



Revista Venezolana de

Oncología

Organo Divulgativo Oficial de la
Sociedad Venezolana de Oncología

Depósito legal: pp 19892DF538

Depósito legal: ppi 201402DC4448

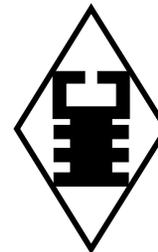
ISSN:0798-0582

ISSN:E 2343-6239

Vol. 31, No. 3

Julio - Setiembre 2019

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



SUMARIO

EDITORIAL

Los cincuenta años de Internet. Ingrid Nass de Ledo 155

ARTÍCULOS ORIGINALES

Adenocarcinoma de colon metastásico. Experiencia de nuestro centro.
Guillermo Borgia H, Bárbara Martínez A, José Maldonado R. 156

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Factores clínico epidemiológicos y quirúrgicos de los tumores parafaríngeos. Análisis de datos de nuestra Institución. Carlos Velandia, Raúl León, José Francisco Mata, Rafael Delgado Morales, Carlos Coello, Gabriel Pérez, Jorge Figueira. 165

Características clínico patológicas del cáncer de mama triple negativo. Revisión de cinco años. María J. Tapia, Adriana Pesci Feltri, Marco López Tovar, Isabel García Fleury, Vincent Guida, Andreina Fernandes, Ricardo Blanch. 175

CASOS CLÍNICOS

Radioterapia en el tratamiento del quiste aneurismático óseo. Reporte de 2 casos revisión de la literatura. Carlos Hernández, Nelson Urdaneta, Rosario Reyes, Fabio De Lima, Rafael Rojas, Francis Ruiz, Alirio Mijares B. 184

Tumor de células de la granulosa ovárico juvenil a propósito de un caso. Rubi Quero, Manuel Camacho, Yubisay Mundarain 193

Sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo de la próstata. Reporte de caso. Eusebio Contreras-Borrego, William Pertuz-Genes, Carlos Ballestas-Almario, César Redondo-Bermúdez 199

COMUNICACIONES BREVES

Segunda neoplasia primaria. A propósito de un caso. Guillermo Briceño, Cargina Romero, Yazmin Millán, María Cecilia Gómez, Augusto Pereira, Carolina Sugar, Nieves Almonte 203

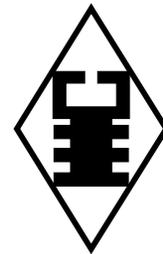
DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA

Cirugía en estadio IV cáncer de mama. Álvaro Gómez Rodríguez 207

NOTICIAS

Principales Eventos Nacionales e Internacionales 214

Instrucciones generales para los autores V



SUMMARY

EDITORIAL

The fifty years of the Internet. Ingrid Nass de Ledo 155

ORIGINAL ARTICLES

Metastatic colon adenocarcinoma. Experience in our center. Guillermo Borga H, Barbara Martinez A, Jose Maldonado R. 156

REVIEW ARTICLES

Epidemiological and surgical clinical factors of parapharyngeal tumors. Analysis of data from our institution . Carlos Velandia, Raul Leon, Jose Francisco Mata, Rafael Delgado Morales, Carlos Coello, Gabriel Perez, Jorge Figueira 165

Clinical pathological features of negative triple breast cancer: Five-year review. Maria J. Tapia, Adriana Pesci Feltri, Marco Lopez Tovar, Isabel Garcia Fleury, Vincent Guida, Andreina Fernandes, Ricardo Blanch 175

CLINICAL CASES

Radiotherapy in the treatment of aneurysmal bone cyst: Report of 2 cases review of the literature . Carlos Hernandez, Nelson Urdaneta, Rosario Reyes, Fabio De Lima, Rafael Rojas, Francis Ruiz, Alirio Mijares B. 184

Juvenile ovarian granulosa cell tumor apropos of a case. Rubi Quero, Manuel Camacho, Yubisay Mundarain. 193

Prostate primitive neuroectodermal tumor/Ewing sarcoma. Case report. Eusebio Contreras-Borrego, William Pertuz-Genes, Carlos Ballestas-Almario, Cesar Redondo-Bermudez 199

BRIEF COMUNICATIONS

Second primary neoplasm: A propos of a case. Guillermo Briceño, Cargina Romero, Yazmin Millan, Maria Cecilia Gomez, Augusto Pereira, Carolina Sugar, Nieves Almonte 203

INTEREST IN ONCOLOGY

Surgery in breast cancer stage IV. Alvaro Gomez Rodriguez 207

NEWS

Principal National e International Events 214

General instruction for authors. V

Revista Venezolana de Oncología



VOL. 31

JULIO - SEPTIEMBRE 2019

Nº 3

EDITORIA:

Dra. Ingrid Nass de Ledo.

COMITÉ EDITORIAL:

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

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

EDICIÓN Y PUBLICIDAD:

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

SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA

JUNTA DIRECTIVA. 2018 – 2020

PRESIDENTE:

Dra. María Teresa Coutinho De Sousa

VICEPRESIDENTE:

Dra. Aisa Manzo Porras

SECRETARIA:

Dra. Doris Barboza Dávila

DIRECTOR DE PUBLICACIONES:

Dr. Alejandro Cordero González

DIRECTOR DE FINANZAS:

Dr. Alirio Mijares Briñez

DIRECTORA DE EDUCACIÓN:

Dra. Cristina García Sebastián

DIRECTOR DE RELACIONES INSTITUCIONALES:

Dr. Augusto Pereira González

DISTRIBUCIÓN:

Sociedad Venezolana de Oncología

DEPÓSITO LEGAL:

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

ISSN:

0798-0582
E2343-6239

ÍNDICES:

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



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

DIRECCIÓN:

Torre del Colegio, piso 2, Of. c- 2, Av. José María Vargas, Santa Fe Norte, Caracas 1080, Venezuela. Tel.: (212) 979-8635 – Fax: (212) 976-4941. E-mail: svotrabajoslibres@gmail.com. svoncologia@gmail.com. Sitio Web: <http://www.oncologia.org.ve>

ESTRUCTURA DE LA REVISTA VENEZOLANA DE ONCOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La Revista Venezolana de Oncología se distribuye en forma gratuita a los miembros de la Sociedad Venezolana de Oncología. 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. 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 y llenar la hoja de cesión de derechos de autor que está en nuestra página Web. Se les solicita a los autores sus identificadores (ID) de Redalyc y/o de ORCID. (Research Gate, Google Scholar).

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), 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 (diciembre 2018).

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 digitalmente, 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

LOS CINCUENTA AÑOS DE INTERNET

INGRID NASS DE LEDO

EDITORA

Los inicios de Internet se remontan al año 1960, cuando en los EE.UU se crea la *Advanced Researchs Projects Agency (ARPA)*. En 1962, el *ARPA* creó un programa de investigación computacional bajo la dirección de John Licklider, un científico del (*Massachusetts Institute of Technology MIT*). Luego Tim Berners-Leees un científico británico, el padre de la *World Wide Web*, establece la primera comunicación entre un cliente y un servidor usando el protocolo HTTP en noviembre de 1989. En octubre de 1994 fundó el Consorcio de la *World Wide Web (W3C)* para supervisar y estandarizar el desarrollo de las tecnologías sobre las que se fundamenta la Web y que permiten el funcionamiento de Internet. Berners-Lee desarrolló las ideas fundamentales que estructuran la Web, creando lo que por sus siglas en inglés se denomina lenguaje HTML (*HyperText Markup Language*) o lenguaje de etiquetas de hipertexto, el protocolo HTTP (*HyperText Transfer Protocol*) y el sistema de localización de objetos en la Web: URL. Luego Konrad Zuse un ingeniero alemán termina la primera computadora controlada por programas que funcionaban, la Z3 en 1941. Desde esas fechas hasta hoy se ha convertido en una herramienta casi imprescindible en nuestras vidas.

Como Sociedad nos orgullecemos de ser una de las primeras en tener una página Web, gracias a un visionario que fue el Dr. Dakfo Woo K ^(†) su fundador en el año de 1997, desde ese entonces se ha mantenido activa actualizada y en su contenido está nuestra publicación periódica con acceso libre.

En estos primeros cincuenta años de Internet y en vista de la difusión masiva y global de la información debemos como Sociedad mantener un alto contenido científico para que podamos ser referencia entre los especialistas y personal en formación; también de guía e información a nuestros pacientes realizados en un idioma sencillo y claro.

Amigo lector, Internet es una herramienta imprescindible hoy en día, utilizarla con provecho y seriedad depende del usuario, no todo lo que está en ella es cierto, hay que saber distinguir entre lo valioso y científico y lo especulativo y comercial.

Nuestra responsabilidad como ente de salud y Sociedad es mantener el estándar alto y servir de orientación e información a nuestros Miembros y a la comunidad oncológica en general.

ADENOCARCINOMA DE COLON METASTÁSICO. EXPERIENCIA DE NUESTRO CENTRO

GUILLERMO BORGA H, BÁRBARA MARTÍNEZ A, JOSÉ MALDONADO R.

INSTITUTO ONCOLÓGICO "DR. LUIS RAZETTI", UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

RESUMEN

El cáncer colorrectal es la tercera causa más común de cáncer y la tercera causa de mortalidad por cáncer en países occidentales. El principal parámetro para predecir la probabilidad de supervivencia o recaída es la estadificación al momento del diagnóstico. **OBJETIVO:** Determinar el comportamiento en términos de intervalo libre de progresión y sobrevida global de los pacientes con adenocarcinoma de colon metastásico, según la primera línea de tratamiento de quimioterapia y el uso de anticuerpos monoclonales según el estatus mutaciones de los genes KRAS y NRAS. **MÉTODO:** Se realiza un estudio retrospectivo de cohorte analítico unicéntrico para este fin. **RESULTADOS:** No hubo diferencias estadísticamente significativas del uso de la combinación con fluoropirimidinas + oxaliplatino vs., fluoropirimidinas + irinotecán en primera línea de tratamiento, en términos de intervalo libre de progresión. Pareciera haber beneficios en términos de sobrevida global del uso de cetuximab sobre bevacizumab en pacientes con genes KRAS y NRAS WT; sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas. **DISCUSIÓN:** Al igual que lo encontrado en la literatura, no existe diferencias en términos de intervalo libre de progresión en la elección de la primera línea de tratamiento. El uso de cetuximab parece superar en términos de ILP y SG al uso de bevacizumab, en adenocarcinoma de colon metastásico KRAS / NRAS WT. **CONCLUSIONES:** Se requieren estudios con una mayor muestra y más tiempo de seguimiento, para poder concluir con fuerza estadística nuestros hallazgos.

PALABRAS CLAVE: Colon, adenocarcinoma, metastásico, intervalo libre de progresión, sobrevida global, KRAS, NRAS.

SUMMARY

Colorectal cancer is the third more frequent cause of cancer and third cause of mortality for cancer in western countries. Principal parameter for survival and death prediction is the stage of disease at time of diagnosis. **OBJECTIVE:** To determine in terms of progression free survival and overall survival the behavior of patients with metastatic adenocarcinoma of colon; and compare first line chemotherapy agents and use monoclonal antibodies in patients with known mutational status KRAS and NRAS genes. **METHOD:** A retrospective trial of analytic cohort was made. **RESULTS:** There was no statically difference between t fluoropirimidines + oxaliplatin combination vs., fluoropirimidine + irinotecan in progression free survival. There appears to be a benefit for the use of cetuximab against bevacizumab in overall survival terms, when we analyze patients with no mutations of the KRAS and NRAS genes; however, there was no statically difference between both treatments arms in combination with chemotherapy. **DISCUSION:** In our experience, as the one in the bibliography consulted, there was no difference in the progression free survival for chemotherapy of first line in this group of patients. The use of cetuximab appears to grant benefits over the use of bevacizumab in progression free survival and overall survival terms, in patients with no mutation of KRAS and NRAS genes. **CONCLUSIONS:** Studies with a bigger population and more time of surveillance is needed for conclude with high level of evidence this result.

KEY WORDS: Colon, metastatic, progression free survival, overall survival, KRAS, NRAS

Recibido: 12/03/2019 Revisado: 15/04/2019

Aceptado para publicación: 10/05/2019

Correspondencia: Dr. Guillermo Borja. Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti" Calle Real de Cotiza.

Municipio Libertador, Caracas. Tel: 04142746079.

E-mail: guillermoborga@hotmail.com.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es la tercera causa más común de cáncer y la tercera causa de mortalidad por cáncer en países occidentales. El principal parámetro para predecir la probabilidad de supervivencia o recaída es la estadificación al momento del diagnóstico. Mientras que la cirugía es la herramienta principal para el tratamiento en estadios iniciales (estadios I-II-III), la quimioterapia es el tratamiento inicial para la enfermedad metastásica (estadio IV) cuando las lesiones tumorales no son totalmente resecables al momento del diagnóstico ⁽¹⁾. Aproximadamente el 25 % de los pacientes se presentará con enfermedad metastásica, mientras que la mitad de ellos desarrollará metástasis hepáticas durante el curso de la enfermedad ⁽²⁾. Aquellos pacientes con enfermedad metastásica no tratada tienen una supervivencia media menor a 10 meses y una supervivencia a los 5 años menor al 5 % ⁽³⁾.

A pesar de que el grado histológico ha mostrado importancia como valor pronóstico, hay una subjetividad importante en el verdadero valor de esta variable, no existiendo un criterio de determinación aceptado universalmente. La mayoría de los sistemas de estadificación según grado histológico los diferencian en grado 1 (bien diferenciado) grado 2 (moderadamente diferenciado) grado 3 (pobrementemente diferenciado) y grado 4 (no diferenciado). Muchos estudios comprimen estos estadios en histologías de bajo grado (bien a moderadamente diferenciado) y alto grado (pobrementemente diferenciado o indiferenciado), demostrándose que esta clasificación en dos grupos tienen valor pronóstico ⁽⁴⁾.

La gran mayoría de los pacientes que debutan con enfermedad metastásica tendrán afectación del hígado. Es raro que los pacientes presenten metástasis peritoneal extensa o metástasis visceral en otro sitio que no sea el hígado. Otros

órganos que pueden estar involucrados son el riñón, duodeno, páncreas, y órganos pélvicos como la vejiga urinaria ⁽⁵⁾.

ANTECEDENTES

Hasta hace poco, el estándar de tratamiento para la enfermedad metastásica se basaba en esquemas de bolos de 5-fluoracilo + modulación con leucovorina en el D1 seguido de una infusión de 5-fluoracilo cada dos semanas (LVFU2). Este régimen demostró importante actividad sin incremento significativo en la toxicidad ⁽⁶⁾. Con la aparición del irinotecán (un inhibidor de la vía de la topoisomerasa I) y el oxaliplatino (un agente citotóxico derivado de la familia de los diaminociclohexanos), múltiples trabajos han demostrado el beneficio de la adición de estas nuevas drogas al esquema clásico LVFU2. En dos estudios fase III, se demostró una mejoría significativa en términos de supervivencia global en aquellos pacientes que recibieron irinotecán + LVFU2 vs., aquellos pacientes que solo recibieron LVFU2 ^(7,8). Un estudio aleatorizado demostró que la combinación de oxaliplatino + LVFU2 prolongó el intervalo libre de progresión (ILP) ⁽⁹⁾. Por tal motivo, el esquema de 5FU-LV ha sido combinado con irinotecán (régimen FOLFIRI) y con oxaliplatino (FOLFOX4-FOLFOX6) como protocolos de tratamiento de primera y segunda línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

Basado en lo anteriormente expuesto, en un estudio realizado por el grupo GERCOR ⁽¹⁰⁾ se buscó comparar la eficacia en términos de supervivencia global (SG) e ILP en dos regímenes secuenciales incorporando oxaliplatino e irinotecán, concluyendo que no había mejoría en el tratamiento de primera línea con irinotecán seguido por segunda línea con oxaliplatino, o la secuencia reversa de primera línea con oxaliplatino seguido por irinotecán en segunda línea. Tanto la tasa de respuesta como el ILP y la SG, no se diferenciaron en ambos brazos

de forma estadísticamente significativa, pero si presentaron perfiles de toxicidad diferentes.

Durante la última década, el desarrollo de nuevas terapias dirigidas hacia vías críticas biológicas ha expandido de manera importante el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico (mCRC), demostrando importante mejoría en cuanto a SG y sobrevida de progresión (SLP). El bevacizumab, un anticuerpo humanizado monoclonal que se une y neutraliza al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el cetuximab, un anticuerpo monoclonal contra el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) han demostrado beneficio en aquellos pacientes con mCRC cuando se agregan a regímenes de primera o de segunda línea ⁽¹¹⁾.

En particular, el estudio CRYSTAL ⁽¹²⁾ (*cetuximab combined with irinotecan in first-line therapy for metastatic colorectal cancer*) demostró el beneficio de agregar cetuximab al esquema combinado FOLFIRI reduciendo de manera estadísticamente significativa el riesgo de progresión de enfermedad en comparación a los esquemas de solo quimioterapia (*hazard ratio* [HR], 0,85; P 0,048) así como una respuesta al tratamiento significativamente mayor en el grupo FOLFIRI + cetuximab (*odds ratio*, 1,40; P 0,004). Confirmando observaciones realizadas con otros estudios, analizados de manera retrospectiva junto con el estudio CRYSTAL, se demostró que el mejor beneficio en la adición de cetuximab era en aquellos pacientes que no tenían mutaciones en los codones 12 y 13 del gen KRAS. El beneficio en pacientes con KRAS *wild type* (WT) fue establecido como un riesgo disminuido de progresión de enfermedad (HR, 0,68; P 0,02) y mayor tasa de respuesta (*odds ratio*, 1,91) a favor del brazo con FOLFIRI + cetuximab. No observándose beneficio en la adición de cetuximab en aquellos pacientes con mutaciones de los exones 12 y 13 del KRAS (SLP; HR, 1,07; P 0,75; SG: HR, 1,03; RR: *odds ratio*, 0,80) ^(13,14).

Según lo observado en el estudio ECOG E3200, en el cual se analizó al adición de bevacizumab en combinación con FOLFOX4, se observó que la adición del anticuerpo monoclonal resultó en una mejoría tanto de la SG como en la SLP (12,9 meses) en comparación a aquellos grupos tratados solo con FOLFOX4 y aquellos tratados solo con bevacizumab (10,8 y 10,2 meses respectivamente). Observándose también un beneficio estadísticamente significativo en la SLP en el grupo tratado con FOLFOX4 + bevacizumab de 7,3 meses comparado con 4,7 meses para el grupo tratado solo con FOLFOX4 y 2,7 meses para el grupo tratado solamente con bevacizumab. Concluyendo así que la adición del anticuerpo anti VEGF al esquema clásico de oxaliplatino, fluoruracilo y leucovorina mejoró de manera importante la supervivencia de pacientes previamente tratado con mCRC ⁽¹⁵⁾.

Dichos hallazgos fueron posteriormente contrastados con el estudio FIRE-3, en el cual se estudió la eficacia comparativa de ambos anticuerpos cuando se anexaban al esquema FOLFIRI y su relación con el estatus mutacional del KRAS (exón 2) codones 12/13 no mutados. Observando que si bien la SLP no alcanzó una diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos (10 meses para cetuximab vs. 10,3 meses para bevacizumab (*hazard ratio* [HR] 1,06, 95 % CI 0,88-1,26; P 0,55); si se observó una diferencia significativa en la sobrevida global con 28,7 meses para cetuximab vs. 25 meses para bevacizumab (HR 0,77, 95 % CI 0,62-0,96; P 0,017). Por tal motivo se concluye que la adición de cetuximab al esquema FOLFIRI se traduce en una mayor SG y por esta razón debe plantearse como el esquema de primera línea para aquellos pacientes con mCRC KRAS no mutado ⁽¹⁶⁾.

MÉTODO

Estudio retrospectivo de cohorte analítico. Se

analizaron todas las historias de los pacientes con adenocarcinoma (ADC) de colon metastásico del Departamento de Historias Médicas, durante los años 2009 y 2015. De un total de 239 pacientes en el espacio de tiempo descrito, se identificaron 21 pacientes con diagnóstico de ADC metastásico, todas las cuáles fueron incluidas en el estudio. Todos los pacientes incluidos, fueron sometidos a evaluación molecular de los genes KRAS y NRAS del tumor.

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

Procedimiento

Se revisaron 239 historias con las características previamente señaladas; obteniéndose un total de 21 pacientes para incluir en el estudio. Se registraron datos demográficos, histológicos y moleculares de dichos pacientes. Se registró sitios de metástasis, primera y segunda línea de tratamiento de quimioterapia, así como el anticuerpo monoclonal utilizado en cada caso. Se calcularon ILP y SG para cada paciente según cada línea de tratamiento. Se evaluó el ILP y la SG en un subgrupo de pacientes KRAS / NRAS *WT* que recibieron tratamiento con bevacizumab o cetuximab en primera línea de tratamiento. Se compararon regímenes de fluoropirimidinas (capecitabina / 5-FU) asociado a irinotecán u

oxaliplatino en primera línea de tratamiento y sus implicaciones en términos de SG e ILP.

Tratamiento estadístico adecuado

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

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 21 pacientes con ADC de colon metastásico, durante los años 2009-2015.

La edad media de los pacientes en el estudio fue de 54,05 años de edad; siendo de 50,1 años para el sexo femenino y 58 para el sexo masculino. La distribución por sexo con un total de 12 mujeres y 12 hombres. En la Figura 1 se encuentra representada la distribución etaria de los pacientes incluidos.

En Figura 2 se evidencia un predominio del grado histológico 1 sobre el grado II. Mientras que, el análisis molecular de los genes KRAS y NRAS se representa en la Figura 3, con un total de 19 pacientes *WT* y 5 pacientes con mutaciones (4 para KRAS y 1 para NRAS).

El sitio de metástasis al momento del diagnóstico, se evidencia que 22 pacientes tenían compromiso hepático al momento del diagnóstico y 2 tenían compromiso pulmonar. Un total de 3 pacientes tenían metástasis en más de un sitio (hígado y pulmón).

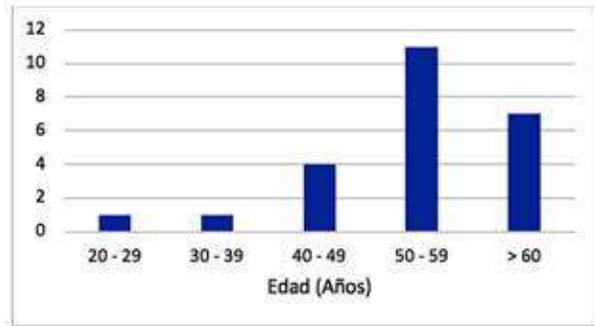


Figura 1. Distribución por edad.

