, Badve S. Breast cancer stem cells and intrinsic subtypes: Controversies rage on. *Current Stem Cell Res Ther.* 2009;(1):50-60.
41. Tsang JY, Huang Y-H, Luo MH, Ni Y-B, Chan S-K, Lui PCW, et al. Cancer stem cell markers are associated with adverse biomarker profiles and molecular subtypes of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136(2):407-417.
42. Velasco-Velázquez MA, Popov VM, Lisanti MP, Pestell RG. The role of breast cancer stem cells in metastasis and therapeutic implications. *Am J Pathol.* 2011;179(1):2-11.
43. Kreso A, Dick JE. Evolution of the cancer stem cell. *Cell Stem Cell.* 2014;14:275-291.
44. Dick JE. Stem cell concepts renew cancer research. *Blood.* 2008;112:4793-4807.
45. Biddle A, Gammon L, Liang X, Costea DE, Mackenzie IC. Phenotypic plasticity determines cancer stem cell therapeutic resistance in oral squamous cell carcinoma. *EBioMedicine.* 2016;4:138-145.

46. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:3983-3988.
47. Humphreys RC, Hennighausen L. Signal transducer and activator of transcription 5a influences mammary epithelial cell survival and tumorigenesis. *Cell Growth Differ*. 1999;10:685-694.
48. Shackleton M, Vaillant F, Simpson KJ, Stingl J, Smyt GK, Asselin-Labat M-L, et al. Generation of a functional mammary gland from a single stem cell. *Nature*. 2006;439:84-88.
49. Eirew P, Stingl J, Raouf A, Turashvili G, Aparicio S, Emmerman JT, et al. A method for quantifying normal human mammary epithelial stem cells with *in vivo* regenerative ability. *Nat Med*. 2008;14:1384-1389.
50. Geng S-Q, Alexandrou AT, Li JJ. Breast cancer stem cells: Multiple capacities in tumor metastasis. *Cancer Lett*. 2014;349(1):1-7.
51. Ghebeh H, Sleiman GM, Manogaran PS, Al-Mazrou A, Barhoush E, Al-Mohanna FH, et al. Profiling of normal and malignant breast tissue show CD44^{high}/CD24^{low} phenotype as a predominant stem/progenitor marker when used in combination with Ep-CAM/CD49f markers. *BMC Cancer*. 2013;13:289.
52. Idowu MO, Kmiecik M, Dumur C, Burton RS, Grimes MM, Powers CN, et al. CD44 (+)/CD24 (-/low) cancer stem/progenitor cells are more abundant in triple-negative invasive breast carcinoma phenotype and are associated with poor outcome. *Hum Pathol*. 2012;43(3):364-373.
53. Da Cruz Paula A, Leitão C, Marques O, Rosa AM, Santos AH, Rêma A, et al. Molecular characterization of CD44+/CD24-/Ck+/CD45- cells in benign and malignant breast lesions. *Virchows Arch*. 2017;470(3):311-322.
54. Brugnoli F, Grassilli S, Piazzini M, Palomba M, Nika E, Bavelloni A, et al. In triple negative breast tumor cells, PLC-β2 promotes the conversion of CD133^{high} to CD133^{low} phenotype and reduces the CD133-related invasiveness. *Mol Cancer*. 2013;12:165.
55. Zhao P, Y Lu, X Jiang, X Li. Clinic pathological significance and prognostic value of CD133 expression in triple-negative breast carcinoma. *Cancer Science*. 2011;102(5):1107-1111.
56. Nadal R, Ortega FG, Salido M, Lorente JA, Rodríguez-Rivera M, Delgado-Rodríguez M, et al. CD133 expression in circulating tumor cells from breast cancer patients: Potential role in resistance to chemotherapy. *Int J Cancer*. 2013;133(10):2398-2407.
57. Bock C, Rack B, Huober J, Andergassen U, Jeschke U, Doisneau-Sixou S. Distinct expression of cytokeratin, N-cadherin and CD133 in circulating tumor cells of metastatic breast cancer patients. *Future Oncol*. 2014;10(10):1751-1765.
58. Vasiliou V, Nebert DW. Analysis and update of the human aldehyde dehydrogenase (ALDH) gene family. *Hum Genomics*. 2005;2:138-143.
59. Honoki K, Fujii H, Kubo A, Kido A, Mori T, Tanaka Y, et al. Possible involvement of stem-like populations with elevated ALDH1 in sarcomas for chemotherapeutic drug resistance. *Oncol Rep*. 2010;24:501-505.
60. Ma I, Allan AL. The role of human aldehyde dehydrogenase in normal and cancer stem cells. *Stem Cell Rev*. 2011;2:292-306.
61. Yang F, Cao L, Sun Z, Jin J, Fang H, Zhang W, et al. Evaluation of breast cancer stem cells and intratumor stemness heterogeneity in triple-negative breast cancer as prognostic factors. *Int J Biol Sci*. 2016;12(12):1568-1577.
62. Fehm T, Hoffmann O, Aktas B, Becker S, Sotomayor EF, Wallwiener D, et al. Detection and characterization of circulating tumor cells in blood of primary breast cancer patients by RT-PCR and comparison to status of bone marrow disseminated cells. *Breast Cancer Res*. 2009;11(4):R59.
63. Glavinas H, Krajcsi P, Cserepes J, Sarkadi B. The role of ABC transporters in drug resistance, metabolism and toxicity. *Curr Drug Deliv*. 2004;1(1):27-42.
64. Britton KM, Eyre R, Harvey IJ, Stemke-Hale K, Browell D, Lennard TW, et al. Breast cancer, side population cells and ABCG2 expression. *Cancer Lett*. 2012;323(1):97-105.
65. Wang X-Y, Penalva LOF, Yuan, Linnoila HR, Lu J, Okano H, Glazer R, et al. Musashi1 regulates breast tumor cell proliferation and is a prognostic indicator of poor survival. *Mol Cancer*. 2010;9:221.
66. Kagara N, Huynh KT, Kuo Ch, Okano H, Sim MS, Elashoff D, et al. Epigenetic regulation of cancer stem cell genes in triple-negative breast cancer. *Am J Pathol*. 2012;181:257-267.
67. Vaiopoulos AG, Kostakis ID, Koutsilieris M, Papavassiliou AG. Colorectal cancer stem cells. *Stem Cells*. 2012;30(3):363-371.
68. Tan F, Mosunjac M, Adams AL, Adade B, Taye O, Hu Y, et al. Enhanced down-regulation of ALCAM/CD166 in African-American Breast Cancer. *BMC*