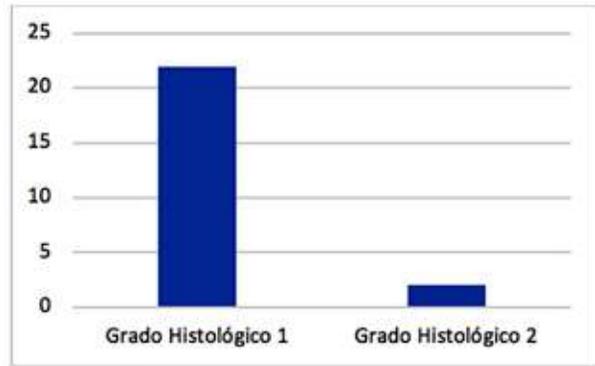


Figura 2. Distribución por grado histológico.

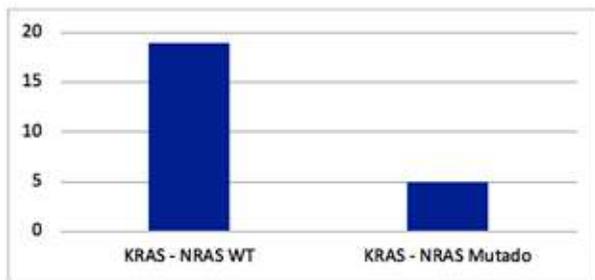


Figura 3. Distribución por análisis molecular de los Genes KRAS y NRAS.

Vemos como la combinación de fluoropirimidinas + oxaliplatino fue el régimen de quimioterapia de elección en primera línea al compararlo con fluoropirimidinas + irinotecán (19 vs. 5); mientras que el anticuerpo monoclonal bevacizumab fue el medicamento asociado a la quimioterapia más utilizado en estos pacientes en primera línea de tratamiento, con un total de 9 pacientes con bevacizumab y 6 con cetuximab). Sin embargo, cuando se toma en cuenta solo los pacientes cuyo análisis molecular de los genes KRAS/NRAS fue WT, a pesar de registrarse más pacientes con bevacizumab sobre cetuximab, la diferencia en valores absolutos fue menor, con un total de 6 pacientes con bevacizumab y 5 con cetuximab en primera línea de tratamiento.

Lo registrado en segunda línea de tratamiento se representa en las Figura 4, 5 y 6; siendo las fluoropirimidinas + irinotecán los más empleados al compararlos con fluoropirimidinas + oxaliplatino (9 vs. 3), hecho el cual guarda relación con los hallazgos en primera línea de tratamiento; siendo por su parte bevacizumab el anticuerpo monoclonal de elección en segunda línea de tratamiento sobre cetuximab (5 vs. 4).

Se realizaron curvas de Kaplan Meier para el análisis de ILP y SG en los pacientes en estudio en 2 subgrupos. En la Figura 7 se representa el comportamiento de los pacientes según el esquema

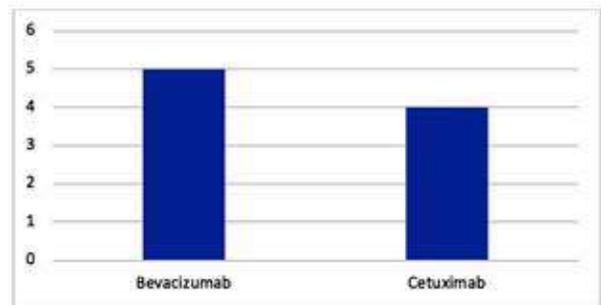


Figura 4. Anticuerpo monoclonal utilizado en primera línea de tratamiento.

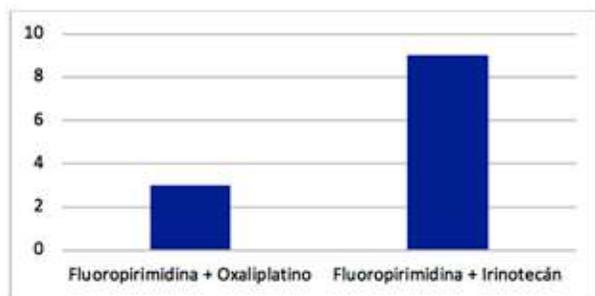


Figura 5. Segunda línea de tratamiento sin anticuerpo monoclonal.

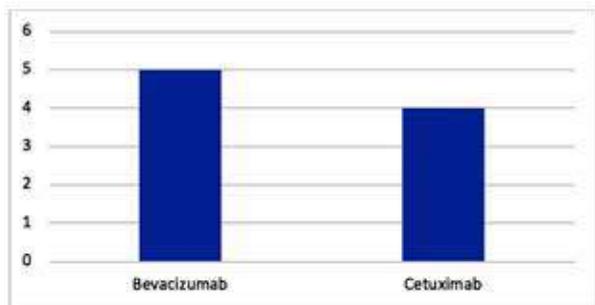


Figura 6. Anticuerpo monoclonal utilizado en segunda línea de tratamiento.

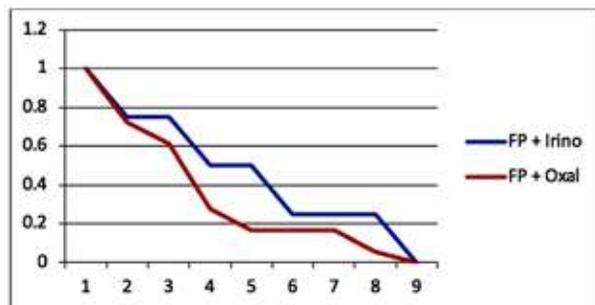


Figura 7. ILP en pacientes con ADC de colon metastásico según quimioterapia en primera línea de tratamiento. Intervalo de confianza 95 %. $\alpha = 3,84$. $X^2 = 0,616$. Media FP + Irino: 8 meses / Media FP + oxal: 5 meses.

de QT escogido en primera línea de tratamiento, analizando el uso de fluoropirimidinas + oxaliplatino o irinotecán. En términos de ILP, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, con un $X^2 = 0,616$ para un IC de 95 % y un $\alpha = 3,84$. Por su parte, las Figuras 8 y 9 representan el comportamiento de los pacientes con KRAS / NRAS WT que recibieron bevacizumab o cetuximab en primera línea de tratamiento, en términos de ILP y SG.

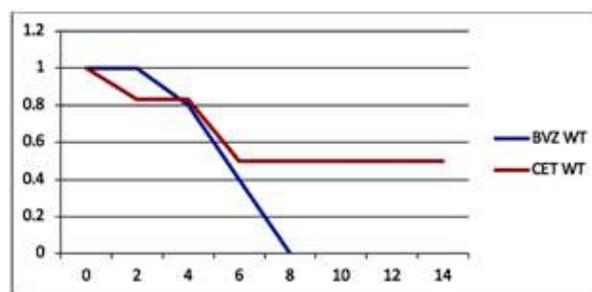


Figura 8. Kaplan Meier: ILP en pacientes con ADC de colon metastásico WT según anticuerpo monoclonal en primera línea de tratamiento. Intervalo de confianza 95 %. $\alpha = 3,84$. $X^2 = 1,0919$. Media cetuximab: 7,83 meses / Media bevacizumab: 5,8 meses.

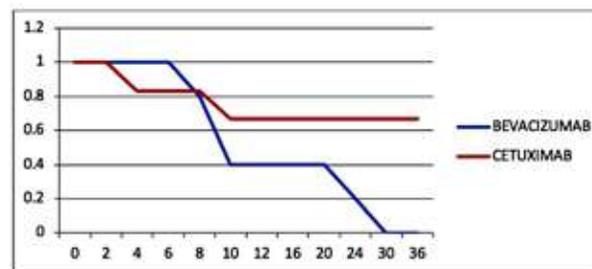


Figura 9. Kaplan Meier: SG en pacientes con ADC de colon metastásico WT según anticuerpo monoclonal en primera línea de tratamiento. Intervalo de confianza 95 %. $\alpha = 3,84$. $X^2 = 2,8186$. Media cetuximab: >14 meses / Media bevacizumab: 14,8 meses.

El comportamiento de ambas curvas parece favorecer el uso de cetuximab como primera línea de tratamiento en pacientes con KRAS / NRAS *WT*; sin embargo, para ILP se obtuvo un valor de $X^2 = 1,0919$ para un IC de 95 % y un $\alpha = 3,84$ y para SG el valor obtenido fue de $X^2 = 2,8186$; ambos valores sin significancia estadística.

DISCUSIÓN

El ADC de colon metastásico, sigue siendo una patología oncológica de alta prevalencia a nivel mundial. La bibliografía reporta que, es el hígado el principal órgano donde se registran lesiones metastásicas, seguidas de pulmón, riñón y peritoneo. En nuestra experiencia, las metástasis hepáticas comprendieron 91,6 % en frecuencia, siendo pulmón el segundo órgano afectado, con 8,4 %. Sólo se reportó un paciente (4,2 %) con metástasis pélvica ⁽²⁾.

Al igual que lo reportado en la bibliografía, la edad de mayor incidencia de esta patología en nuestra experiencia, fue en la sexta década de la vida ^(17,18).

En nuestra experiencia, la mayoría de los pacientes tuvieron un grado de diferenciación histológica bajo (91,6 %) al compararlo con el grado histológico alto (8,4 %) ⁽⁴⁾.

Al contrario de lo plasmado en la literatura, la frecuencia de mutaciones en los genes KRAS y NRAS sobrepasa el 50 % en algunas publicaciones, en nuestra experiencia la presencia de mutaciones fue de 20,83 % para el gen KRAS y apenas 4,2 % para el gen NRAS ⁽¹⁸⁾. Estos datos son más comparables con lo obtenido por Estrada y col., ⁽¹⁹⁾ donde se registró una frecuencia de la mutación en población venezolana de 23,33 %.

Se realizó un registro de la primera línea de tratamiento; siendo las fluoropirimidinas + oxaliplatino los agentes quimioterápicos de elección en este grupo de pacientes; seguidos de la

combinación de fluoropirimidinas con irinotecán. Se realizó por el método de Kaplan Meier una curva en términos de ILP; para determinar si existe diferencias estadísticamente significativas entre ambas opciones de tratamiento como primera línea. Se obtienen resultados estadísticamente no significativos, hecho que es comparable con lo registrado en la bibliografía; donde Touringand y col., concluyen que no existe diferencias entre iniciar tratamiento con 5FULV + oxaliplatino seguido de 5FULV + irinotecán, al compararlo con la secuencia inversa de tratamiento ⁽¹⁰⁾. En la literatura revisada, no logramos encontrar datos similares en población venezolana, que nos permitan una mejor aproximación al paciente con cáncer de colon metastásico, con el fin de discernir la mejor aproximación terapéutica para con nuestros pacientes, con el fin último de lograr beneficios en términos de ILP y SG.

Por otro lado, tanto en enfermedad KRAS / NRAS *WT* como en presencia de mutaciones genéticas, fue bevacizumab el anticuerpo monoclonal más utilizado como primera línea de tratamiento en nuestra experiencia. Se realizó por el método de Kaplan Meier el análisis en términos de ILP y SG, para analizar el uso de cetuximab vs., bevacizumab en las variedades *WT*. No obtuvimos diferencias estadísticamente significativas; sin embargo, las curvas se separan y parecieran favorecer el uso de cetuximab en enfermedad *WT*, con aparente mayor beneficio en términos de SG. Estos hallazgos son compatibles con lo registrado en la bibliografía consultada; donde estudios de alto poder estadístico como el FIRE-3 trial, demuestran un claro beneficio del uso de cetuximab en primera línea de tratamiento, para pacientes *WT* ⁽¹⁶⁾. A pesar de estos hallazgos no concluyentes en nuestra experiencia, sugerimos estudios con mayor muestra y tiempo de seguimiento, preferiblemente de carácter prospectivo en nuestra población, para concluir sobre el beneficio de cetuximab sobre bevacizumab

en enfermedad metastásica, sin mutación en los genes KRAS y NRAS. En la literatura registrada, no logramos obtener evidencias de estos hallazgos con valor estadísticamente significativo en población venezolana; siendo nuestra evidencia de importancia capital, en ausencia de trabajos que reflejen estos hallazgos.

En nuestra experiencia, la frecuencia de mutaciones de los genes KRAS y NRAS es baja para ADC de colon metastásico, al compararlo con lo plasmado en la literatura mundial.

No pareciera haber diferencias en términos de ILP al emplear como primera línea de tratamiento 5FULV + oxaliplatino al compararlo con 5FULV + irinotecán. Estudios con mayor muestra y tiempo de seguimiento, permitirán concluir con mayor poder estadístico este hecho. El uso de cetuximab en pacientes con KRAS y NRAS *WT* parece ser superior al uso de bevacizumab; sin embargo, recomendamos la realización de estudios con diseños prospectivos y mayor población, para concluir de forma más contundente este hallazgo.

REFERENCIAS

1. Chibaudel B, Tournigand C, André T, de Gramont A. Therapeutic strategy in unresectable metastatic colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2012;4(2):75-89.
2. Steele G Jr, Ravikumar TS. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspective. *Ann Surg*. 1989;210:127-138.
3. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, Wieand HS, Cullinan SA, Everson LK, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: Evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 1989;7:1407-1418.
4. Compton CC. En: Saltz LB, editor. *Colorectal cancer multimodality management surgical pathology of colorectal cancer*. Nueva York: Humana Press, Totowa, NJ; 2002.
5. Scroggins CR, Mesyaely IM, Blanke CD, Beauchamp RD, Leach SD. Non operative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol*. 1999;6:651-657.
6. Bleiberg H, Kemeny M, Rougier P, Wilke H. *Colorectal cancer, a clinical guide to therapy*. Londres: Martin Dunitz; 2002.
7. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med*. 2000;343:905-914.
8. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicenter randomized trial. *Lancet*. 2000;355:1041-1047.
9. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18:2938-2947.
10. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22:229-237.
11. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2335-2342.
12. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:1408-1417.
13. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:663-671.
14. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2008;359:1757-1765.
15. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer. Results from the Eastern

- Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007;25:1539-1544.
16. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3). A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):1065-1075.
 17. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(1):9-29.
 18. Neumann J, Zeindl-Eberhart E, Kirchner T, Jung A. Frequency and type of KRAS mutations in routine diagnostic analysis of metastatic colorectal cancer. *Pathol Res Pract.* 2009;205 (12):858-862.
 19. Estrada P, Rojas A, Zabala W, Borgas L, Soca L, Urdaneta K, et al. Frecuencia y asociación clínico patológico de las mutaciones del oncogen K-ras en pacientes venezolanos con cáncer colorrectal. *Invest Clín.* 20019;50(1):55-63.

FACTORES CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICOS Y QUIRÚRGICOS DE LOS TUMORES PARAFARÍNGEOS. ANÁLISIS DE DATOS DE NUESTRA INSTITUCIÓN

CARLOS VELANDIA, RAÚL LEON, JOSÉ FRANCISCO MATA, RAFAEL DELGADO MORALES, CARLOS COELLO, GABRIEL PÉREZ, JORGE FIGUEIRA

INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. LUIS RAZETTI", CARACAS, VENEZUELA

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

RESUMEN

OBJETIVO: Describir el perfil clínico-epidemiológico de tumores del espacio para-faríngeo en el Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti", durante el lapso 2000-2017. **MÉTODO:** Estudio fue observacional de tipo descriptivo retrospectivo. **RESULTADOS:** En 41 pacientes con tumores para-faríngeos, caracterizados por un promedio de $43,65 \pm 18,59$ años de edad y sexo femenino (70,73 %). Manifestaciones clínicas fueron aumento de volumen de región parotídea (51,22 %) y latero-cervical (31,71 %); con tiempo de evolución promedio $18,48 \pm 10,36$ meses. Según localización 65,85 % se encontraban en área pre-estiloidea; 75,61 % eran benignos (41,46 % adenoma pleomórfico), 24,39 % malignos (12,20 % carcinoma muco-epidermoide), con tamaño promedio de $6,43 \pm 2,64$ cm, y 21,95 % con márgenes positivos. El tratamiento fue quirúrgico en todos los casos, utilizándose abordaje trans-cérvico parotídeo (68,29 %), trans-cervical (26,83 %), y trans-oral (4,88 %); mientras, la técnica quirúrgica empleada fue parotidectomía total con preservación del nervio facial (58,53 %), la resección del tumor del cuerpo carotideo así como la parotidectomía total con disección cervical radical modificada (12,20 %). Las complicaciones posoperatorias fueron paresia del nervio facial (31,71 %), parálisis facial permanente (19,51 %) síndrome de Frey (9,76 %). También, 21,95 % registraron recurrencias, con promedio de aparición de $1,66 \pm 0,86$ años. La estancia hospitalaria fue en promedio $4,19 \pm 2,70$ días. **CONCLUSIÓN:** La mayoría de los tumores localizados en el espacio para-faríngeo son benignos, pueden ser tratados de forma quirúrgica con complicaciones posoperatorias asociadas a disfunción del nervio facial; no obstante, el abordaje trans-cérvico parotídeo es el más utilizado.

PALABRAS CLAVE: Espacio para-faríngeo, tumores para faríngeos, imagenología, abordaje quirúrgico.

SUMMARY

OBJECTIVE: To describe the clinical-epidemiological profile of parapharyngeal space tumors at the Institute of Oncology "Dr. Luis Razetti", during 2000-2017. **METHOD:** The study was observational, retrospective descriptive type. **RESULTS:** Forty-one patients with parapharyngeal tumors were included, characterized by an average of 43.65 ± 18.59 years and females (70.73 %). Clinical manifestations were increased volume of the parotid region (51.22 %) and lateral-cervical (31.71 %); with an average evolution time of 18.48 ± 10.36 months. According to location, 65.85 % were in pre-styloid area; 75.61 % were benign (41.46 % pleomorphic adenoma) 24.39 % malignant (12.20 % mucoepidermoid carcinoma), with an average size 6.43 ± 2.64 cm, and 21.95 % with positive margins. Treatment was surgical in all cases, using transcervical parotid approach (68.29 %), transcervical (26.83 %), transoral (4.88 %); meanwhile, surgical technique was total parotidectomy with preservation of the facial nerve (58.53 %) and both resection of the carotid body tumor and total parotidectomy with modified radical cervical dissection (12.20 %). Postoperative complications were paresis of the facial nerve (31.71 %), permanent facial paralysis (19.51 %) Frey's syndrome (9.76 %). 21.95 % registered recurrences, with an average appearance of 1.66 ± 0.86 years. The hospital stay was on average 4.19 ± 2.70 days. **CONCLUSION:** The majority of tumors located in the parapharyngeal space is benign and can be treated surgically with postoperative complications associated with facial nerve dysfunction; however, the parotid transcervical approach is the most used.

KEYWORDS: Parapharyngeal space, pharyngeal tumors, imaging, surgical approach.

Recibido: 21/03/2019 Revisado: 15/05/2019
Aceptado para publicación: 12/06/2019

Correspondencia: Dr. Carlos Velandia. Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti", Calle Real de Cotiza, San José, Caracas. E-mail: velandiacarlos28@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los tumores del espacio parafaríngeo (TEP) son infrecuentes siendo diagnosticados principalmente en adultos ⁽¹⁾. Un amplio espectro de tumores malignos y benignos se encuentra en esta región anatómicamente compleja, por lo que se requiere un abordaje sistemático y lógico para su diagnóstico, de manera tal de disminuir al máximo la morbilidad. La relevancia de estos tumores estriba fundamentalmente en dos aspectos, por un lado, la dificultad para realizar un diagnóstico precoz debido a la escasa sintomatología que producen en estadios iniciales y por otro, la elevada complejidad quirúrgica de la región parafaríngea. Existe experiencia publicada limitada respecto a su diagnóstico y tratamiento de este tipo de lesiones. Por este motivo, representan un verdadero reto; sin embargo, en la mayoría de los casos se puede llegar a un diagnóstico con una adecuada anamnesis, examen físico, imagenología, y complementando con punción aspirativa con aguja fina (PAAF).

El espacio parafaríngeo (EP) está localizado en el sector superior del cuello y tiene forma de pirámide invertida con su piso en la base del cráneo y su vértice en la unión del músculo digástrico con el asta mayor del hueso hioides. La fascia que se extiende entre la apófisis estiloides y el músculo tensor del velo del paladar divide el espacio en: pre-estiloideo (antero lateral) y pos-estiloideo (posteromedial) ⁽²⁾.

En este sentido, los TEP son infrecuentes y constituyen menos del 0,5 % de las neoplasias de la cabeza y el cuello ⁽³⁾. De hecho, los tumores de glándulas salivales son los más frecuentes (45 %), seguidos por los tumores neurogénicos (40 %) ⁽⁴⁾.

Los estudios de imágenes son fundamentales para la evaluación de los TEP, debido a la limitación del examen físico. La imagenología provee

información importante, como la localización (pre-estiloideo o retro-estiloideo), la extensión (tamaño, invasión, presencia de adenopatías asociadas), el grado de vascularización (mediante el uso de medio de contraste), y la eventual multicentricidad ⁽⁵⁾. Desde el punto de vista imagenológico, la importancia del EP es su alto contenido en grasa, por lo tanto, las exploraciones tanto con tomografía computarizada (TC) como con resonancia magnética (RM) darán lugar a evaluaciones que entregan información complementaria. Los estudios de imágenes son imprescindibles para planificar el abordaje quirúrgico a realizar.

A pesar que se ha reportado que la PAAF no posee un rendimiento elevado en el diagnóstico de los TEP, muchos autores continúan abogando por su uso. Se ha reportado un aspirado no diagnóstico en aproximadamente 25 %-60 % de los casos de PAAF de lo TEP, debido principalmente a falta de material celular, sangrado excesivo y otros problemas técnicos, relacionados sobre todo con dificultades en lograr llegar a la lesión. Sin embargo, se reporta un valor predictivo positivo de 75 %-90 % utilizando PAAF guiada por TC ^(1,6). En tumores del compartimento retro-estiloideo, es importante descartar un glomus altamente vascularizado antes de la realización de una PAAF, por el riesgo de sangrado.