- Cancer. 2014;14:715.
69. Collina F, Di Bonito M, Li Bergolis V, Michelino De Laurentiis M, Vitagliano C, et al. Prognostic value of cancer stem cells markers in triple-negative breast cancer. *BioMed Research International*. Disponible en: URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/158682>.
 70. Malhi S, Gu X. Nanocarrier-mediated drugs targeting cancer stem cells: An emerging delivery approach. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2015;12(7):1177-1201.
 71. Vinogradov S, Wei X. Cancer stem cells and drug resistance: The potential of nanomedicine. *Nanomedicine (Lond)*. 2012;7(4):597-615.
 72. Liu Y, Burness ML, Martin-Trevino R, Guy J, Bai S, Harouaka R, et al. RAD51 mediates resistance of cancer stem cells to PARP inhibition in triple-negative breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;15;23(2):514-522.
 73. Burnett JP, Lim G, Li Y, Shah RB, Lim R, Paholak HJ, et al. Sulforaphane enhances the anticancer activity of taxanes against triple negative breast cancer by killing cancer stem cells. *Cancer Lett*. 2017;394:52-64.

PRINCIPALES EVENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES

1. Gastrointestinal Cancers Symposium. Del 18 de enero al 20 de enero 2018. California. Más información: www.gicasym.org
2. Genitourinary Cancers Symposium. Del 01 de febrero al 03 febrero 2018. San Francisco. Más información: www.gucasym.org
3. ESMO Sarcoma & GIST Symposium. Del 05 de febrero al 07 de febrero 2018. Milán, Italia. Mayor información: symposia@esmo.org
4. Multidisciplinary Head and Neck Cancers Symposium. Del 15 de febrero al 17 de febrero 2018. Arizona. Mayor información: <http://headandnecksymposium.org/2018-Head-and-Neck-Symposium/Home/>
5. XXIX Congreso Latinoamericano de Oncología Pediátrica (SLAOP). Del 15 de marzo al 17 de marzo 2018. Sao Paulo, Brasil. Mayor información: <http://www.slaop.org/>
6. Conferencia EBCC 2018. Del 21 de marzo al 23 de marzo 2018. Barcelona. Más información: www.ecco-org.eu/EBCC
7. AACR American Association for Cancer Research. Annual Meeting. Del 14 de abril al 18 de abril 2018. McCormick Place, Illinois. Mayor información: <http://www.aacr.org/Meetings/Pages/MeetingDetail.aspx?EventItemID=136#.WYSu4RU1-Uk>
8. ASCO. Del 01 de junio al 05 de junio 2018. Chicago. Mayor información: <https://www.asco.org/2018-asco-annual-meeting>.