Dentro de las herramientas terapéuticas de estos tumores es evidente que la cirugía es la base del tratamiento y se realiza sobre la base de la información proporcionada por diferentes modalidades de diagnóstico, dentro de los candidatos quirúrgicos se incluyen pacientes con neoplasias primarias benignas o malignas, ciertas metástasis (carcinoma papilar tiroideo), tumores benignos de glándula salival, tumores neurogénicos que ya presentan déficit neurológico, o tumores voluminosos que producen efecto de masa.

Existen varios enfoques quirúrgicos que es posible usar para la resección de lo TEP. El

EP representa un área compleja que dispone de vasos sanguíneos principales, nervios craneales, varios músculos multidireccionales y huesos de la mandíbula y del cráneo que hacen que esta región sea estrecha y difícil de abordar ⁽⁷⁾. Los tipos de abordajes a utilizar son: transcervical, trans-parotídeo, transoral y trans-mandibular. Estos enfoques, o un enfoque combinado, se realizan en la cirugía de lesiones neoplásicas en función de las características del mismo ⁽⁸⁾. Sin embargo, las vías de acceso dependen de la topografía, del tamaño y de la naturaleza histológica del tumor.

A la fecha, no se tiene ningún antecedente previo de estudios realizados en el Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti" (IOLR) que hayan tratado específicamente pacientes con el diagnóstico de TEP. Parte del beneficio de este trabajo, consiste en entregar información real y con estadísticas propias al personal profesional de salud en formación y especialistas sobre los principales síntomas, hallazgos imagenológicos, tratamiento y complicaciones, para así obtener un pronóstico más preciso según sea el caso.

MÉTODO

El presente estudio se enmarcó en una investigación observacional de tipo descriptivo retrospectivo con el objetivo de describir el perfil clínico-epidemiológico y quirúrgico de los TEP en el Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti", durante el lapso 2000-2017. Se tomaron en cuenta las siguientes variables: edad, sexo, características clínicas, método imagenológicos, clasificación histopatológica, abordaje quirúrgico y complicaciones posoperatorias. Se excluyeron aquellas casos con tumores de otras regiones anatómicas que se extienden hacia el EP y metástasis en él, de tumores primarios ubicados en otras regiones anatómicas. Los datos se analizaron con *Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 18.0*.

RESULTADOS

Durante el lapso 2000-2017 se registró un total de 41 pacientes con TEP, siendo los más afectados el grupo de edad entre 31-40 años con 24,39 %, seguidos del rango de 61-70 años con 17,07 % y los grupos de 21-30 años y 41-50 años, con 14,63 % respectivamente; no obstante, el promedio fue de $43,65 \pm 18,59$ años (rango: 4-81 años). Además, se observó predominio del sexo femenino (70,73 %) (Cuadro 1).

En relación con las manifestaciones clínicas se evidencia un aumento de volumen de la región parotídea, latero-cervical y abombamiento de la orofaringe con 51,22 %, 31,71 % y 14,64 %, respectivamente; otros síntomas fueron odinofagia (7,32 %), disfonía (4,88 %) y dolor (4,88 %). Igualmente, se reportó la localización del TEP obteniendo que 48,78 % fuera tanto derecho como izquierdo y solo 1,44 % fue bilateral. Mientras, el tiempo de evolución fue en promedio $18,48 \pm 10,36$ meses, destacándose en 63,41 % menor o igual a 12 meses y 19,51 % entre los 13-24 meses (Cuadro 1).

Para detallar la localización de los TEP se realizaron TC (82,93 %) y RM (17,07 %), resultando que 65,85 % se encontraban ubicados en el área pre-estiloidea (Cuadro 2). De igual manera, se describen los resultados de la PAAF siendo el más frecuente el adenoma pleomórfico con 24,39 % y por biopsia incisional el carcinoma muco-epidermoide con 4,88 % (Cuadro 3).

Seguidamente, se describe el manejo quirúrgico de los pacientes con TEP reportando el principal abordaje realizado fue el trans-cérvico-parotídeo con 68,29 %, luego el transcervical con 26,83 % y transoral solo 4,88 %. A su vez, el tipo de intervención mayormente realizada fue la parotidectomía total con preservación del nervio facial con 58,53 %, seguido tanto de la resección del tumor del cuerpo carotídeo y la parotidectomía total con disección radical modificada con 12,20 % (Cuadro 4).

Cuadro 1. Características clínico-epidemiológicas.

		Número	%
Grupos de Edad (años):	Menor a 10	2	4,8
	11-20	2	4,8
	21-30	6	14,6
	31-40	10	24,3
	41-50	6	14,6
	51-60	5	12,2
	61-70	7	17
	Mayor a 70	3	7,3
	Sexo:	Masculino	12
Femenino		29	70,3
Manifestación clínica:	Aumento de volumen región parotídea	21	51,2
	Aumento de volumen latero-cervical	13	31,7
	Abombamiento pared de orofaringe	6	14,6
	Odinofagia	3	7,3
	Disfonía	2	4,8
	Dolor	2	4,8
	Voz gangosa	1	2,4
	Parálisis facial	1	2,4
	Disnea	1	2,4
Tiempo de evolución(meses):	Menor a 12	26	63,4
	13-24	8	19,5
	25-36	2	4,8
	37-48	2	4,8
	Mayor 49	3	7,3

Cuadro 2. Localización del tumor parafaríngeo por métodos imagenológicos

Localización	Nº	%
Pre-estiloideo	27	65,85
Bifurcación de carótida	4	9,76
Pos-estiloideo	2	4,88
Sin datos	8	19,51
Total	41	100,00

Cuadro 3. Resultados histológicos de biopsia preoperatoria de pacientes con tumores para-faríngeos

Resultados histológicos	Nº	%
Biopsia Incisional		
Carcinoma muco-epidermoide	2	4,88
Adenocarcinoma infiltrante	1	2,44
Carcinoma adenoideo quístico	1	2,44
Sialoblastoma	1	2,44
Linfadenitis crónica	1	2,44
TRUCUT		
Adenoma pleomórfico	1	2,44
Carcinoma monomórfico	1	2,44
PAAF		
Adenoma pleomórfico	10	24,39
Adenoma monomórfico	1	2,44
Carcinoma células escamosas	1	2,44
Sialoadenitis crónica	1	2,44
Hemangioma	1	2,44
Frotis hemorrágico	1	2,44
Inflamación crónica inespecífica	1	2,44
Lesión epitelial benigna	1	2,44
Linfadenitis reactiva	1	2,44
Sospechoso para malignidad	1	2,44
No concluyente para diagnóstico	2	4,88
Insuficiente para el diagnóstico	3	7,31
No PAAF ni biopsia preoperatoria	9	21,95
Total	41	100,00

El tipo de tumor reportado fue 75,61 % benigno y 24,39 % maligno, con un tamaño promedio de $6,43 \pm 2,64$ cm, de los cuales 53,66 % se encontraban entre 5 cm-10 cm. Del mismo modo, se registraron 58,54 % márgenes negativos y 21,95 % positivos (Cuadro 5). En relación con los tumores malignos según los resultados de la biopsia definitiva se evidencia que 12,20 % fue carcinoma muco-epidermoide y los benignos fueron 41,46 % adenoma pleomórfico y 12,20 % tumor de cuerpo carotídeo, el cual se encuentra entre los tumores para-ganglionares (Cuadro 6).

Cuadro 4. Manejo quirúrgico de los tumores para-faríngeos

Manejo quirúrgico	Nº	%
Tipo de abordaje		
Transcervico parotídeo	28	68,29
Transcervical	11	26,83
Transoral	2	4,88
Tipo de intervención		
Parotidectomía total con preservación nervio facial	24	58,53
Parotidectomía del lóbulo profundo	2	4,88
Parotidectomía ampliada	3	7,31
Resección del tumor del cuerpo carotídeo	5	12,20
Parotidectomía total + disección radical modificada	5	12,20
Resección segmentaria de carótida primitiva	1	2,44
Parotidectomía con reconstrucción de la piel	1	2,44
	n=41	

Cuadro 5. Características de los tumores para-faríngeos

Características de los tumores	Nº	%
Tipo		
Benignos	31	75,61
Malignos	10	24,39
Tamaño		
<5 cm	11	26,83
5-10 cm	22	53,66
>10 cm	8	19,51
Márgenes		
Positivos	9	21,95
Negativos	24	58,54
Estrechos	1	2,44
No documentado	7	17,07
	n=41	

Cuadro 6. Resultados histológicos de biopsia definitiva de pacientes con tumores para-faríngeos

Resultados Histológicos	Nº	%
Malignos		
Carcinoma muco-epidermoide	5	12,20
Carcinoma de células escamosas	1	2,44
Adenocarcinoma polimórfico	1	2,44
Adenocarcinoma del ducto salival	1	2,44
Carcinoma adenoideo quístico	1	2,44
Linfoma folicular	1	2,44
Benignos		
Adenoma pleomórfico	17	41,46
Tumor de cuerpo carotídeo	5	12,20
Schwannoma	1	2,44
Rabdomioma	1	2,44
Hemangioma cavernoso	1	2,44
Fibroma	1	2,44
Sialoblastoma	1	2,44
Paraganglioma vagal	1	2,44
Quiste seroso	1	2,44
Tumor de Warthin	1	2,44
No tumoral		
Sialoadenitis crónica	1	2,44
Total	41	100,00

Con referencia a las complicaciones posoperatorias se registraron en orden de frecuencia: paresia del nervio facial (31,71 %), parálisis facial permanente (19,51 %), síndrome de Frey (9,76 %) y 31,71 % no presentaron complicaciones (Cuadro 7). Asimismo, 21,95 % de los pacientes presentaron recurrencias (3 con carcinoma muco-epidermoide, 3 adenoma pleomórfico, 1 carcinoma adenoideo quístico, 1 carcinoma de células escamosas, 1 sialoblastoma) con un promedio de aparición de $1,66 \pm 0,86$ años.

Cuadro 7. Complicaciones posoperatorias en pacientes con tumor parafaríngeo

Complicaciones Posoperatorias	Nº	%
Paresia del Nervio facial	13	31,71
Parálisis facial permanente	8	19,51
Síndrome de Frey	4	9,76
Parálisis facial transitoria	3	7,31
Dehiscencia de herida	2	4,88
Infección del sitio operatorio	2	4,88
Trismo transitorio	1	2,44
Lesión incidental de rama temporofacial	1	2,44
Sección de la división cervicofacial	1	2,44
Sin complicaciones	13	31,71
	n=41	

Por último, se determinó la estancia hospitalaria de los pacientes con TEP sometidos a cirugía, resultando que 80,49 % fue menor o igual a 5 días, con un promedio de $4,19 \pm 2,70$ días (rango: 2-12 días).

DISCUSIÓN

El EP constituye una región anatómica y funcionalmente muy compleja, situada en la parte alta de la faringe. A pesar, que los tumores ubicados en este espacio son infrecuentes, la cirugía plantea problemas de acceso, exposición, control vascular y nervioso, por lo que solo debe programarse después de un estudio lo más completo posible.

En este sentido, se realizó un estudio descriptivo observacional con el objetivo de describir el perfil clínico-epidemiológico y quirúrgico de los TEP en el Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti", durante el período 2000-2017. Para ello, se obtuvo un total de 41 historias clínicas, donde los pacientes se caracterizaron por un promedio de edad de $43,65 \pm 18,59$ años,

siendo el grupo más afectado de 31-40 años (24,39 %), con predominio del sexo femenino (70,73 %). Estos resultados son comparables con Grilli y col. ⁽⁹⁾, quienes obtienen una media de 47 años; aunque, no encontraron diferencias en cuanto al sexo. Por su parte, Suárez y col. ⁽¹⁰⁾, informan una media de 45 años, mostrando predominio del sexo masculino (60 %). Sin embargo, coincide con Moreno y col. ⁽¹¹⁾, quienes señalan que los tumores para-faríngeos son más frecuentes en mujeres entre 30 y 60 años de edad.

En general los TEP son asintomáticos, no dolorosos y frecuentemente diagnosticados en un examen de rutina ^(12,13). Cuando se manifiestan cursan con una sintomatología anodina, y presencia de dolor, trismo y/o parálisis de pares craneales los cuales sugieren malignidad. En el presente estudio, se describen las manifestaciones clínicas de mayor frecuencia como aumento de volumen de la región parotídea (51,22%), también se reportó aumento de volumen latero-cervical (31,71 %) y abombamiento de la orofaringe (14,64 %); además, la localización fue por igual del lado derecho como izquierdo (48,78 %, cada uno), con un tiempo de evolución promedio $18,48 \pm 10,36$ meses, reportando que 63,41 % de los pacientes contaban con menos de 12 meses de iniciado la sintomatología.

Para Grilli y col. ⁽⁹⁾, los hallazgos más comunes en la exploración física fueron el abombamiento de la pared posterior de la orofaringe y de la región amigdalina, en 34 % de los pacientes y la palpación de una masa cervical se apreció en 26 %. En cambio, Suárez y col. ⁽¹⁰⁾, señalan como los hallazgos más usuales en la exploración física son el abombamiento de la pared posterior de la orofaringe y de la región amigdalina en 51 % de los pacientes y 35 % se apreció la palpación de una masa cervical. De igual manera, Cabezas y col. ⁽¹²⁾, publican que los signos funcionales suelen ser un simple abombamiento faríngeo o una masa discreta que se proyecta en la región cervical.

Con referencia a los anteriores, los estudios de imágenes son fundamentales para la evaluación de los TEP, debido a la limitación del examen físico en la evaluación de este espacio. Es por ello, que una vez establecida la sospecha de la existencia de un TEP, el diagnóstico se basa en las pruebas de imagen. Por lo tanto, es imprescindible la realización de estudios radiológicos complementarios, fundamentalmente TC y/o RM, para confirmar el compartimiento pre y/o pos-estileo y la extensión de tumor parafaríngeo, así como el diagnóstico topográfico que posteriormente permita orientar la elección del abordaje quirúrgico ^(7,14,15).

De hecho, el estudio radiológico informa sobre la localización pre o pos-estileo, la relación que establece la masa con la glándula parótida, los grandes vasos y las características radiológicas del tumor. Es así, como la mayoría de los pacientes estudiados se realizó TC (82,93 %), con el fin de confirmar la ubicación topográfica del tumor obteniendo que 65,85 % se encontraran en el espacio pre-estiloideo. Suárez y col. ⁽¹⁰⁾, indican que el estudio radiológico más realizado fue la TC, en 94 % de los pacientes, seguido de la RM, en 47 %. En los pacientes cuyos tumores presentaban una intensa captación de contraste, o signos de un aumento de la vascularización, se indicó la realización de una arteriografía, en 18 % de los casos, obteniendo como el área más comprometida el pre-estiloideo.

Desde el punto de vista anatomopatológico, Grilli y col. ⁽⁹⁾, realizaron un estudio prequirúrgico mediante una PAAF en 12 % de los pacientes, mostrando que el diagnóstico citológico mediante PAAF es limitada y poco útil; únicamente en 5 de ellos se encontró una correlación con los resultados anatómo-patológicos definitivos. A su vez, Ijichi y col. ⁽¹⁵⁾, mencionan que 72,4 % se sometieron a un examen de PAAF preoperatoria, la cual contribuyó al diagnóstico preoperatorio en 42,9 % de estos casos. Estos resultados contrastan con los obtenidos en la presente revisión donde

24,39 % de los pacientes reportaron adenoma pleomórfico según resultados citológicos de la PAAF; mientras, 4,88 % fueron carcinoma muco-epidermoide por biopsia incisional.

En este estudio, al igual que en la mayoría de los trabajos revisados ^(7,9,14,18), existe un claro predominio de los tumores benignos (75,61 %), entre estos los más frecuentes fueron el adenoma pleomórfico (41,46 %) y el tumor de cuerpo carotídeo (12,20 %), considerado este último entre los tumores para-ganglionares. Asimismo, 24,39 % fueron malignos, ocupando el primer lugar el carcinoma muco-epidermoide (12,20 %). También, se registraron otros tipos de tumores, pero con bajo porcentaje como carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma del ducto salival, adenocarcinoma polimórfico, carcinoma adenoideo quístico, linfoma folicular (2,44 %, respectivamente).

Por su parte, Acosta y col. ⁽¹³⁾, muestran el resultado histopatológico donde 87 % corresponden a patología benigna y 13 % a maligna. Dentro de los primeros, el más frecuente era el adenoma pleomorfo (43 %), seguido por tumores neurogénicos (39 %) y paragangliomas del seno carotídeo (9 %). Estos resultados son similares a los reportados por Iglesias y col. ⁽¹⁶⁾, donde las neoplasias benignas fueron predominantes (80 %), y el tumor más frecuente fue el adenoma pleomórfico y Grilli y col. ⁽⁹⁾, encuentran que 74 % de la serie estudiada eran benignos, de estos 36 % eran adenoma pleomorfo y 35 % para-ganglionares (vagales y yugulares).

Debido a la gran variedad de estructuras que contiene el EP, existe un amplio grupo de tumores infrecuentes, como: cordomas, mesenquimomas, hemangiopericitoma, fibrohistiocitoma maligno y angiosarcoma ^(2,6). Al respecto, Suárez y col., publican que en la serie predominan de forma clara los tumores benignos (70 %), respecto a los malignos (30 %) ⁽¹⁰⁾. Entre los tumores de naturaleza benigna, el más frecuente fue el adenoma pleomorfo, seguido de los

paragangliomas y los schwannomas.

En la literatura se encuentran descritos gran cantidad de abordajes que posibilitan alcanzar esta región anatómica; aunque, se debe tener en cuenta varias premisas como: el tamaño del tumor, la cercanía a la orofaringe, la histología preoperatoria de la masa junto con su vascularización y por último la relación con el paquete vásculo-nervioso cervical ⁽²⁾. Es por ello, que, en el presente estudio, se logró obtener información sobre el tamaño de los tumores, cuyo promedio fue de $6,43 \pm 2,64$ cm, de los cuales 53,66 % contaban entre 5 cm-10 cm. Del mismo modo, se examinaron los márgenes resultando negativos en 58,54 % y positivos en 21,95 %; mientras, el principal abordaje realizado fue el trans-cérvico-parotídeo (68,29 %) y el tipo de intervención realizada fueron parotidectomía total con preservación del nervio facial (58,53 %) y tanto la resección del tumor del cuerpo carotídeo como la parotidectomía total con disección radical modificada (12,20 %).

En este orden de ideas, el abordaje transcervical fue el más frecuentemente realizado en los pacientes del estudio de Grilli y col., considerado adecuado y suficiente para la exéresis completa, y sin complicaciones de la mayoría de los TEP ⁽⁹⁾. De allí, que el abordaje transcervical se utilizó en 56 casos, el abordaje trans cérvico-parotídeo en 15 casos, el abordaje de la fosa infra-temporal tipo A en 13 casos, el abordaje trans-mandibular en 4 casos y el abordaje transoral en 2 casos.

Al igual que en la bibliografía revisada ^(17,18), el mayor número de secuelas en la serie de Grilli y col., fueron las de origen neurogénico (paresias o parálisis de pares craneales) relacionadas con las resecciones de paragangliomas y neurinomas ⁽⁹⁾. En cambio, en el presente estudio las complicaciones posoperatorias fueron paresia del nervio facial (31,71 %), parálisis facial permanente (19,51 %), síndrome de Frey (9,76 %). En cambio, se registró 21,95 % de los

pacientes con recurrencias, siendo el carcinoma muco-epidermoide y el adenoma pleomórfico las variedades histológicas tanto malignas como benignas que más recurrencia presentaron, con un promedio de aparición de $1,66 \pm 0,86$ años.

De igual manera, Iglesias y col., encuentran como la secuela posoperatoria más común el compromiso de un nervio craneal, y un bajo porcentaje de pacientes presentaron complicaciones locales después de la cirugía ⁽¹⁶⁾. Cabe agregar, lo reportado por Sun y col. ⁽¹⁸⁾, quienes describen tres casos de síndrome de Horner, 2 disfunciones del nervio facial. Luego, Suárez y col. ⁽¹⁰⁾ mencionan que las recidivas se presentaron en pacientes diagnosticados con tumores malignos, en los cuales fue imposible una resección quirúrgica completa de la masa, excepto un caso de carcinoma ex adenoma pleomorfo, que permanece vivo.

Finalmente, se determinó la estancia hospitalaria resultando que 80,49 % fue menor o igual a 5 días, con un promedio de $4,19 \pm 2,70$ días; resultado menor al encontrado por Grilli y col., quienes obtienen una estancia media de ingreso hospitalario de 12 días ⁽⁹⁾.

En conclusión, los TEP representan un grupo de neoplasias poco comunes pero interesantes en área de cabeza y cuello. La presentación clínica al diagnóstico muchas veces comanda la conducta. Siguen siendo un reto para el cirujano oncólogo, sobre todo considerando la variedad de histologías que pueden estar presentes en esta región anatómica. Es necesario conocer los posibles diagnósticos diferenciales, lo que junto a la imagenología y eventual uso de PAAF pueden orientar el diagnóstico definitivo en un número importante de casos. La resección quirúrgica es la vía terapéutica de elección, la que se puede realizar a través de un abordaje transcervical o trans-cérvico-parotídeo, sin la necesidad de procedimientos reconstructivos mayores. El abordaje quirúrgico estará en función de la localización y el tamaño del tumor;

una vía transcervical o cervical-parotídeo será útil para la resección de la gran mayoría de estos tumores, tanto pre como pos-estiloideos. Las complicaciones posoperatorias están relacionadas fundamentalmente con la afectación de la función del nervio facial tanto transitoria como permanente.

REFERENCIAS

1. Bradley P, Bradley P, Olsen K. Update on the management of parapharyngeal tumours. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;19:92-98.
2. Basaran B, Polat B, Unsaler S, Ulsan M, Aslan I, Hafiz G. Parapharyngeal space tumours: The efficiency of a transcervical approach without mandibulotomy through review of 44 cases. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2014;34:310-316.
3. Fernández M, Fernández J, Costas A, Sandoval M, López A. Tratamiento quirúrgico de tumores benignos del espacio parafaríngeo. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13(1):64-68.
4. Kuet M, Kasbekar A, Masterson L, Jani P. Management of tumors arising from the parapharyngeal space: A systematic review of 1 293 cases reported over 25 years. *Laryngoscope.* 2015;125(6):1372-1381.
5. Eisele D, Richmon J. Contemporary evaluation and management of parapharyngeal space neoplasms. *J Laryngol Otol.* 2013;127:550-555.
6. Varoquaux A, Fakhry N, Gabriel S, Garcia S, Ferretti A, Chondrogiannis S, et al. Retrostyloid parapharyngeal space tumors: A clinician and imaging perspective. *Eur J Radiol.* 2013;82:773-782.
7. Dimitrijevic M, Jesic S, Mikic A, Arsovic N, Tomanovic N. Parapharyngeal space tumors: 61 case reviews. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39:983-989.
8. Papadogeorgakis N, Petsinis V, Goutzanis L, Kostakis G y Alexandridis C. Parapharyngeal space tumors: Surgical approaches in a series of 13 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39:243-250.
9. Grilli G, Suarez V, Muñoz M, Costales M, Llorente J. Parapharyngeal space primary tumours. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2017;68(3):138-144.
10. Suárez V, Llorente J, Gómez J, García L, López F, Suárez C. Primary tumours of the parapharyngeal space. *Our*

- experience in 51 patients. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2009;60(1):19-24.
11. Moreno N, Rodríguez Y, González J. Comportamiento de los tumores primarios del espacio parafaríngeo en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) en el período 2004-2010. *Rev Cubana Otorrinolaringol Cirug Cabeza Cuello.* 2014;2(1):3-26.
 12. Cabezas L, Cardemil F, Cabezas L. Tumores del espacio parafaríngeo: Revisión del tema. *Rev Otorrinolaringol. Cir Cabeza Cuello.* 2015;75(2):187-194.
 13. Acosta L, Montalvao P, Magalhaes M, Olias J, Santiago N. Tumores del espacio parafaríngeo. Nuestra Experiencia-I.P.O. Francisco Gentil-Lisboa. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2002;53:485-490.
 14. Paderno A, Piazza C, Nicolai P. Recent advances in surgical management of parapharyngeal space tumors. *Curr Opin Otolaryngology Head Neck Surg.* 2015;23(2):83-90.
 15. Ijichi K, Murakami S. Surgical treatment of parapharyngeal space tumors: A report of 29 cases. *Oncology Letters.* 2017;14(3):3249-3254.
 16. Iglesias M, López M, Gómez J, Jimeno M, Poch J. Parapharyngeal space tumors: Fifty-one cases managed in a single tertiary care center. *Acta Otolaryngol.* 2016;136(3):298-303.
 17. Riffat F, Dwivedi R, Palme C, Fish B, Jani P. Systematic review of 1143 parapharyngeal space tumors. *Oral Oncol.* 2014;50(5):421-430.
 18. Sun F, Yan Y, Wei D, Li W, Cao S, Liu D, et al. Surgical management of primary parapharyngeal space tumors in 103 patients at a single institution. *Acta Otolaryngol.* 2018;38(1):85-89.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO PATOLÓGICAS DEL CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO. REVISIÓN DE CINCO AÑOS

MARÍA J. TAPIA, ADRIANA PESCI FELTRI, MARCO LÓPEZ TOVAR, ISABEL GARCÍA FLEURY, VINCENT GUIDA, ANDREINA FERNANDES, RICARDO BLANCH

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

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

RESUMEN

El cáncer de mama triple negativo es un subtipo molecular con características biológicas y patológicas propias, asociadas con mal pronóstico y mayor agresividad tumoral, caracterizado por una mala respuesta al tratamiento y el desarrollo de metástasis a distancia. **OBJETIVO:** Conocer las características clínico-patológicas del cáncer de mama triple negativo, a través de un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y de corte transversal. **MÉTODO:** Se realizó la revisión y el análisis de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de mama subtipo molecular triple negativo de la Unidad de Patología Mamaria, del Servicio de Ginecología, del Hospital Universitario de Caracas, durante el período de enero 2010 a diciembre 2015. **RESULTADOS:** Dentro de la población estudiada, el promedio de edad fue de 50 años, 72 % de las pacientes fueron menopáusicas. El tipo histológico más frecuente fue el ductal infiltrante, siendo los estadios tempranos los más frecuentes, con 27,6 % de recurrencia entre los 1 y 4 años. El cáncer de mama subtipo molecular triple negativo corresponde al grupo más heterogéneo de los subtipos descritos, siendo un gran desafío para los médicos tratantes. **CONCLUSIÓN:** Con nuestros resultados se pudo evidenciar la asociación con distintos factores de riesgo y la agresividad de este subtipo.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, triple negativo, factor de riesgo, supervivencia libre de enfermedad.

SUMMARY

The triple negative breast cancer is a molecular subtype with its own biological and pathological characteristics, associated with a poor prognosis and greater tumor aggressiveness, characterized by a poor response to treatment and the development of distant metastases. **OBJECTIVE:** The aim of the study was to know the clinic pathological characteristics of the triple negative breast cancer, through a retrospective, descriptive, observational and cross sectional study. **METHOD:** The review and analysis of the clinical histories of the patients with histological diagnosis of triple negative breast cancer made on the Breast Pathology Unit of the Gynecology Service of the University Hospital of Caracas, during the period from January 2010 to December 2015. **RESULTS:** Within the studied population, the average age was 50 years old, 72 % of the patients were in menopausal status. The most frequent histological type was the infiltrating ductal carcinoma, being early stages the most frequent, with 27.6 % of recurrence between 1 and 4 years. The triple negative breast cancer molecular subtype corresponds to the most heterogeneous group of described subtypes, being a great challenge for the oncologists. **CONCLUSION:** With our results, it was possible to demonstrate the association with the different risk factors and the aggressiveness of this subtype.

KEY WORDS: Cancer, breast, triple negative, risk factor, disease free survival.

Recibido: 13/03/2019 Revisado: 14/04/2019
Aceptado para publicación: 16/05/2019

Correspondencia: Dr. Marco López. Hospital
Universitario de Caracas, UCV. Servicio de
Ginecología, piso 4. E-mail: marcolop82@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Cada año se producen 1,38 millones de nuevos casos y 458 000 muertes por cáncer de mama, siendo este el cáncer más frecuente en las mujeres, tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo; de tal manera que representa un problema de salud pública ⁽¹⁾. En Venezuela, representa la primera causa de muerte por cáncer en la población femenina con 5 063 nuevos casos (22,88 %) y 2.063 defunciones (18,25 %) para el año 2013 ⁽²⁾.

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con variaciones en el perfil biológico y posterior pronóstico clínico. La información pronóstica para el paciente se basa en el análisis de marcadores biológicos en el tumor primario, incluyendo: receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP), receptor de factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) y Ki67, en conjunto con la edad del diagnóstico, grado histológico y compromiso ganglionar. Sin embargo, el resultado clínico varía a pesar de tener perfiles idénticos de biomarcadores y estadios ⁽³⁾. En los últimos años, se ha hecho evidente que esta diversidad es el resultado de distintas alteraciones genéticas, epigenéticas y transcriptómicas. Aunque la morfología se asocia a menudo al patrón de aberraciones moleculares en los cánceres de mama, también está claro que los tumores del mismo tipo histológico muestran un comportamiento clínico notablemente diferente ⁽⁴⁾.

Existen múltiples formas para determinar expresión génica, siendo la utilización de microarreglos de ADN complementario (ADNc) el método de mayor difusión ⁽⁵⁾. Perou y col., identifican cuatro grupos que se relacionan con características diferentes de los tumores mamarios. El primer grupo corresponde a los tipos luminales, con expresión de RE; el segundo grupo corresponde a los tipos basales, con

expresión de citoqueratinas 5/6; el tercer grupo incluye a los HER2+ y el cuarto, a tejido normal, siendo confirmados en estudios posteriores con mayor número de muestras ⁽⁶⁾. Los estudios basados en estos sistemas de expresión genética han demostrado que proporcionan información útil en cuanto al subtipo molecular y muestra ser altamente coherente con la expresión genética, confirmando los valores de pronóstico y predictivos similares ⁽⁷⁾.

En la 13ª Conferencia Internacional de Cáncer de Mama de *St. Gallen*, se llegó al acuerdo que no era necesario realizar pruebas genéticas en cada paciente, porque los resultados obtenidos a nivel histopatológico eran comparables, siendo necesario el uso del diagnóstico molecular en aquellos casos de comportamiento atípico, definiéndose los siguientes subtipos: Luminal A (ER+ y / o PR+, Ki67 bajo y HER2-), Luminal B (ER+ y/o PR+, Ki67 alto y/o HER2+), HER2 positivo (ER-, PR- y HER2+) y triple negativo (ER-, PR-, HER2-) ^(8,9).

Los tumores triple negativos representan aproximadamente entre 15 %-30 % de todos los tipos de cáncer mamario, presentando un comportamiento más agresivo en comparación con los otros subtipos, de tal manera que el mal pronóstico de estos tumores requieren terapia agresiva ⁽¹⁰⁾. Estos tumores se caracterizan por presentar alto grado histológico, alto grado nuclear, con alta tasa de proliferación y mitótica. Su capacidad de formación de micro-túbulos es pobre, se observa presencia de zonas necróticas y de infiltrado linfocitario ⁽⁸⁾.

Los pacientes con subtipo molecular triple negativo tienen una mayor tasa de recurrencia temprana y metástasis a distancia al cerebro y los pulmones, además 34 % de mujeres recaen durante los primeros tres años de seguimiento ⁽¹¹⁾. Se describe que la supervivencia a 5 años de pacientes con cáncer de mama triple negativo podría ser de 75 % para todos los estadios ⁽¹⁰⁾.

Este subtipo muestra una relación muy

importante con la ascendencia racial. Representa aproximadamente el 21 % de todos los cánceres de mama en población afroamericana y el 15 % de todos los cánceres de mama en las naciones de origen anglosajona. En la población latina se ha descrito también una alta incidencia de este tipo de cánceres, con una frecuencia de 21,3 % en Perú; de 24,6 % en Venezuela; de 23,1 % en México, y de 27 % en Brasil. Además, se han observado altas tasas de tumores triple negativo en mujeres jóvenes, que podría estar asociados con una mayor probabilidad de mutación en el gen *BRCA1*. Asimismo, se ha descrito una mayor incidencia de tumores triple negativo en mujeres de grupos socioeconómicos bajos ⁽¹²⁾.

En relación con esto, otros autores han encontrado iguales datos referente a la incidencia de este tipo de cáncer en edades jóvenes, así como también describen características histológicas de mal pronóstico como alto grado histológico, mayor índice mitótico, mayor tasa de positividad de p53, mayor nivel de Ki-67 y por lo tanto, mayor tasa de recaída. La presencia de las características mencionadas en una paciente destaca la necesidad de evaluar los biomarcadores para predecir mejor el pronóstico y considerar el tratamiento adecuado ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

En los últimos años, el cáncer de mama triple negativo ha atraído la atención de centros terapéuticos y de asesoramiento contra el cáncer en diferentes países, debido a que se considera un agente de mal pronóstico para la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia general, ningún tratamiento eficaz se ha desarrollado hasta ahora para este tipo de cáncer ⁽¹⁵⁾. Es por ello que la presente investigación tuvo como objetivo evaluar las características epidemiológicas y clínico-patológicas de las pacientes con cáncer de mama subtipo molecular triple negativo, de la consulta de Patología Mamaria, del Servicio de Ginecología, del Hospital Universitario de Caracas, Venezuela, en el período enero 2010 a diciembre 2015.

MÉTODO

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y de corte transversal. La población estuvo constituida por todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, que acudieron la consulta de Patología Mamaria en el Servicio de Ginecología del Hospital Universitario de Caracas (HUC), desde enero 2010 a diciembre de 2015 y la muestra estuvo conformada por todas aquellas pacientes con diagnóstico de cáncer de mama subtipo molecular triple negativo.

Criterios de selección

Se incluyeron pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de mama subtipo molecular triple negativo demostrado por técnica de inmunohistoquímica, sin discriminación del laboratorio, independientemente de la estadificación, cuyas historias clínicas contemplaron todos los datos objeto de estudio. Las pacientes fueron estadificadas según el sistema de estadificación del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. Se excluyeron pacientes sin confirmación histológica para cáncer de mama, sin estudio de inmunohistoquímica, pacientes con diagnóstico de patología benigna, todas aquellas historias clínicas que no contemplaron todos los datos de interés para la investigación y pacientes masculinos.

Recolección de datos

En este estudio los datos relacionados con las características clínicas, patológicas, factores de riesgo asociados y tasa de recidivas, se recogieron retrospectivamente de las historias clínicas de las pacientes, que acudieron a la consulta de Patología Mamaria en el Servicio de Ginecología del Hospital Universitario de Caracas, en el período de estudio; para lo cual se elaboró un instrumento de recolección de datos, para su posterior análisis estadístico.

Tratamiento estadístico

Para el análisis de los datos se emplearon métodos de estadística descriptiva, utilizando medidas de tendencia central (media aritmética) y de dispersión (desviación típica) en el caso de las variables continuas, así como análisis de frecuencias y análisis clásico de tablas de contingencia en el caso de las variables categóricas. La asociación entre factores de riesgo genético y diagnóstico pre-operacional se estimó mediante la razón de prevalencias (RPr) y la asociación entre datos histológicos preoperatorios y resultado de biopsia de ganglio centinela (BGC) se estimó mediante el estadístico τ de Goodman y Kruskal para datos nominales. Todo ello con el apoyo del programa *SPSS Statistics19*, módulo estadísticos descriptivos.

RESULTADOS

Durante el período 2010 a 2015 se diagnosticaron un total de 252 casos de cáncer de mama en la consulta de Patología Mamaria del Servicio de Ginecología del HUC, de los cuales 29 de ellos correspondieron al subtipo molecular triple negativo, representando 11,5 % del total de la población estudiada.

Las características clínico-patológicas de dicho subtipo fueron evaluadas según la edad promedio del diagnóstico, tipo de presentación (nódulo o microcalcificaciones), tipo histológico, estadio inicial de diagnóstico y menopausia asociada. La edad promedio de las pacientes incluidas en el estudio fue de 50,4 años, el rango etario oscila entre 30 y 85 años; 3 pacientes tenían 50 años y corresponden al grupo etario diagnosticado con mayor frecuencia (Figura 1).

Los factores de riesgo no genéticos y genéticos evaluados en este estudio, se obtuvo que la edad promedio de la menarquía fue 12,6 años y la edad promedio de la menopausia 46,3 años. 72,4 % (21/29) de las pacientes eran menopáusicas, sin

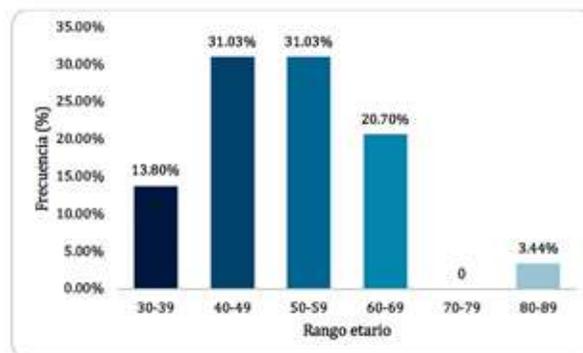


Figura 1. Distribución de las pacientes con cáncer de mama triple negativo, según el grupo etario.

embargo, ninguna de las pacientes del estudio indicó haber utilizado terapia de reemplazo hormonal (TRH). La edad promedio del primer parto fue a los 22 años, 93,1 % (27/29) de las pacientes reportaron al menos un parto, los cuales oscilan entre 1 y 9 27,6 % (8/29) de las pacientes reportaron antecedentes de abortos, una de ellas con tres abortos y las 7 restantes con un aborto cada una. 31,0 % de las pacientes indicaron ser usuarias de anticonceptivos orales (ACO), en dos de ellas no se obtuvo información sobre el tiempo de exposición, mientras que en las 7 pacientes restantes el tiempo promedio de uso fue de 34 meses.

En lo que respecta a los factores de riesgo genéticos asociados, se encontró que 37,93 % (11/29) de las pacientes indicaron tener algún antecedente familiar de cáncer. 13,8 % (4/11) de las pacientes tienen antecedentes de cáncer en familiares de primer grado, asociado a un incremento de 8,7 % (RP= 1,087) en la prevalencia de carcinoma ductal infiltrante respecto a los otros tipos de cáncer identificados en la muestra. 24,1 % (7/11) de las pacientes refirieron tener antecedente familiar de segundo

grado, estando asociado a un incremento de 250 % (RP= 3,5) en la prevalencia de los otros carcinomas identificados en la muestra respecto al carcinoma ductal infiltrante. Ninguna de las pacientes indicó tener antecedentes de cáncer en familiares de tercer grado.

El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante, diagnosticado en 93,1 % (27/29) de las pacientes. Una paciente (3,4 %) de 67 años de edad fue diagnosticada con carcinoma lobulillar infiltrante y otra (3,4 %) de 68 años fue diagnosticada con carcinoma ducto lobulillar infiltrante.

En 82,8 % (24/29) de los casos el hallazgo inicial por estudios de imágenes fue la presencia de nódulos, con independencia del tipo histológico de cáncer diagnosticado, mientras que en 17,2 % (5/29) de los casos el hallazgo inicial estuvo representado por microcalcificaciones, encontradas solamente en pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante.

El estadio inicial con mayor frecuencia fue IIA, presente en 31,0 % (9/29) de los casos. Le siguen el estadio inicial IIIB con 24,1 % (7/29) de los casos y el IIB con 17,2 % (5/29). Las prevalencias de los demás estadios oscilan entre 3,4 % y 10,3 %.

Se evaluó la correlación entre el resultado de BGC y las características histológicas de la biopsia preoperatoria, para de esta manera determinar si la invasión linfovascular (ILV), necrosis y grado histológico, predicen en forma individual o influyen el resultado de la BGC. Se obtuvo que la BGC se realizó a 34,5 % (10/29) de las pacientes, de las cuales 30,0 % (3/10) presentaron ILV en la biopsia preoperatoria y ninguna de ellas dio positivo en la BCG ($\tau = 0,05$); 20,0 % (2/10) de las pacientes presentaron necrosis en la biopsia preoperatoria y ninguna de ellas dio positivo en la BGC ($\tau = 0,03$); 80,0 % (8/10) de las pacientes presentaron grado 2 en la biopsia preoperatoria y solo una de ellas resultó positiva en la BGC ($\tau = 0,03$), estableciéndose que

ninguna de estas características tiene predicción o influyen en el resultado de la BGC.

Para conocer las tasas de recidivas loco regionales y a distancia y el tiempo promedio de aparición, se estudió la recurrencia de la enfermedad, evidenciándose que 8 pacientes (27,6 %) presentaron recidivas con un tiempo de aparición entre 1 y 4 años ($\bar{x} = 1,5$; $s = 1,1$); el mayor tiempo de aparición (4 años) corresponde a una paciente con recidiva loco regional (cicatriz - axila) y a distancia (ósea). De las 21 pacientes restantes, una paciente (3,4 %) falleció; 4 pacientes (13,8 %) no registraron información y 16 pacientes (55,2 %) permanecieron en remisión. En el Cuadro 1 se muestran las recidivas registradas en el grupo de pacientes y el tiempo de aparición.

Por último, se presenta la relación entre el tratamiento neoadyuvante y adyuvante recibido con la aparición de recidivas, demostrándose que 12 pacientes (41,4 %) recibieron quimioterapia neoadyuvante y algún tipo de tratamiento adyuvante, bien sea

Cuadro 1. Recidivas registradas en el grupo de pacientes con cáncer de mama, subtipo triple negativo, en el período evaluado

Recidiva	Nº de pacientes	Años*
Cerebral	2	1
Local (cicatriz)	2	1
Local (cicatriz) y 2do primario contralateral	1	2
Loco regional (cicatriz - axila) y ósea	1	4
Ósea	1	1
Ósea/hepática	1	1
Falleció	1	.
Sin recidiva	16	.
Sin información	4	.
Total	29	

*Tiempo transcurrido hasta la aparición de la recidiva.

radioterapia y/o quimioterapia; 10 pacientes (34,5 %) recibieron solamente tratamiento adyuvante (radioterapia más quimioterapia); 1 paciente (3,4 %) no recibió quimioterapia ni radioterapia, pero se desconoce si utilizó radioterapia adyuvante y 1 paciente (3,4 %) no recibió tratamiento alguno. En cinco casos, la información correspondiente al tratamiento no estaba consignada en la historia clínica. Los valores de las RPr indican que la ausencia de tratamiento estuvo asociada a un incremento del 200 % (RPr= 3,0) en la prevalencia de recidiva vs., la aplicación de tratamiento combinado: quimioterapia neoadyuvante + tratamiento adyuvante (radioterapia más quimioterapia), y a un incremento de 233,3 % (RPr= 3,3) en la prevalencia de recidiva vs., la aplicación de tratamiento adyuvante (radioterapia más quimioterapia).

DISCUSIÓN

El cáncer de mama triple negativo es un subtipo de cáncer con características biológicas y patológicas propias. Entre los subgrupos de cáncer de mama, este es particularmente temido porque se asocia con mal pronóstico ⁽¹⁾. Varios estudios han descrito las características clínicas y moleculares del cáncer de mama triple negativo, mostrando que a diferencia de otros subtipos de cáncer de mama, este es distinto debido a una menor supervivencia libre de enfermedad, una mayor predisposición a formar metástasis y un mal pronóstico global, todo ello asociado a una diversidad de factores que hacen que sea el grupo más heterogéneo de los subtipos moleculares ^(13,15).

En general, los factores de riesgo para este tipo de cáncer no están bien precisados, lo que impide estrategias de intervenciones claras y efectivas. En cuanto a la edad promedio de diagnóstico de la enfermedad en las pacientes estudiadas fue de

50 años, resultado comparable con los estudios de otros autores quienes reportan un rango de edad promedio de diagnóstico de 50 años ^(1,11,17). Datos no comparables con el estudio venezolano de La Cruz y col., donde la edad promedio fue superior a los 60 años ⁽¹⁰⁾.

La edad promedio de la menarquía en las mujeres con cáncer de mama triple negativo en esta investigación fue de 12,6 años, coincidiendo con otros reportes a nivel internacional ⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Más del 70 % de las pacientes eran menopáusicas, ninguna con TRH. Datos obtenidos en Argentina, China y Eslovenia muestran resultados similares ⁽²¹⁻²³⁾.

En general, la nuliparidad es considerado un factor de riesgo para cáncer de mama ⁽²⁴⁾, sin embargo, en este estudio más del 90 % de las mujeres con cáncer de mama subtipo molecular triple negativo refirieron al menos un parto. El embarazo temprano ha sido reconocido como un factor protector contra el cáncer de mama. Contradictoriamente, en el cáncer de mama triple negativo la gestación parece ser un factor de riesgo importante. Phipps y col., encontraron que las mujeres que tienen un mayor número de hijos (tres o más partos) tenían 1,4 veces mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama triple negativo, sin embargo, aquellas mujeres multíparas (tres o más partos) tuvieron 22 % menos riesgo de desarrollar tumores hormonales ⁽²⁵⁾. Por lo tanto, la multiparidad está asociada con un riesgo disminuido de tumores hormonales, pero con un riesgo incrementado para el desarrollo de tumores triple negativo ⁽²⁶⁾, además se ha observado que las pacientes nulíparas presentan una sobrevida global significativamente mayor que las pacientes con una historia reproductiva de ≥ 4 niños ⁽¹¹⁾.

Existe una heterogeneidad significativa con respecto a la asociación del uso de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer de mama triple negativo. Algunos estudios han demostrado que su uso aumenta el riesgo de cáncer de mama, aunque otros sugieren que el riesgo puede estar

limitado a un uso reciente ⁽²⁷⁾. En nuestro estudio 31,0 % de la población estudiada, manifestaron ser usuarias en algún momento de su vida de anticonceptivos orales, con un tiempo promedio de 34 meses.

Con respecto a la herencia, en este estudio se evidenció que las pacientes tenían familiares de primer grado con diagnóstico de carcinoma ductal infiltrante de mama en 13 % de los casos, asociado a un incremento de 8,7 % en la prevalencia de carcinoma ductal infiltrante respecto a los otros tipos de cáncer identificados en la muestra. Alireza y col. ⁽¹⁵⁾ y Gado y col., ⁽²⁸⁾, indican un rango de antecedentes familiares de primer grado entre 7,6 % y 24 %, indicando que más del 70 % de los casos presentaron mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*.

El tipo histológico predominante fue el ductal infiltrante en más del 90 % de los casos, similar a los reportado por Quirós y col., Aguilar y col., y Tan y col., ^(13,17,26), con más del 80 % de los casos identificados como carcinomas ductales infiltrantes. El estadio inicial IIA fue el de mayor proporción dentro de la población estudiada, seguido por los IIIB y IIB, llamando la atención la ausencia de estadios I y sólo la presencia de 1 caso estadio IV. Estos resultados son comparables con los obtenidos por otros autores a nivel internacional donde predominaron los diagnósticos en estadios iniciales, del mismo modo en sus investigaciones la presentación de cáncer de mama triple negativo en estadio IV fue muy escasa ^(1,14,29,30).

Con respecto a la presentación clínica y el diagnóstico por estudios de imágenes, en concordancia con los resultados publicados en otros centros ^(31,32), los nódulos o masas fueron las lesiones más frecuentes, en más de 80 % de los casos.

A pesar que los datos histológicos como ILV, necrosis y grado histológico no resultaron valores predictores del resultado de la BGC en este estudio, otros autores han reportado que los

tumores triple negativo se asocian con tumores de mayor tamaño, de alto grado histológico y una mayor tasa de metástasis en los ganglios linfáticos axilares ^(1,16). Adicionalmente, los cánceres de mama triple negativo se han relacionado con mayores índices mitóticos, mayor tasa de positividad para p53, y mayor nivel de Ki-67 en el momento del diagnóstico, destacando la necesidad de evaluar biomarcadores para predecir mejor el pronóstico y considerar el tratamiento adecuado ⁽¹⁵⁾.

La tasa de recidiva locoregional y a distancia de la población en estudio estuvo cerca del 30 %, con un tiempo promedio de aparición de 1,5 años, predominando las recidivas en cicatriz y axila, con un 50 % de pacientes que recibieron algún tipo de quimioterapia neoadyuvante más adyuvancia con quimioterapia y radioterapia, coincidiendo con otras reportes venezolanos, que indican un 19 % de recaídas en pacientes triple negativo, con 30 % de metástasis ósea ⁽¹⁷⁾.

Otros autores han determinado que la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global son más cortas en estas pacientes, con 2,21 veces más probables a desarrollar recaídas, con una probabilidad de muerte 3,21 veces mayor en pacientes con tumores triple negativo, con respecto a los otros tipos de cáncer ⁽³³⁾. De igual forma, se ha determinado que el tipo histológico mixto y lobulillar presentan menor sobrevida libre de enfermedad, y que a mayor invasión ganglionar menor sobrevida libre de enfermedad ⁽¹⁰⁾.

Gracias a evidencia epidemiológica, se han determinado asociaciones socioeconómicas y demográficas con una mayor probabilidad de desarrollar cáncer triple negativo en las poblaciones más pobres y minoritarias. Por lo tanto, la agresividad biológica con pocas direcciones terapéuticas conocidas, genera disparidades en los resultados de cáncer de mama para las poblaciones vulnerables. La evidencia molecular emergente de subpoblaciones triples

negativas, ofrece un gran potencial para futuras direcciones de ensayos clínicos, los cuales deben considerar apropiadamente a las poblaciones en riesgo de subtipos agresivos de la enfermedad, a fin de abordar esta disparidad de forma más completa ⁽³⁴⁾.

Podemos concluir: el cáncer de mama subtipo molecular triple negativo corresponde al grupo más heterogéneo de los subtipos descritos, siendo un gran desafío para los médicos tratantes. Se ha demostrado la gran relación de éste a diversos factores de riesgo, en los que destaca la edad promedio de diagnóstico, siendo las mujeres menopáusicas mayores de 50 años las más afectadas, así como las pacientes que han tenido al menos una para o un aborto, y las que tiene antecedentes familiares de primer y segundo grado para cáncer de mama. El tipo histológico más involucrado es el ductal infiltrante, siendo los estadios II y III los más frecuentes al momento del diagnóstico de la enfermedad, demostrando la agresividad del tumor y su necesidad de quimioterapia neoadyuvante en más del 50 % de los casos.

Importante mencionar que a pesar de que las recidivas sólo se presentaron en menos del 30 % de la población en estudio, en éstas la tasa supervivencia libre de enfermedad fue de 1,5 años siendo la afectación locorregional a cicatriz y axila las de mayor frecuencia, habiendo recibido algún tipo de tratamiento neoadyuvante y adyuvante, destacándose y demostrándose entonces el comportamiento de este subtipo.

REFERENCIAS

1. Nabi M, Ahangar A, Wahid M, Kuchay S. Clinic pathological comparison of triple negative breast cancers with non-triple negative breast cancers in a hospital in North India. *Nig J Clin Pract.* 2015;18(3):381-386.
2. Capote L. Resumen del cáncer en Venezuela. *Rev Venez Oncol.* 2015;27(4):256-268.
3. Ortiz C, Galván. Factores de riesgo reproductivo para cáncer de mama en pacientes atendidas en un hospital urbano de segundo nivel. *Ginecol Obstet Mex.* 2007;7(1):11-16.
4. 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.
5. Pinsky L, Culver J, Hull J, Levy-Lahad E, Daly M, Burke W. Why should primary care physicians know about breast cancer genetics? *West J Med.* 2001;175(3):168-173.
6. Perou C, Surlie T, Eisen M, van de Rijn M, Jeffreyk S, Rees C, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406:747-752.
7. Singletary E. Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg.* 2003;237(4):474-482.
8. Untch M, Gerber B, Harbeck N, Jackisch C, Marschner N, Möbus V, et al. 13th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2013: Primary therapy of early breast cancer evidence, controversies, consensus - opinion of a German Team of experts (Zurich 2013). *Breast Care.* 2013;8(3):221-229.
9. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World J Clin Oncol.* 2014;5(3):412-424.
10. Falck A, Fernö M, Bendahl P, Rydén L. St Gallen molecular subtypes in primary breast cancer and matched lymph node metastases-aspects on distribution and prognosis for patients with luminal A tumor's: Results from a prospective randomized trial. *BMC Cancer.* 2013;13:558.
11. Imigo F, Mansilla E, Delama I, Poblete M, Fonfach C. Clasificación molecular del cáncer de mama. *Cuad Cir.* 2011;25:67-74.
12. Wirapati P, Sotiriou C, Kunkel S, Farmer P, Pradervand S, Haibe-Kains B, et al. Meta-analysis of gene expression profiles in breast cancer: Toward a unified understanding of breast cancer subtyping and prognosis signatures. *Breast Cancer Res.* 2008;10(4):R65.
13. Quirós J, Jiménez Y, Jiménez E, Monge M, Salazar L. Carcinomas invasores triples negativos de la glándula mamaria: Incidencia y características clínico-patológicas. *Acta Méd Costarric.* 2010;52(2):90-95.
14. Bülent Y, Evren F, Feyyaz Ö, Orhan S, Halil K, Fazıl A. Clinic pathological characteristics of triple-negative breast cancers in the Northeast Region of Turkey. *Balkan Med J.* 2014;31(2):126-131.
15. Alireza A, Mehrnoosh E. Pathological characteristics

- of triple-negative breast cancer at main referral teaching hospital, April 2014 to April 2015, Tehran, Iran. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2016;10(4):200-205.
16. La Cruz J, Márquez M, López F, Borges R, Valero J, Valero O. Supervivencia en pacientes con cáncer de mama triple negativo. *Rev Venez Oncol.* 2012;24(2):98-106.
 17. Aguilar D, Carmona P, Saldivia F, Prince J, Ramos S, Gutiérrez N, et al. Carcinoma de mama triple negativo experiencia en Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño". *Rev Venez Oncol.* 2011;23(4):246-249.
 18. Ambrosone C, Zirpoli G, Hong C, Yao S, Troester M, Bandera E, et al. Important role of menarche in development of estrogen receptor-negative breast cancer in African American women. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(9). doi: 10.1093/jnci/djv172.
 19. Dolle J, Daling J, White E, Brinton L, Doody D, Porter P, et al. Risk factors for triple-negative breast cancer in women under the age of 45 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(4):1157-1165.
 20. Brouckaert O, Rudolph A, Laenen A, Keeman R, Bolla M, Wang Q, et al. Reproductive profiles and risk of breast cancer subtypes: A multi-center case-only study. *Breast Cancer Res.* 2017;19(1):119.
 21. Frontini O, Bevacqua U, Arias C, Gon C, Sanchotena V, Carrasco M, et al. Cáncer de mama triple negativo: Evaluación de características clínico-patológicas y factores pronósticos. *Rev Argentina Mastol.* 2017;36(130):73-86.
 22. Ovcaricek T, Frkovic S, Matos E, Mozina B, Borstnar S. Triple negative breast cancer-prognostic factors and survival. *Radiol Oncol.* 2011;45(1):46-52.
 23. Yuan N, Meng M, Liu C, Feng L, Hou L, Ning Q, et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of triple-negative breast cancer patients. *Mol Clin Oncol.* 2014; 2(2):245-251.
 24. Ajay A, Radhakrishna P. Clinical pathological and epidemiological study of triple negative breast cancer. *Int J Res Med Sci.* 2017;5(6):2657-2661.
 25. Phipps A, Chlebowski R, Prentice R, McTiernan A, Wactawski-Wende J, Kuller L, et al. Reproductive history and oral contraceptive use in relation to risk of triple-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(6):470-477.
 26. Tan GH, Taib NA, Choo WY, Teo SH, Yip CH. Clinical characteristics of triple-negative breast cancer: Experience in an Asian developing country. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009;10(3):395-398.
 27. Nafissi N, Faraji M, Hosseini M, Shojaee L, Ziaei F, Esmail M, et al. Relationships between reproductive risk factors for breast cancer and tumor molecular subtypes. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(7):1767-1770.
 28. Gado N, Ibrahim D, Atef D, Kanaan A. Clinical characteristics of triple negative breast cancer in Egyptian woman: Hospital-based experience. *Int J Cancer Ther Oncol.* 2016;4(2):426.
 29. Sarin R, Khandrika L, Hanitha R, Avula A, Batra M, Kaul S, et al. Epidemiological and survival analysis of triple-negative breast cancer cases in a retrospective multicenter study. *Indian J Cancer.* 2016;53(3):353-359.
 30. Wani S, Shah S, Lone M, Sofi M, Najmi A, Teli M, et al. Incidence and clinical profile of triple negative breast cancer in Kashmir. *JMSCR.* 2017;5(4):20746-20749.
 31. Krizmanich-Conniff K, Paramagul C, Patterson S, Helvie M, Roubidoux M, Myles J, et al. Triple receptor negative breast cancer: Imaging and clinical characteristics. *Am J Roentgenol AJR.* 2012;199(2):458-464.
 32. Gao B, Zhang H, Zhang S-D, Cheng X-Y, Zheng S-M, Sun Y-H, et al. Mammographic and clinic pathological features of triple-negative breast cancer. *Br J Radiol.* 2014;87(1039):20130496
 33. Badve S, Dabbs D, Schnitt SJ, Baehner F, Decker T, Eusebi V, et al. Basal-like and triple-negative breast cancers: A critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Mod Pathol.* 2011;24(2):157-167.
 34. Hyslop T, Michael Y, Avery T, Rui H. Population and target considerations for triple-negative breast cancer clinical trials. *Biomark Med.* 2013;7(1):11-21.

RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL QUISTE ANEURISMÁTICO ÓSEO. REPORTE DE 2 CASOS REVISIÓN DE LA LITERATURA

CARLOS HERNÁNDEZ, NELSON URDANETA, ROSARIO REYES, FABIO DE LIMA, RAFAEL ROJAS, FRANCIS RUIZ, ALIRIO MIJARES B.

UNIDAD DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA GURVE, SERVICIO DE RADIOTERAPIA DR. ENRIQUE M. GUTIÉRREZ, CENTRO INTEGRAL DE ONCOLOGÍA, SERVICIO DE RADIOTERAPIA DR. RAÚL VERA V, SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA, SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA, SERVICIO DE CIRUGÍA, CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD, INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA. CARACAS

RESUMEN

OBJETIVO: Reportar nuestra experiencia en el uso de radioterapia en el tratamiento de dos pacientes con quistes óseos aneurismáticos y realizar una revisión de la bibliografía más reciente. **MÉTODO:** Se realizó una revisión retrospectiva de dos pacientes tratados con radioterapia. El primer paciente masculino de 15 años de edad con lesión en C2 irresecable tratado con RTC3D 2 000 cGy dosis total a 200 cGy/día, y la segunda paciente femenina de 18 años con lesión a nivel del sacro irresecable, tratada con radioterapia intensidad modulada con arcos volumétricos, dosis total 2 600 cGy a 200 cGy/día. Tiempo de seguimiento 10 y 4 años respectivamente. **RESULTADOS:** En ambos pacientes se logró el control local de la enfermedad sin complicaciones agudas y crónicas. Aunque la cirugía es el tratamiento de elección en esta afección, la revisión de la literatura demuestra la efectividad de la radioterapia en el quiste óseo como tratamiento único o adyuvante en aquellas lesiones irresecables, no susceptibles a la cirugía o recidivas con posibilidades de control local del 50 % al 100 %. **CONCLUSIONES:** La radioterapia es un tratamiento efectivo y seguro en estos casos como complemento a la cirugía en casos de resección incompleta, recidivas o lesiones irresecables. Las dosis recomendadas oscilan entre 2 000 a 3 000 cGy con fracciones de 180 a 200cGy diarios y menores a 2 000cGy en edad pediátrica.

PALABRAS CLAVE: Radioterapia, quiste, aneurismático, hueso, tratamiento.

SUMMARY

OBJECTIVE: Report our experience in the treatment of two patients with diagnostic of aneurysmal bone cysts treated with radiation therapy and we present a review of the most recent literature. **METHOD:** Retrospective review of two patients with aneurysmal bone cysts treated with radiation therapy. The first patient a fifteen years old male with unresectable lesion in C2, treated with 3DCRT, received 2 000 cGy in two weeks with 200 cGy daily fractions; second patient eighteen years old female unresectable lesion in the sacrum, treated with modulated intensity radiation and volumetric arc, with 2 600 cGy using 200 cGy daily fractions. Follow up time 10 and 4 years respectively. **RESULTS:** In both patients local control of the ABC was obtained without acute or chronic complications. Although surgery is the gold standard in the treatment of ABC, literature review confirms the effectiveness of radiation as a primary or adjuvant treatment, in the management of this disease, in unresectable lesions or not amenable to surgery or in recurrences, with local control rates 50 to 100 %. **CONCLUSION:** Radiotherapy is effective and safe in the treatment of ABC, in unresectable lesions or as adjuvant to surgery in cases of incomplete resection or in recurrences of the disease. Recommended doses oscillate between 2 000-3 000 cGy with 180 to 200 cGy daily fractions, and below 2 000 cGy in pediatrics patients.

KEY WORDS: Radiotherapy, cyst, aneurismal, bone, treatment.

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

Recibido: 12/02/2019 Revisado: 18/03/2019
Aceptado para publicación: 14/05/2019

Correspondencia: Dr. Carlos Hernández. Servicio de Radioterapia Dr. Raúl Vera V. Tel: 0414-9039957
E-mail: rreyes@radioterapia.com.ve

INTRODUCCIÓN

El quiste aneurismático óseo (QAO) es una lesión ósea benigna lítica compuesta por conductos llenos de sangre separados por tabiques fibrosos⁽¹⁾ fue descrito por primera vez en 1942 por Jaffe y Lichtenstein, llamándolos así por su analogía con los aneurismas de las arterias usando el término quístico para enfatizar su localización intra-ósea⁽²⁾. Sin embargo, estas lesiones no son ni aneurismáticas, ni quísticas, puesto a que no son quistes verdaderos y carecen de pared endotelial, pero pueden ser expansivas produciendo cavidades dentro del hueso, y se encuentran revestidos por fibroblastos proliferativos, células gigantes y hueso trabecular⁽³⁾.

Antes se creía que se formaban por el incremento de la presión venosa que causaba extravasación de células y contenido sanguíneo en una especie de quiste o espacio vacío dentro del hueso. La etiología y patogénesis de esta afección no está bien dilucidada, se ha considerado que no es una neoplasia verdadera, sin embargo, se compone de un proceso hemorrágico e hiperplásico⁽¹⁾. Pero recientemente se ha identificado una alteración en el gen *TRE17/USP6* (ubiquitina proteasa específica) que define al menos un grupo de QAO como una lesión neoplásica primaria⁽⁴⁾. El QAO se puede presentar como una lesión primaria, o en otras ocasiones en un 29 %-57 % como secundaria acompañada como otras lesiones tales como: tumores de células gigantes o enfermedades propios del hueso como ontogénesis imperfecta, displasia fibrosa, condroblastoma, fibroma condromixoide, fibroma no osificante, condrosarcoma, fibromixoma, fibrosarcoma, histiocitoma fibroso, granuloma eosinofílico, osteoblastoma, osteosarcoma, entre otras⁽¹⁾.

Los QAO representan alrededor del 1 % al 1,5 % de todas las lesiones óseas, aparecen

de forma más frecuente en las primeras dos décadas de la vida, y es ligeramente más común en el sexo femenino con una tasa de 1,2 a 1,31. Puede localizarse en cualquier parte ósea, con predilección por las metáfisis de los huesos largos en un 60 %- 80 % de todos los casos, sobre todo en los miembros inferiores (fémur y tibia) el 3 % - 30 % de los casos, se localiza en la columna vertebral siendo más común la región cervical y dorsal⁽¹⁾.

En el diagnóstico, la radiografía convencional sigue siendo de importancia, usualmente estas lesiones expansivas osteolíticas en los huesos largos muestran un contorno ovoide. La mayoría se localiza en la metáfisis y usualmente sin extensión a la epífisis. Por lo general, presentan tabiques que van disminuyendo de la periferia a la región central de la lesión, sin embargo, en las vértebras es raro ver los tabiques pero se observan trabéculas en 20 % a 25 % de los casos. Hoy en día la tomografía computarizada (TC) permite ver los tejidos blandos al igual que la resonancia magnética, sin embargo, la TC es mejor para observar la reacción tisular perióstica^(1,5). El uso de los estudios angiográficos muestra la gran vascularización que se observa en la periferia de la lesión⁽¹⁾. El gammagrama óseo usualmente muestra incremento del radio trazador en la periferia de la lesión con disminución en la porción central de la misma, y aunque no es específico para distinguir este tipo de lesión, puede ser de ayuda para distinguirla de un tumor maligno⁽⁶⁾.

Aunque no existe un sistema de clasificación por estadios comúnmente aceptado, el sistema propuesto por Enneking y la sociedad de tumores músculo esqueléticos, podría ser de utilidad: estadio I latente: permanece estático y regresa espontáneamente. Estadio II activo: de crecimiento progresivo sin destrucción cortical. Estadio III: localmente agresivo de crecimiento progresivo con destrucción cortical significativa^(1,7).

En el tratamiento del QAO existen varias opciones terapéuticas con buenos resultados, sin embargo, no existen pautas establecidas en su abordaje debido a ser una patología poco frecuente. El tratamiento quirúrgico ha sido la modalidad de elección, el curetaje aunque usado frecuentemente se acompaña de una alta tasa de recurrencia, por lo tanto debe asociarse a un tratamiento adyuvante ^(1,8). La resección amplia si es posible de realizar produce una tasa control local mayor del 90 % ⁽¹⁾. Otras modalidades empleadas han sido la escleroterapia, embolización arterial, inyecciones de agentes citotóxicos, criocirugía, bifosfonatos entre otras. Recientemente se ha empleado la terapia molecular dirigida con un inhibidor del RANKL, para contrarrestar la actividad osteoclástica del QAO, la cual podría ser un tratamiento novedoso de utilidad ^(1,8-10,11).

La radioterapia es un tratamiento de utilidad que puede emplearse en casos seleccionados no susceptibles a tratamiento quirúrgico como tratamiento único o adyuvante a la cirugía ⁽¹⁾.

El objetivo del presente trabajo es presentar nuestra experiencia en el tratamiento de dos pacientes con QAO sometidos a radioterapia y hacer una revisión de la literatura.

CASO 1

Adolescente masculino de 15 años de edad, quien en enero de 2008 presentó dolor y dificultad para la lateralización del cuello. En la TC se observó lesión expansiva a nivel de C2 multilobulada y heterogénea con extensión hacia el arco lateral del pedículo y partes blandas paravertebrales de lado izquierdo. Evaluado por un cirujano de cabeza y cuello, se consideró una lesión irresecable. El diagnóstico radiológico fue compatible con QAO. Es referido a la unidad de Radioterapia Oncológica del Instituto Médico La Floresta, Estado Miranda.

Se realiza simulación con máscara termoplástica inmovilizadora. Se planifica

tratamiento con técnica de radioterapia conformada 3D, utilizando campos laterales opuestos y fotones de 6 MV dirigidos a la lesión a nivel de la cervical 2 (C2). Recibió una dosis total de 2 000 cGy, en dos semanas, con 10 fracciones diarias. Desde el 28/04/08 al 09/05/08. La tolerancia fue satisfactoria (Figura 1). El paciente ha evolucionado favorablemente en el último control de febrero 2014, la lesión en C2 se había reducido. En el último control clínico de abril de 2015 estaba asintomático, sin alteraciones al examen físico (Figura 2). Fue contactado por vía telefónica en agosto de 2018 y no refiere síntomas.

CASO 2

Paciente femenina de 18 años de edad, con dolor urente en región lumbar bilateral de fuerte intensidad asociado a hipoestésias en ambos miembros inferiores de 4 años de evolución (desde el 2010). Se realiza RM de pelvis que muestra lesión en L5 y S1 que condiciona estrechez del canal medular. Se realiza biopsia la cual fue compatible con QAO. Fue evaluado por neurocirujanos que intentan reseca y embolizar en dos tiempos quirúrgicos los cuales no se pudieron realizar por sangrado durante el acto operatorio, referida al Centro Integral de Oncología Servicio de Radioterapia Raúl Vera en Clínica Guerra Méndez Estado Carabobo.

Se realiza simulación en posición prona con dispositivo de inmovilización tipo *Belly-Board*[®] que consiste en tablero con abertura central donde descansa el abdomen del paciente y condiciona un desplazamiento de las asas intestinales alejándolas del campo de irradiación. Se planifica radioterapia externa con técnica de arcos volumétricos modulados dirigidos a lesión en L5-S1 (Figura 3), con dos arcos con fotones de 6 MV a 200 cGy/día hasta 2 600 cGy en 13 aplicaciones desde el 21/5/14 al 6/6/14. Se evalúa la paciente en agosto de 2018 encontrándose sin síntomas ni alteraciones al examen físico,

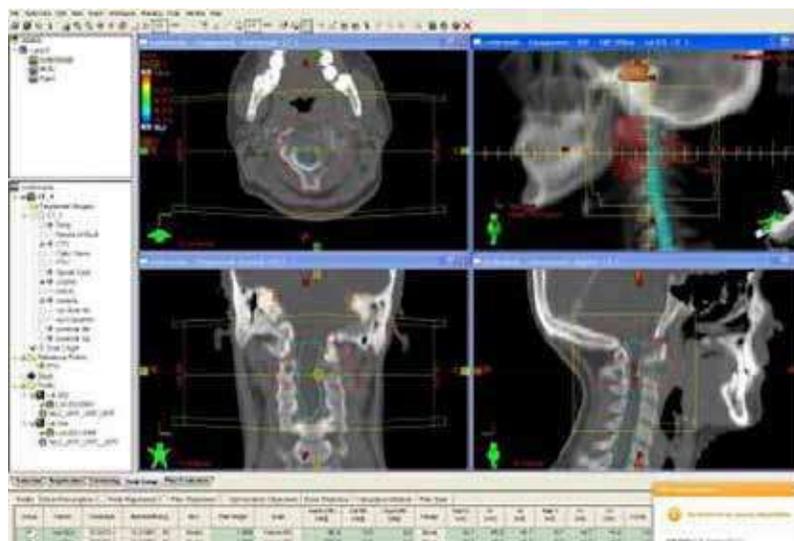
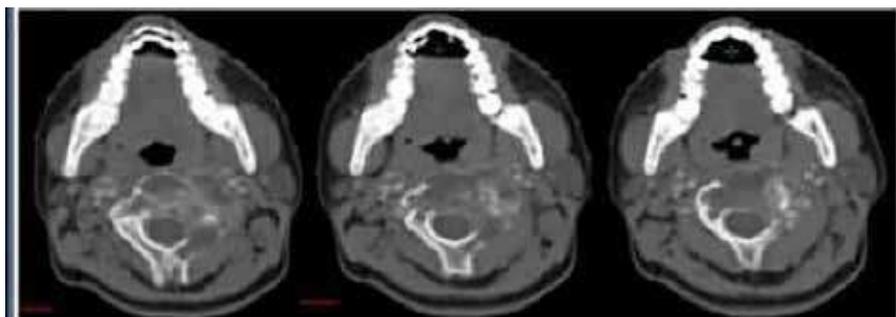


Figura 1. Imágenes del sistema planificación, se aprecia un corte en los 3 planos (axial, coronal y sagital) con la delimitación de la lesión macroscópica y las proyecciones de ambos campos laterales opuestos (derecho e izquierdo).

2008 antes de la radioterapia



2014 después de la radioterapia

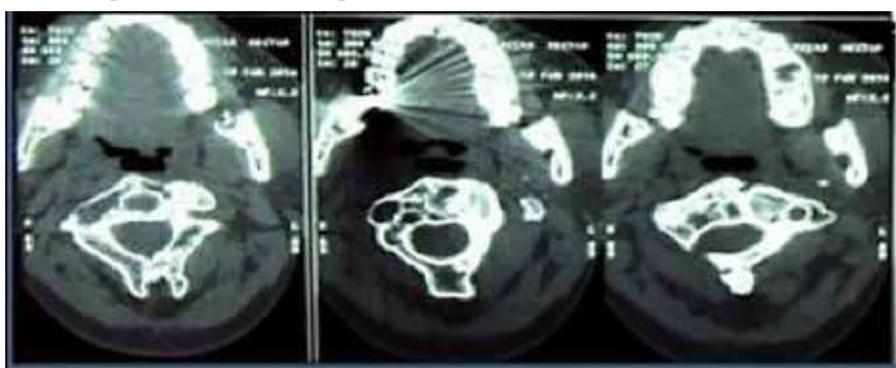


Figura 2. Imágenes comparativas de tomografía donde se observa mejoría a nivel radiológico dada por la disminución del componente heterotópico de la lesión y formación del callo óseo.

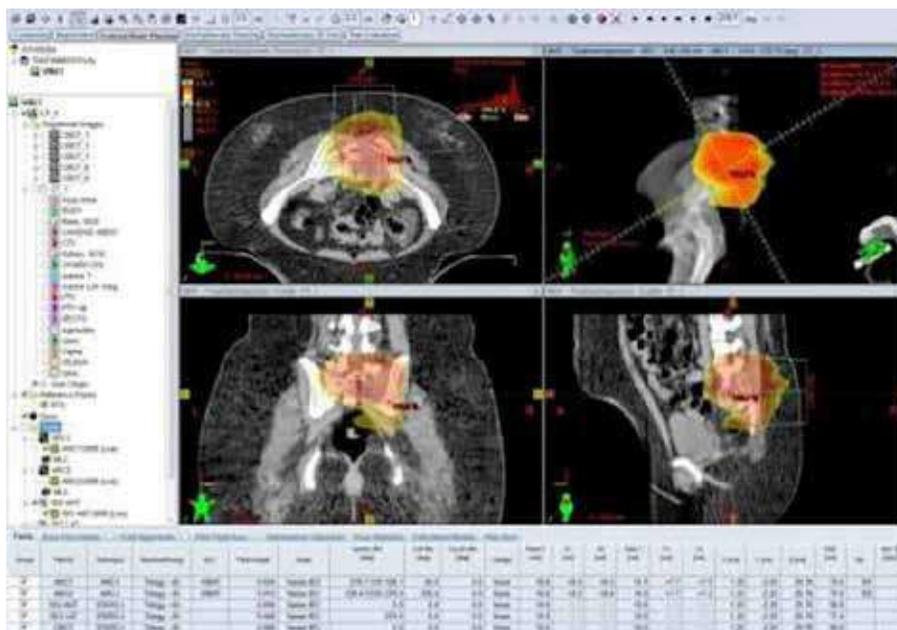
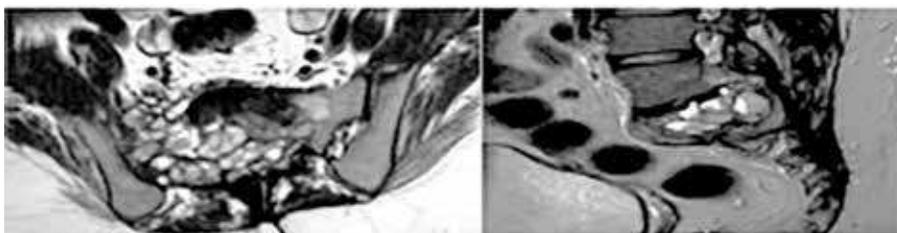


Figura 3. Imágenes del sistema planificación, se aprecian un corte en los 3 planos (axial, coronal y sagital) con la distribución del 100 % de la dosis en color rojo en el área de la lesión macroscópica.

sin complicaciones, se realiza tomografía y resonancia con notable mejoría (Figura 4 y 5).

2014 Antes de la radioterapia



2016 Después de la radioterapia

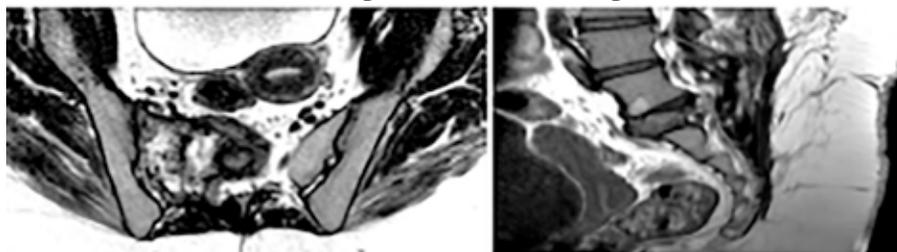


Figura 4. Cortes axiales y sagitales de resonancia en secuencia T1 que muestra el patrón típico en “panal de abeja” y luego se observa notable mejoría por disminución de la heterogeneidad y tamaño de la lesión.

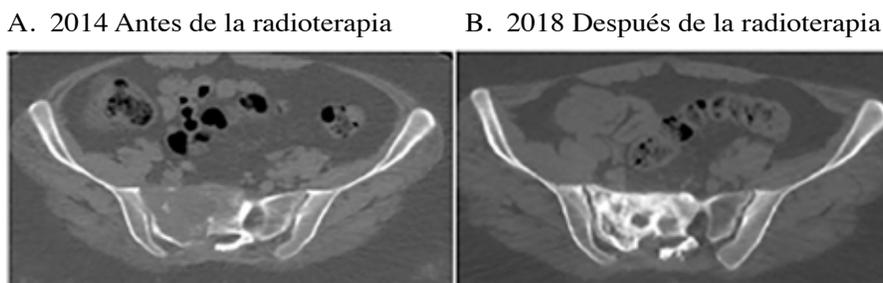


Figura 5. Imágenes comparativas de tomografía en corte axial donde se observa mejoría radiológica dada por la formación del callo óseo.

DISCUSIÓN

Aunque la radioterapia (RT) no es el tratamiento primario de elección en el QAO, es una modalidad de gran utilidad demostrada en pacientes en ciertas localizaciones óseas de la enfermedad donde la resección amplia no es posible o conlleva una alta morbilidad. El mecanismo de acción de las radiaciones no está completamente dilucidado⁽¹²⁾. La hipótesis más aceptada propone que la RT produce obliteración de los vasos de pequeño calibre y que la reducción de la irrigación sanguínea en el QAO conduce a una disminución del tamaño de la lesión y el efecto analgésico de la RT^(12,13).

En cuanto a la técnica de tratamiento, aún no se conoce la dosis óptima en el manejo de esta afección. Se han utilizado a través de los años, diferentes dosis de RT desde 500 a 6 000 cGy. Algunos autores han utilizado 4 000 cGy en 4 semanas 4 000 cGy^(1,14), otros han encontrado que dosis más bajas, del orden de 2 000 cGy a 3 000 cGy en 2 a 3 semanas pueden ser igualmente efectivas^(14,15) o 1 400-1 600 cGy en 7 a 8 fracciones y aún dosis de 500 cGy en 4 fracciones pueden traer respuesta completa y control del tumor^(1,14,16,17).

Es imprescindible en la actualidad el uso de técnicas modernas de RT, equipos de mega-

voltaje como los aceleradores lineales, con una mayor precisión en la administración del tratamiento disminuyendo al máximo las dosis en los tejidos normales para reducir la morbilidad. La dosis recomendada recientemente por autores de amplia experiencia en estas lesiones está entre 2 000 y 3 000 cGy^(1,8,12,18-20). En pacientes en edad pediátrica es preferible, emplear dosis aún menores (por debajo de 2 000 cGy) para reducir las complicaciones a largo plazo; como problemas de crecimiento y osteosarcoma secundarios asociados al tratamiento radiante^(19,20).

En cuanto a los resultados de la RT, varias series se ha comprobado su efectividad, con tasas de remisión completa que oscilan entre el 50 % al 100 %, cuando se utiliza como tratamiento único o asociado al curetaje o resección parcial (Cuadro 1). Si se comparan algunas series en la literatura se puede observar que los resultados de la RT son comparables a los de la cirugía^(12-15,21-27).

En los dos casos reportados en el presente trabajo es en un paciente con QAO en C2 se empleó una dosis de 2 000 cGy en 2 semanas a 200 cGy/día y en la otra paciente con lesión a nivel del sacro se utilizó 2 600 cGy igualmente con fracciones de 200 cGy/día. Se utilizó en ambos pacientes las técnicas modernas, RT conformada con planificación tridimensional (3D) y RT de intensidad modulada con arcos

Cuadro 1. Resultados QAO con radioterapia única y adyuvante

Autor y año	Nº pacientes y seguimiento	Modalidad de tratamiento	Dosis de RT	Seguimiento y resultados %
Capanna 1985 ⁽²²⁾	13/ 15 años	6 RT sola	2 600-5 000 cGy	50 RC 50 NR
		7 Curetaje + RT	2 500-4 800 cGy	100 RC
Campanacci 1986 ⁽²³⁾	23/ > 1 año	8 RT sola		75 RC 25 NR
		15 Curetaje + RT	-	80 RC 20 NR
Vergel di Dios 1992 ⁽²⁴⁾	14/ >2 años	12 Curetaje + RT	Agujas de radio	83 RC
		1RT sola		17 NR
		RT de rescate		100 RC
Marcove 1995 ⁽²¹⁾	11/ 85 meses	11 RT sola	-	90 RC 10 NR
				Feigenberg 2001 ⁽¹²⁾
Boriani2001 ⁽¹³⁾	18/ 2 años	Biopsia + RT	2 600-6 000 cGy	100 RC
		Resección + RT	3 000 cGY	100 RC
		Curetaje + RT	2 000 cGY	100 RC
		Curetaje+ RT	-	100 RC
Basarir 2007 ⁽²⁵⁾	14/ > 2 años	RT sola		
		2 RT sola	-	50 RC
		12 Curetaje+ RT u otro tratamiento		83 RC
Zhu 2015 ⁽²⁶⁾	12/ >3 años	8 Biopsia +RT	2 000-6 000 cGy	100 RC
		1Curetaje + RT	3 000 cGy	100 RC
		1 Resección Subtotal + RT	3 000 cGy	100 RC
		1Embolización+RT	2 880 cGy	100 RC
		1RT sola	2 000 cGy	100 RC
Elsayad 2016 ⁽¹⁵⁾	10/ 5 años	2 600 cGy		100 RC
		6 Curetaje + RT	500-3 960 cGY	100 RC
		3 NR	1 200-3 000 cGy	100 RC 100 RC

RC: Remisión Completa NR: No remisión.

volumétricos (VMAT). En ambos pacientes la enfermedad está controlada con tiempo de seguimiento de 10 y 4 años, respectivamente, después de la administración de la RT. La mayoría de las recidivas en los pacientes con QAO ocurren dentro de los primeros 2 años⁽¹⁾. Por otra parte, hay reportes del uso de re-irradiación con resultados favorables en caso que no exista otra opción terapéutica⁽¹⁾.

Una de los posibles efectos adversos a largo plazo de la RT, ha sido la inducción de neoplasias secundarias en particular sarcomas inducidos por radiación, sin embargo, en la mayoría de estos pacientes habían sido tratados con altas dosis de RT y técnicas hoy en día arcaicas, utilizando campos de tratamiento no bien conformados con energía de ortovoltaje, con la cual se administraba altas dosis a los tejidos adyacentes, hueso y piel^(13,19,20). Además existen reportes de transformación maligna en pacientes que no habían recibido RT⁽²⁷⁾. En la actualidad con las técnicas modernas de tratamiento y la reducción de la dosis de radiación, la aparición de este tipo de complicaciones se ha reducido significativamente^(1,15,24). En los dos pacientes reportados en la presente serie con 10 y 4 años de seguimiento no hemos observado complicaciones a largo plazo.

REFERENCIAS

- Heyd R, Seegenschmiedt M. Aneurysmal Bone Cyst. En: Brady LW, Heilmann HE, Molls M, Nieder C, editores. Radiotherapy for non-malignant disorders. Berlin: Springer; 2008.p.441.
- Jaffe HL, Lichtenstein L. Solitary unicameral bone cyst. Arch Surg. 1942;44(6):1004-1025.
- Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. En: World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2002.
- Ye Y, Pringle LM, Lau AW, Riquelme DN, Wang H, Jiang T, et al. TRE17/USP6 oncogene translocated in aneurysmal bone cyst induces matrix metalloproteinase production via activation of NF-kappaB. Oncogene. 2010;29(25):3619-3629. doi:10.1038/nc.2010.116.
- Mahnken AH, Nolte-Ernsting CC, Wildberger JE, Heussen N, Adam G, Wirtz DC, et al. Aneurysmal bone cyst: Value of MR imaging and conventional radiography. Eur Radiol. 2003;13(5):1118-1124.
- Hudson TM. Scintigraphy of aneurysmal bone cysts. AJR Am J Roentgenol. 1984;142(4):761-765. doi: 10.2214/ajr.142.4.761
- Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms. Clin Orthop Relat Res. 1986;(204):9-24.
- Kransdorf MJ, Sweet DE. Aneurysmal bone cyst: Concept controversy, clinical presentation and imaging. AJR Am J Roentgenol. 1995;164:573-580
- Bonakdarpour A, Levy WM, Aegerter E. Primary and secondary aneurysmal bone cyst: A radiological study of 75 cases. Radiology. 1978;126(1):75-83.
- Martinez V, Sissons HA. Aneurysmal bone cyst. A review of 123 cases including primary lesions and those secondary to other bone pathology. Cancer. 1988;61(11):2291-2304.
- Kieser DC, Mazas S, Cawley DT, Fujishiro T, Tavolaro C, Boissiere L, et al. Bisphosphonate therapy for spinal aneurysmal bone cysts. Eur Spine J. 2018;27(4):851-858. doi: 10.1007/s00586-018-5470-y.
- Feigenberg SJ, Marcus RB Jr, Zlotecki RA, Scarborough MT, Berrey BH, Enneking WF. Megavoltaje radiotherapy for aneurysmal bone cyst. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;49:1243-1247.
- Boriani S. De Iure F, Campanacci L, Gasbarrini A, Bandiera S, Biagini R, et al. Aneurysmal bone cyst of the mobile spine. Report of 41 cases. Spine (Phila Pa 1976). 2001;26(1):27-35.
- Urdaneta N, Ruan L. Radioterapia en el tratamiento de las enfermedades benignas. En: Urdaneta N, Vera A, Pessel RE, Wilson L, editores. Radioterapia Oncológica Enfoque Multidisciplinario. 2ª edición. Caracas: Disinlimed; 2009.
- Elsayad K, Kriz J, Seegenschmiedt H, Imhoff D, Heyd R, Eich HT, et al. Radiotherapy for aneurysmal bone cysts: A rare indication. Strahlenther Onkol. 2017;193(4):332-340. doi: 10.1007/s00066-016-1085-6.
- Marks RD, Scruggs HJ, Wallace KM, Fenn JO. Megavoltage therapy in patients with aneurysmal bone cysts. Radiology. 1976;118(2):421-424.
- Nobler MP, Higinbotham NL, Phillips RF. The cure

- of aneurysmal bone cyst. Irradiation superior to surgery in an analysis of thirty three cases. *Radiology*. 1968;90:1185-1192.
18. Jereb B, Smith J. Giant aneurysmal bone cyst of the innominate bone treated with irradiation. *Br J Radiol*. 1980;53:489-491.
 19. Shah V, Shingal NC, Udawat JP. Response of aneurysmal bone cyst to low doses of cobalt-60 gamma radiation with prolonged treatment. *Br J Radiol*. 1978;51:608-612.
 20. Maeda M, Tateishi H, Takaiwa H, Kinoshita G, Hatano N, Nakano K. High energy low dose radiation therapy for aneurysmal bone cyst. Report of a case. *Clin Orthop*. 1989;243:200-203.
 21. Marcove R, Sheth DS, Takemoto S, Healey JH. The treatment of aneurysmal bone cyst. *Clin Orthop Relat Res*. 1995;(311):157-163.
 22. Capanna R, Albisinni U, Picci P, Calderoni P, Campanacci M, Springfield DS. Aneurysmal bone cyst of the spine. *J Bone Joint Surg Am*. 1985;67(4):527-531.
 23. Campanacci M, Capanna R, Picci P. Unicameral and aneurysmal bone cyst. *Clin Orthop Relat Res*. 1986;(204):25-36.
 24. Vergel De Dios AM, Bond JR, Shives TC, McLeod RA, Unni KK. Aneurysmal bone cyst. A clinicopathologic study of 238 cases. *Cancer*. 1992;69(12):2921-2931.
 25. Başarir K, Pişkin A, Güçlü B, Yıldız Y, Sağlık Y. Aneurysmal bone cyst recurrence in children: A review of 56 patients. *J Pediatr Orthop*. 2007;27(8):938-943.
 26. Zhu S, Hitchcock KE, Mendenhall WM. Radiation therapy for aneurysmal bone cysts. *Am J Clin Oncol*. 2017;40(6):621-624. doi: 10.1097/COC.0000000000000208.
 27. Kyriakos M, Hardy D. Malignant transformation of aneurysmal bone cyst, with an analysis of the literature. *Cancer*. 1991;68(8):1770-1780.

TUMOR DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA OVÁRICO JUVENIL A PROPÓSITO DE UN CASO

RUBÍ QUERO, MANUEL CAMACHO, YUBISAY MUNDARAÍN

INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. LUIS RAZETTI" CARACAS, VENEZUELA

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

RESUMEN

El tumor de células de la granulosa es un inusitado tumor ovárico, más aún en la edad pediátrica, la literatura indica que su prevalencia e incidencia, es mayor en pacientes después de la quinta década de vida con una frecuencia de 3,4 % de todos los tumores malignos ováricos, puesto que la mayoría corresponden a patologías benignas. Produce síntomas derivados de la secreción de estradiol; tiene mejor pronóstico, menor agresividad que el resto de las neoplasias ováricas y una historia natural más prolongada. La cirugía constituye el principal abordaje diagnóstico, de estadiaje y terapéutico. La quimioterapia adyuvante solo se recomienda en estadios precoces con factores de riesgo o en estadios avanzados, aumenta la supervivencia libre de enfermedad y de recaída como la radioterapia. El régimen más utilizado hasta el momento es bleomicina, etopósido y cisplatino con un alto índice de respuesta, planteando siempre que sea posible el rescate quirúrgico.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, células, granulosa, tumor, pediátrico.

SUMMARY

The tumor granulosa cells is an unusual ovarian tumor, even in the children, the literature indicates that the prevalence and the incidence is more higher in patients after the fifth decade of the life with a frequency of 3.4 % of all ovarian malignancies, since most of them correspond to the benign conditions. The tumor produces symptoms derived from the secretion of the estradiol; it has described as better prognosis, less aggressive than other ovarian neoplasms and the natural history was longer. The surgery is the main diagnostic approach and recommended to the staging and the treatment. The adjuvant chemotherapy is recommended only in the early stages with risk factors or the advanced stages, they increases disease free survival and relapse as the radiotherapy. The system most used so far is the bleomycin, the etoposide and the cisplatin with a high response rate, always considering possible the surgical salvage.

KEYWORDS: Cancer, cells, granulosa, tumor, pediatrics.

Recibido: 10/03/2019 Revisado: 15/04/2019

Aceptado para publicación: 01/06/2019

Correspondencia: Dr. Manuel Camacho. Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti", Cotiza, Caracas. Tel: 0414-2072210. E-mail: drmanuelc27@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El tumor de células de la granulosa (TCG) es un tipo de neoplasia inusual que se caracteriza por su capacidad de secretar esteroides sexuales como los estrógenos ⁽¹⁾.

Su presentación es similar a otros carcinomas ováricos pero sus marcadores séricos, su comportamiento biológico, sus factores pronósticos y su manejo terapéutico deben particularizarse.

En vista de lo inusual en cuanto a la incidencia de esta neoplasia en la edad pediátrica y teniendo en cuenta que los tumores de las células de la granulosa son más frecuente en la quinta década de la vida refiriéndonos al subtipo de la granulosa adulta y que la incidencia de los tumores de la granulosa juvenil se manifiestan en pacientes menores de 30 años ⁽²⁾; se presenta el caso de una lactante diagnosticada de un TCG ovárico, su evolución clínica y el tratamiento realizado; se realiza una actualización de los conocimientos sobre este tumor tan infrecuente.

CASO CLÍNICO

Se trata de lactante menor femenino de 5 meses de edad natural y procedente del Estado Apure, con inicio de enfermedad actual en junio de 2015 cuando comienza a presentar distensión, dolor abdominal difuso y evacuaciones líquidas,

por lo cual es llevada a centro de salud de su localidad, donde descartan patología infecciosa; sin embargo, por persistir aumento del perímetro abdominal y palpar una masa sólida en hipogastrio y fosa iliaca izquierda se realiza ecosonograma abdominal y tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen con doble contraste que reporta ascitis severa y lesión ocupante de espacio (LOE) abdominal izquierdo; por lo que se plantea diagnóstico tumor de ovario izquierdo (Figura 1, 2). Se realiza laparotomía exploratoria, el 03 de julio de 2015 obteniendo como hallazgos intraoperatorios líquido sero-hemático abundante en cavidad abdominal, tumor de ovario izquierdo de 10 cm x 5,5 cm aproximadamente de aspecto seroso, con salida de secreción de contenido sero-hemático y útero aumentado de tamaño para la edad. Se obtiene muestra y se realiza citoquímico de líquido ascítico que reportó trasudado. Se realizó estudio de anatomía patológica que reportó tumor de ovario izquierdo, carcinoma de células pequeñas de ovario; en vista de tales hallazgos, es referida al Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” (Caracas, Venezuela) para estudio y seguimiento.

Ante la evidencia de un tumor inusual en la edad pediátrica se solicitó revisión de bloque celular e inmunohistoquímico cuyo resultado es el siguiente: hallazgos inmunohistoquímicos compatible con tumor de célula de la granulosa con área microquística. Se confirma diagnóstico

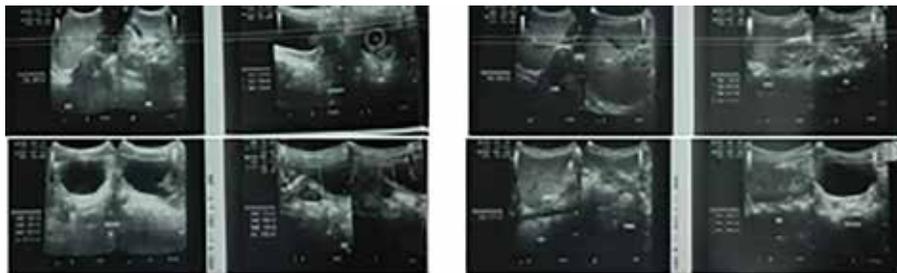


Figura 1. Se evidencia LOE ovario izquierdo, con ascitis moderada.

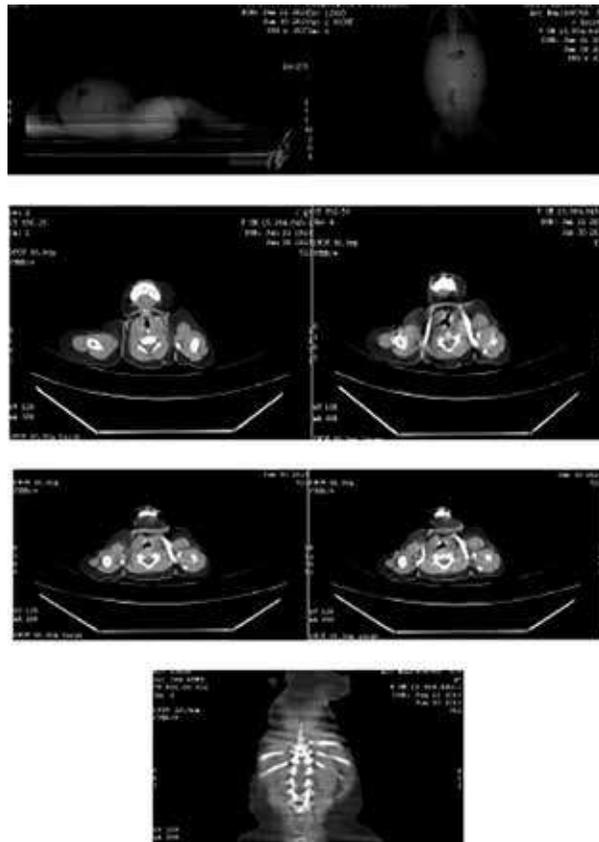


Figura 2. Imágenes de la tomografía axial computarizada, donde se evidencia tumor intra-pélvico.

con una segunda revisión de bloque celular e inmunohistoquímico, que además reporta un índice mitótico elevado, con 7-8 mitosis atípicas por campo de 40 x (Figura 5). Se realiza gammagrama el cual reporta dentro de los límites normales, y perfil hormonal que incluyó α feto proteína (AFP), estradiol, progesterona, testosterona libre y testosterona total, todas dentro de los límites normales. Puesto que este tumor se comporta como tumor germinal. La paciente recibe quimioterapia sistémica a base de bleomicina (0,5 mg/kg/dosis), etopósido (3 mg/kg/dosis), cisplatino (0,7 mg/k/dosis).

La paciente recibió 6 ciclos de quimioterapias protocolizadas cada 21 días, evidenciándose

evolución clínica satisfactoria y nivel de α feto proteína y perfil hormonal sin evidencia de recidiva hasta la fecha. Actualmente en seguimiento por parte del servicio de oncología pediátrica.

DISCUSIÓN

Los TCG constituyen el 2 %-5 % de todos los carcinomas del ovario; y, el subtipo juvenil constituye un mínimo porcentaje; estas neoplasias, tal como su nombre lo indica derivan de las células de la granulosa que forman parte

del estroma ovárico y que son las responsables de la producción de estradiol. La literatura describe dos subtipos: adulto y juvenil, con clínica y hallazgos histopatológicos diferentes entre sí ^(2,3). El TCG juvenil involucra solo al 5 % de todos los TCG y afecta a niñas pre-púber y mujeres menores de 30 años que pueden mostrar una pseudo-pubertad precoz; hasta en el 10 % de los casos se asocia a dolor abdominal acompañado de masa pélvica. El 80 % de estas pacientes son niñas prepuberales, aumentando su incidencia en aquellas con enfermedad de Ollier (encondromatosis múltiple) o síndrome de Maffucci (discondroplasia). También se ha observado un aumento de prevalencia en pacientes sometidas a tratamientos de infertilidad. Puede aparecer incluso durante el embarazo, diagnosticándose incidentalmente, con un comportamiento similar a las no gestantes, pero con mayor riesgo de complicaciones ⁽²⁻⁵⁾. El subtipo juvenil, a pesar de parecer más indiferenciado, tiene un pronóstico más favorable porque se diagnostica tempranamente; contrario al subtipo adulto, cuya clínica insidiosa suele retrasar su sospecha y por ende su diagnóstico, presentando mayor tendencia a la recidiva ^(1,2). Se presenta con irregularidad menstrual, menorragias o amenorrea y raramente infertilidad, pseudo-pubertad precoz en pre-menárquicas e hirsutismo y datos de virilización en casos con componente de células de Sertoli y Leydig. El dolor abomino-pélvico se produce por distensión secundaria a la masa ovárica, a veces como resultado de una torcedura ovárica ^(2,4). Por su particularidad muy vascularizada, el TCG aparece en ocasiones con ruptura intra-tumoral hemorrágica simulando un embarazo ectópico ⁽²⁾. El paso inicial para el diagnóstico es el examen físico, el cual puede ser normal o mostrar evidencia de masa palpable pélvica o abdominal y estudio ecográfico que puede revelar una masa ecogénica, quística o septada en el ovario.

El pilar fundamental del tratamiento y del

estadiaje es la cirugía; en los casos de TCG adulto y mujeres posmenopáusicas es similar a la ajustada para los tumores ováricos ⁽¹⁾. En el subtipo juvenil y en mujeres que desean preservar su fertilidad, una vez excluida la enfermedad a distancia y realizada una biopsia endometrial para descartar afectación, se intentan medidas conservadoras como la salpingooforectomía unilateral ^(6,7).

Macroscópicamente se evidencia una masa quística amarillenta la cual está constituida histológicamente por células de la granulosa sola o en combinación con otras del estroma de los cordones sexuales y patrón de crecimiento difuso en macro-folículos (Figura 3,4). Presentan morfología redonda u oval con abundante citoplasma y sin el típico núcleo en “grano de café” (con una hendidura atravesándolo) del TCG adulto (Figura 5); tampoco aparecen los cuerpos de Call-Exner ^(2,8,9). Estas peculiaridades sirven para el diagnóstico diferencial del TCG juvenil y adulto (Figura 5) y de los carcinomas indiferenciados ováricos, en ocasiones muy dificultosa ⁽²⁾.

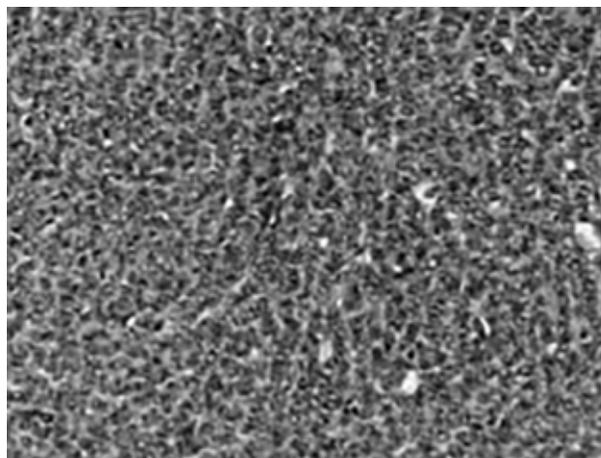


Figura 3. Tumor de la granulosa. (HE 200 x). Patrón difuso.

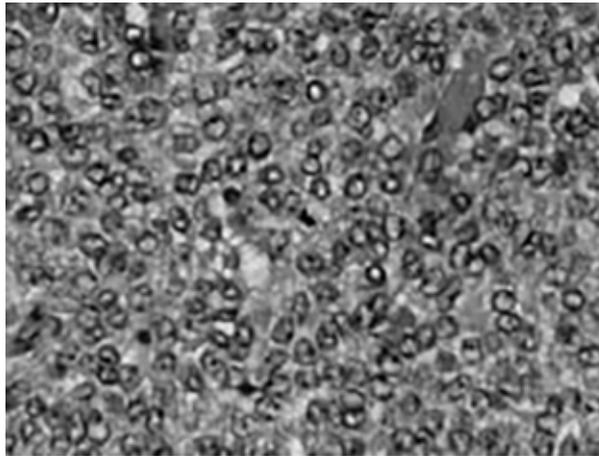


Figura 4. Tumor de la granulosa. (HE 400 x). Detalle de la anterior en la que se observan células de tamaño uniforme, con citoplasma eosinófilo y núcleos redondos con escaso pleomorfismo. Una figura de mitosis en el centro.

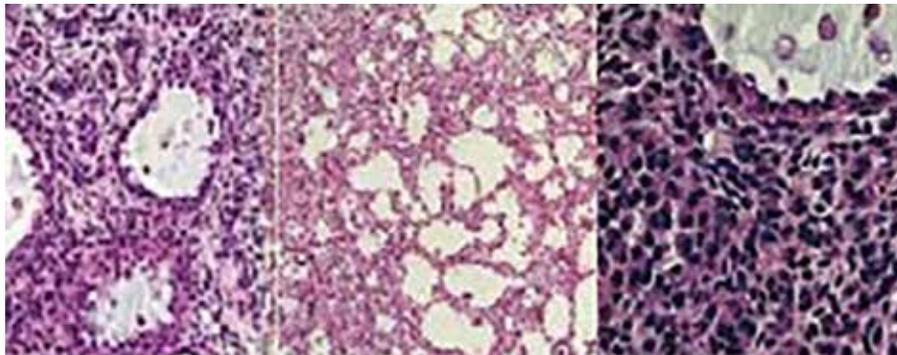


Figura 5. Cortes histológicos del TCG que muestran células medianas con escaso citoplasma eosinófilo, nucléolos prominentes y con hendiduras en granos de café.

REFERENCIAS

1. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol.* 2003;6:1180-1189.
2. Piura B, Nemet D, Yanai-Inbar I, Cohen Y, Glezerman M. Granulosa cell tumors of the ovary: A study of 18 cases. *J Surg Oncol.* 1994;55:71-77.
3. Young RH, Dickersin GR, Scully RE. Juvenile granulosa cell tumors of the ovary: A clinic pathologic analysis of 125 cases. *Am J Surg Pathol.* 1984;8:575-596.
4. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med.* 1993;329:1550-1559.
5. Miller BE, Barron BA, Wan JY, Delmore JE, Silva EG, Gershenson DM. Prognostic factors in adult granulosa cell tumors of the ovary. *Cancer.* 1997;79:1951-1955.
6. Camlibel FT, Caputo TA. Chemotherapy of granulosa cell tumors. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;145:763-765.
7. Savage P, Constenla D, Fisher C, Shepherd JH, Barton DP, Blake P, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: Demographics, survival and the management of advanced disease. *Clin Oncol (R Coll Radiol).*

- 1998;10:242-245.
8. Fujimoto T, Sakuragi N, Okuyama K, Fujino T, Yamashita K, Yamashiro S, et al. Histopathologic prognostic factors of adult granulosa cell tumors of the ovary. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80:1069-1074.
 9. Hildebrandt RH, Rouse RV, Longacre TA. Value of inhibin in the identification of granulosa cell tumors of the ovary. *Hum Pathol.* 1997;28:1387-1395
 10. Homesley HD, Bundy BN, Hurteau JA, Roth LM. Bleomycin, etoposide and cisplatin combination therapy of ovarian granulosa cell tumors and other stromal malignancies: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1999;72:131-137.

SARCOMA DE EWING/TUMOR NEUROECTODÉRMICO PRIMITIVO DE LA PRÓSTATA. REPORTE DE CASO

EUSEBIO CONTRERAS-BORREGO, WILLIAM PERTUZ-GENES, CARLOS BALLESTAS-ALMARIO, CÉSAR REDONDO-BERMÚDEZ

FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE CARTAGENA, HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL CARIBE, COLOMBIA

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

RESUMEN

Los sarcomas de Ewing/tumores neuroectodérmicos primitivos representan 1 % de todos los sarcomas, suelen comprometer huesos y tejidos blandos y 7 casos han sido reportados como primarios de la próstata. Describimos las características clínicas, diagnóstico y tratamiento de un hombre de 27 años con hallazgos inmunohistoquímicos compatibles con sarcoma de Ewing tumor neuroectodérmico primitivo. El pronóstico es pobre, especialmente en la enfermedad metastásica. La limitada respuesta al tratamiento convencional actual está motivando investigación respecto a multimodalidad y nuevas alternativas predictivas y terapéuticas.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma de Ewing, tumor neuroectodérmico primitivo, próstata

SUMMARY

The Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor account for 1 % of all sarcomas, normally involve bone and soft tissues, and 7 cases have been reported of primary located in the prostate. We describe the clinical, diagnosis and treatment a 27 years old male with immunohistochemically findings compatible with prostatic Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor. The prognosis is poor, especially in metastatic disease. Limited response of Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor to conventional treatment current is encouraging research regarding multimodality and new predictive and therapeutic alternatives.

KEYWORDS: Ewing sarcoma, primitive neuroectodermal tumor, prostate.

Recibido: 08/02/2019 Revisado:19/04/2019

Aceptado para publicación:16/06/2019

Correspondencia: Dr. Eusebio Contreras. Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena

de indias, Colombia. E-mail: econtrerasborrego@unicartagena.edu.co

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de Ewing/tumores neuroectodérmicos primitivos (SE/TNEP) primario de la próstata son muy raros⁽¹⁻³⁾. Esta neoplasia maligna representa 1 % de todos los sarcomas, la translocación t(11,22) (q24,q12) que resulta en genes de fusión ES/FLI1 es característica del 95 % de los casos, 98 % expresan CD99 (glicoproteína de superficie codificada en el gen MIC2) y usualmente comprometen hueso (89 %) y tejidos blandos (10 %), localización en órganos que es excepcional⁽⁴⁻⁷⁾. Describimos las características clínicas, diagnóstico y tratamiento de un hombre de 27 años, con hallazgos inmunohistoquímicos compatibles con SE/TNEP prostático. Además, revisamos la literatura (indexada en *Medline*, *Scopus* y *Ebsco*) respecto al caso.

CASO CLÍNICO

Masculino de 27 años de edad, sin antecedentes patológicos o familiares, quien presentó síntomas urinarios obstructivos bajos, de curso progresivo hasta la retención urinaria aguda con necesidad de cateterismo vesical transuretral. Al tacto rectal, próstata aumentada de tamaño (± 70 g), ligeramente dolorosa, lisa, renitente y nodulada en ápex derecho. Antígeno prostático específico (PSA) en 2,46 ng/mL.

Ultrasonografía transrectal evidenció próstata de volumen aumentado 67 cm³, con nódulo de 15 mm y bordes irregulares en zona periférica derecha (Figura 1A), y de la cual fueron tomadas biopsias, cuyo estudio histopatológico reporta: proliferación de células pequeñas redondas azules, células hipercrómicas difusamente dispuestas en haces e infiltrando tejido fibromuscular (Figura 2), inmunohistoquímica positiva a CD99/FLI1 y negativa a queratinas/LCA, cromogranina/vimentina/miogenina/BCL2, hallazgos compatibles con SE/TNEP.

Uretroscopia reportó obstrucción del segmento bulbomembranoso y prostático por masa blanca friable y edema buloso (Figura 1B). TAC (tomografía axial computarizada) evidenció incremento del tamaño prostático, imágenes redondas isodensas a tejido blando en bases pulmonares y ganglios linfáticos inguinales ligeramente aumentados de tamaño (Figura 1C). Gammagrafía ósea reportó hallazgos compatibles con enfermedad metastásica en diáfisis femoral derecha.

Fueron administrados 6 ciclos de quimioterapia (doxorrubicina + ciclofosfamida + vincristina) y terapia radiante pélvica extracorpórea conformacional 3D (45 Gy).

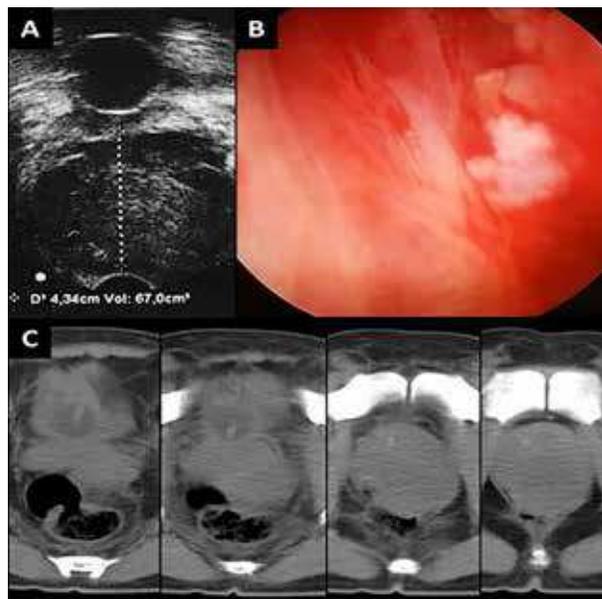


Figura 1. Ultrasonografía transrectal (A), uretroscopia (B), TAC (C).

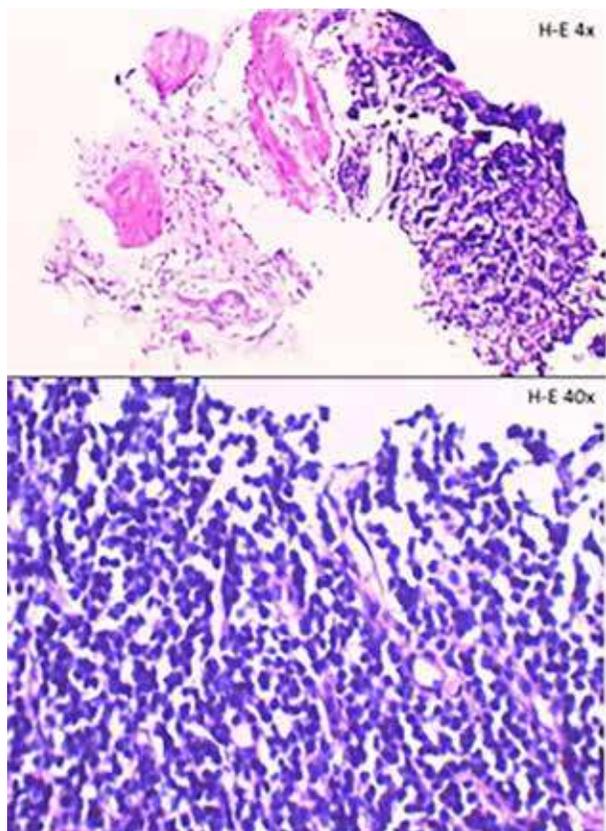


Figura 2. Hallazgos histopatológicos.

DISCUSIÓN

Los sarcomas prostáticos son raros en adultos, representan menos del 1 % de todas los cánceres en esa localización. SE/TNEP corresponde a menos del 1 % de los sarcomas y 7 casos han sido reportados como primarios de la próstata ^(2,8) (Cuadro 1), con edades que oscilan entre los 20 y 31 años (promedio: $26 \pm 3,5$), PSA entre 0,3 ng/mL y 2,06 ng/mL y volumen entre 213 cm³ y 540 cm³ (promedio: $341 \pm 158,6$).

El diagnóstico diferencial incluye otros tumores de células pequeñas, redondas, azules: neuroendocrinos (cromogranina/sinaptofisina+), linfoma (LCA+), rhabdomyosarcoma (miogenina+, raro en adultos), sarcoma sinovial (BCL2+), etc. El 20 % de los SE/TNEP son positivos a citoqueratinas y CD99 no es un marcador específico. En este sentido, la identificación de translocaciones específicas por técnicas moleculares (FISH o PCR-TR) puede ofrecer un diagnóstico conclusivo ^(1,8,9). La escasa incidencia de SE/TNEP no permite evidencias conclusivas respecto al tratamiento. Modelos animales de tratamiento con anticuerpos monoclonales contra

Cuadro 1. Casos reportados en publicaciones indexadas en *Medline*, *Scopus* y *EBSCO*, edad, tratamiento y seguimiento.

Ref	Edad	Tratamiento	Seguimiento
(2)	31	Quimioterapia adyuvante (3 ciclos de ifosfamida, ectoposido, vincristina y doxorrubicina) y radioterapia (42 Gy). Cirugía radical (resección combinada próstata, vesículas seminales y vejiga)	No reportado
(3)	27	Quimioterapia neoadyuvante (6 ciclos de ifosfamida, etopósido, vincristina y doxorrubicina), cisto-prostastectomía y radioterapia adyuvante (40 Gy)	4 meses, remisión completa según hallazgos clínicos y en RMN
(4)	26	No reportado	No reportado
(5)	25	Quimioterapia (4 ciclos de doxorrubicina, ifosfamida, vincristina y actinomicina-D)	RMN evidenció 75 % de regresión tumoral
(6)	20	Quimioterapia neoadyuvante (3 ciclos de ifosfamida), prostastectomía con linfadenectomía extensa.	10 meses, sin recurrencia
(7)	29	Quimioterapia (ifosfamida)	No reportado
(8)	24	Quimioterapia (ifosfamida, doxorrubicina, vincristina y ectoposido)	No reportado

CD99 han inducido rápida apoptosis tumoral en sinergismo con doxorubicina ⁽¹⁾. miR125b es comúnmente desregulado en células tumorales resistentes a doxorubicina, podría ser una futura herramienta predictiva ⁽¹⁰⁾. El pronóstico de la enfermedad metastásica es pobre y desacredita manejo quirúrgico, con 28 % de supervivencia sana y 30 % de global, a 5 años ⁽¹⁾.

En conclusión, SE/TNEP prostático es raro y de mal pronóstico, especialmente en enfermedad metastásica. La limitada respuesta al tratamiento convencional actual esta motivando investigación respecto a multimodalidad y nuevas alternativas terapéuticas y predictivas.

REFERENCIAS

1. Kelleger FC, Thomas DM. Molecular pathogenesis and targeted therapeutics in Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumors. *Clin Sarcoma Res.* 2012;2(1):6.
2. Colecchia M, Dagrada G, Poliani PL, Messina A, Pilotti S. Primary primitive peripheral neuroectodermal tumor of the prostate: Immunophenotypic and molecular study of a case. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127(4):e190-193.
3. Peyromaure M, Vieillefond A, Boucher E, De Pinieux G, Beuzeboc P, Debré B, et al. Primitive neuroectodermal tumor of the prostate. *J Urol.* 2003;170(1):182-183.
4. Thete N, Rastogi D, Arya S, Singh A, Rao P, Chandge A, et al. Primitive neuroectodermal tumor of the prostate gland: Ultrasound and MRI findings. *Br J Radiol.* 2007;80(956):e180-183.
5. Kumar V, Khurana N, Rathi AK, Malhotra A, Sharma K, Abhishek A, et al. Primitive neuroectodermal tumor of prostate. *Indian J Pathol Microbiol.* 2008;51(3):386-368.
6. Funahashi Y, Yoshino Y, Hattori R. Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the prostate. *Int J Urol.* 2009;1(9):796.
7. Mohsin R, Hashmi A, Mubarak M, Sultan G, Shehzad A, Qayum A, et al. Primitive neuroectodermal tumor/ Ewing's sarcoma in adult uro-oncology: A case series from a developing country. *Urol Ann.* 2011;3(2):103-107.
8. Al-Haddabi I, Al-Bahri M, Burney I. Cytokeratin-positive primitive neuroectodermal tumor of the prostate: Case report and review of literature. *Indian J Pathol Microbiol.* 2012;55(4):569-571.
9. Paner G, Aron M, Hansel D, Amin M. Non-epithelial neoplasm of the prostate. *Histopathology.* 2012;60(1):166-186.
10. Keiichiro L, Fukushi J, Matsumoto Y, Oda Y, Takahashi Y, Fujiwara T, et al. miR-125b develops chemo resistance in Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor. *Cancer Cell Int.* 2013;13:21.

SEGUNDA NEOPLASIA PRIMARIA. A PROPÓSITO DE UN CASO

GUILLERMO BRICEÑO, CARGINA ROMERO, YAZMIN MILLÁN, MARÍA CECILIA GÓMEZ, AUGUSTO PEREIRA, CAROLINA SUGAR, NIEVES ALMONTE

SERVICIO DE ONCOLOGÍA. HOSPITAL DE NIÑOS JM DE LOS RÍOS

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

RESUMEN

La segunda neoplasia puede tener el mismo o diferente tipo histológico puede ocurrir en los mismos o diferentes órganos que la neoplasia previa pero en todos los casos surgen a partir de un evento oncogénico independiente. El segundo tumor primario es uno de los problemas más devastadores que enfrentan los sobrevivientes de cáncer. En oncología pediátrica continúan las mejoras en el tratamiento, los sobrevivientes a largo plazo, se enfrentan a nuevos problemas oncológicos con respecto a la morbilidad. A medida que los sobrevivientes de cáncer pediátrico llegan a la edad adulta, el desarrollo de neoplasias malignas secundarias se convierte en un problema importante para estos, ya sea como consecuencia del tratamiento del cáncer original, como la quimioterapia, la radiación ionizante o el trasplante de células madre hematopoyéticas. Presentamos un caso clínico y su tratamiento, visto en nuestra consulta.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, pediatría, segundo primario, quimioterapia, histología.

SUMMARY

The second neoplasm can have the same or different histological type and also occur in the same or in different organs than the previous neoplasia, but all the cases arise from an independent oncogenic event. The second primary tumor is one of the most devastating problems facing in the cancer survivors long term. The pediatric oncology continues the improvements and studies the treatment to the long term cancer survivors, the faced new oncological problems with respect to the patient's morbidity. As the pediatric cancer survivors reach to adulthood, the development of the secondary malignancies becomes a major problem for these cancer patients, either as a result of the treatment of the patient's original cancer, as chemotherapy, the ionizing radiation or the hematopoietic stem cell transplantation. We present a clinical case and its treatment, seen in our hospital consultation.

KEY WORDS: Cancer, pediatric, second neoplasm, chemotherapy, histology.

Recibido: 12/02/2019 Revisado: 15/03/2019

Aceptado para publicación: 17/04/2019

Correspondencia: Dr. Guillermo Briceño. Hospital JM de Los Ríos. Av. Vollmer San Bernardino. Municipio Libertador, Distrito Capital Tel:4169009566.

E-mail: gbricenor@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Son crecimientos anormales de tejido que siguen a una neoplasia previa pero que no son una metástasis de esta. La segunda neoplasia puede tener el mismo o diferente tipo histológico y puede ocurrir en los mismos o diferentes órganos que la neoplasia previa pero en todos los casos surgen a partir de un evento oncogénico independiente. El desarrollo de la segunda neoplasia puede o no relacionarse con el tratamiento para la neoplasia previa por que el riesgo genético o los factores predisponentes pueden ser en realidad la causa ^(1,2).

Los avances en el tratamiento del cáncer han mejorado sustancialmente el pronóstico de los pacientes con cáncer, incluida su esperanza de vida. Actualmente, más del 60 % de los pacientes con cáncer pueden sobrevivir más de 5 años después del tratamiento.

Sin embargo, los avances en el tratamiento del cáncer y las complicaciones a largo plazo después de un tratamiento exitoso se han vuelto cada vez más importantes. El segundo tumor primario es uno de los problemas más devastadores que enfrentan los sobrevivientes de cáncer a largo plazo ⁽²⁾.

Se sabe que los pacientes con una forma de cáncer tienen un mayor riesgo de desarrollar un segundo cáncer. Las causas subyacentes y los determinantes del riesgo son multifactoriales; sin embargo, las mayorías están relacionadas con la etiología compartida, como la inmunodeficiencia, el tabaquismo y el abuso del alcohol. En segundo lugar, los pacientes con cáncer pueden tener cierta predisposición genética al cáncer. En otras palabras, la susceptibilidad hereditaria puede explicar el desarrollo de algunos segundos cánceres primarios ⁽³⁾. Además, el diagnóstico del cáncer y las modalidades de tratamiento como la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia son factores carcinogénicos conocidos. La

incidencia de la segunda malignidad primaria es significativamente más alta cuando se diagnostica el primer cáncer y se administra el tratamiento a una edad temprana. Los sobrevivientes de cánceres infantiles y cánceres de la adultez tienen, en comparación con la población general, un mayor riesgo de desarrollar un segundo tumor primario de 3-6 y 1,5-2 veces, respectivamente ⁽⁴⁾. Las razones de este efecto son desconocidas, pero podría estar relacionado con una mayor tasa de proliferación celular, susceptibilidad del tejido de carcinogénesis con el tratamiento aplicado ⁽¹⁻³⁾.

En oncología pediátrica continúan las mejoras en el tratamiento, los sobrevivientes a largo plazo, se enfrentan a nuevos problemas oncológicos con respecto a la morbilidad. A medida que los sobrevivientes de cáncer pediátrico llegan a la edad adulta, el desarrollo de neoplasias malignas secundarias se convierte en un problema importante para estos pacientes, ya sea como consecuencia del tratamiento del cáncer original del paciente, como la quimioterapia, la radiación ionizante o el trasplante de células madre hematopoyéticas. Esto representa para los pacientes y médicos nuevos desafíos con respecto al tratamiento, la vigilancia y el asesoramiento.

CASO CLÍNICO

Paciente adolescente de 14 años de edad con inicio de enfermedad en mayo de 2016 caracterizado por cefalea holocraneana de fuerte intensidad y mareos es evaluado por neurocirugía realizan estudios de imágenes evidenciándose LOE pineal, se realiza toma de biopsia por neuronavegación reportando: germinoma con marcadores pre-quirúrgicos de LCR y séricos para AFP y HCG negativos.

Cumple protocolo oncológico ACNS 0232 que contempla: carboplatino + etopósido alternado con cisplatino + ciclofosfamida cumple 6 ciclos.

En vista de enfermedad residual mínima cumple radioterapia desde el 03/08/2017 al 10/09/2017 cráneo 3060 cGy, ventrículos cerebrales

3 780 cGy y canal raquídeo 4 500 cGy con estudio de reevaluación cerebral y columna completa sin evidencia de LOE. Alcanzando respuesta completa en septiembre 2017.

Inicia control oncológico mensual con estudios de reevaluación cada 3 meses. Se realiza RMM en enero de 2018 sin evidencia de lesiones. En febrero de 2018 acude a control con marcadores AFP y HCG elevados y con aumento de volumen y dolor abdominal. Se realiza en marzo TAC de tórax, abdomen y pelvis con contraste. Tórax: sin evidencia de lesiones. Abdomen: sin evidencia de alteraciones. Pelvis: lesión ocupante retrovesical sólida que se realiza en forma homogénea con el uso de contraste con un diámetro de 7,3 cm x 8,2 cm de contornos bien definidos.

Evidenciándose, 5 meses posterior a culminar tratamiento para germinoma pineal, LOE retrovesical que pudiera corresponder a extirpe germinal por elevación de marcadores séricos.

Se realiza en abril de 2018 ecosonograma abdomino-pélvico: hígado de situación habitual luce con incremento de la ecogenicidad parenquimatosa, presencia de múltiples imágenes de ecogenicidad mixta ubicadas en todo el tejido hepático, la de mayor tamaño mide 4,3 cm x 3,6 cm ubicado en lóbulo hepático izquierdo correspondiente a metástasis. En región de retro-peritoneo también se muestran imágenes de igual aspecto a las del tejido hepático. Vejiga: LOE que mide 10,4 cm x 6,1 cm de ecogenicidad hipocogénica de bordes bien definidos con características semejantes a las lesiones de hígado.

Es llevado a mesa quirúrgica 16/04/2018. Intervención quirúrgica: hallazgos operatorios: tumoración que ocupa la región pélvica que involucra cara peritoneal de la vejiga, uréteres, cerebroide, multilobular, friable con áreas de necrosis. Múltiples siembras de las mismas características que el tumor de pelvis en todo el epiplón, todo el peritoneo parietal. Tumoración de 6 cm x 6 cm de igual manera en ángulo hepático

del colon. Hígado sin lesiones aparentes.

Biopsia reporta: tumor en peritoneo, ángulo hepático de colon, epiplón compatible con tumor germinal metastásico.

En vista de tales hallazgos, tratándose de tumor con localización, histología y no corresponde a una metástasis de la lesión anterior, y con 11 meses posteriores al diagnóstico anterior se plantea: segunda neoplasia primaria por tumor de células germinales mixto extra-gonadal estadio IV.

Actualmente paciente cumple protocolo PEB (platino, etopósido, bleomicina) (4 ciclo) con marcadores tumorales negativos, en espera de realizar estudios de imágenes controles (Cuadro 1).

Cuadro 1. Control de marcadores tumorales

Fecha	BHCG mUI/mL	AFP ng/mL
03/06/2016 LCR	(-) 3,9	(-) 0,1
02/12/2016 ser	(-) 18,6	(-) 22,36
10/04/2017 ser	(-) < 1,2	(-) 4,61
26/06/2017 ser	(-) 38,8	(-) 9,57
03/10/2017 ser	(-) < 1,2	(-) 1,79
30/11/2017 ser	No realizada	(+) 89,15
08/02/2018 ser	(+) 1432	(+) 302,24
05/03/2018 ser	(+) 2561	No realizada
08/05/2018 ser	No realizada	(+) 77,93
18/06/2018 ser	No realizada	(-) 2,41

DISCUSIÓN

Hoy en día, la situación de los pacientes con segundas neoplasias es cada vez más relevante e importante, esto da más alternativas de supervivencia en el paciente y permite dirigir mejor su tratamiento ⁽³⁾.

Cuando en un paciente con un historial de cáncer previo y una terapia anticancerígena potencial previa, puede ser difícil establecer el diagnóstico de un primario adicional, y difícil decidir el tratamiento adecuado. En la práctica clínica diaria, es importante reconocer estas situaciones y realizar las investigaciones adecuadas debido a las implicaciones relevantes en las estrategias de tratamiento terapéutico posteriores ⁽¹⁾.

Con los avances y la disponibilidad más amplia de pruebas genéticas (por ejemplo, paneles de genes), los pacientes diagnosticados con segundas neoplasias serán cada vez más investigados por una predisposición subyacente al cáncer. Se espera que la ganancia de conocimiento sobre pacientes con cáncer hereditario y sobrevivientes de cáncer permita el desarrollo de medidas específicas de manejo y vigilancia ⁽⁴⁾.

Dado que existe un riesgo de por vida para segundas neoplasias en los sobrevivientes, el oncólogo pediátrico debe continuar supervisando y asesorando a sus pacientes, así como ayudar en su exitosa transición a la atención médica para adultos. Debe hacer énfasis continuo en la investigación de cohortes de sobrevivientes en proceso de madurez para identificar otros posibles factores de riesgo ⁽⁵⁾.

REFERENCIAS

1. Guevara D, Quera R. Cáncer sincrónico y metacrónico detectado con PET/CT en población oncológica. *Rev Med Chile.* 2017;145:1421-1428.
2. Vogt A, Schmid S, Heinimann K, Frick H, Herrmann C, Cerny T, et al. Multiple primary tumours: Challenges and approaches, a review. *ESMO Open.* 2017;2(2):e000172
3. Howe HL. En: Howe HL, editor. *A Review of the definition for multiple primary cancers in the United States.* Princeton, New Jersey. Springfield (IL): North American Association of Central Cancer Registries; 2002.
4. Amer MH. Multiple neoplasms, single primaries, and patient survival. *Cancer Manag Res.* 2014;6:119-134.
5. Utada M, Ohno Y, Hori M, Soda M. Incidence of multiple primary cancers and interval between first and second primary cancers. Disponible en: URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cas.12433> Mayo 2014.

CIRUGÍA EN ESTADIO IV CÁNCER DE MAMA

ÁLVARO GÓMEZ RODRÍGUEZ

HOSPITAL ONCOLÓGICO PADRE MACHADO. SERVICIO PATOLOGÍA MAMARIA SOH IVSS

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

La siguiente revisión tiene como objetivo analizar la cirugía en el cáncer de mama estadio IV, es por ello que desglosaremos los siguientes puntos:

- Definición
- Ventajas / desventajas
- Teorías
- Indicaciones
- Cual cirugía
- Que pacientes se benefician
- Ensayos
- Conclusiones.

Debemos comenzar definiendo que la paciente con diagnóstico de cáncer de mama metastásico, estadio IV, es la que presenta diagnóstico histológico de carcinoma mamario con presencia de enfermedad maligna a distancia según la *AJCC* ⁽¹⁾.

Aproximadamente del 5 % al 10 % de los pacientes con cáncer de mama presentan enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, motivo por el cual en la mayoría de los casos, el papel de la cirugía se limita a la paliación de los síntomas mientras recibe tratamiento sistémico paliativo ^(2,3).

La cirugía en este grupo de pacientes suele ser controversial, difícil de establecer el beneficio e impacto en la sobrevida o supervivencia de los pacientes, sobre todo en aquellos casos en los que se ha realizado alguna intervención quirúrgica.

El tratamiento locorregional de la mama y axila está reservado para la paliación de los síntomas locales, infecciones, sangrado y ulceraciones, porque la percepción de la sobrevida de estos pacientes no depende de la cirugía, sino de la enfermedad a distancia o metastásica.

De todas formas si revisamos los diferentes estudios o ensayos retrospectivos al respecto, observaremos que la cirugía se ha realizado en este grupo de pacientes en porcentajes que varían del 40 % al 60 % con diferentes técnicas, lo que nos indica que no hay consenso al respecto del papel de la cirugía en pacientes con cáncer de mama estadio IV ⁽³⁾.

La morbilidad del paciente, es decir, las enfermedades concurrentes al carcinoma mamario que se puedan presentar, son importantes para decidir realizar o no la cirugía.

Otro punto importante tiene que ver con el hecho de que por lo general pacientes estadio IV la cirugía suele practicarse 6 a 8 meses después

Recibido: 20/04/2019 Revisado: 17/05/2019

Aceptado para publicación: 23/05/2019

Correspondencia: Dr. Álvaro Gómez R. Jefe Servicio Patología Mamaria. SOHIVSS. El Cementerio, calle

Alejandro Calvo I. E-mail: gomezalvaro579@gmail.com.

de establecido el diagnóstico histológico, para ese momento el paciente ya ha iniciado tratamiento sistémico paliativo ⁽⁴⁾.

Por otra parte, se describen pacientes que inicialmente se clasificaron como estadios tempranos, inician el tratamiento sistémico y posteriormente al realizarse los estudios de extensión, se observa la presencia de depósitos secundarios, enfermedad diseminada, ya sea ósea o visceral, lo cual puede ser un sesgo importante al momento de evaluar la sobrevida de estos pacientes con diagnóstico de carcinoma mamario estadio IV ⁽⁴⁾.

Nuevos tratamientos e innovaciones terapéuticas han permitido que las tasas sobrevida a 3 años de pacientes con diagnóstico de estadio IV haya aumentado de un 27 % a un 44 % en los últimos 25 años ⁽⁵⁾.

Esto ha permitido que se plantee nuevamente la necesidad de lograr un control locorregional de la enfermedad, que no exista progresión en la mama o axila, de ahí el papel de la cirugía en estos pacientes, pero sin estar claro si este control tendrá impacto o no en la sobrevida del paciente ⁽⁶⁾.

Algunos autores muestran en sus ensayos como los nuevos agentes tales como taxanos, trastuzumab e inhibidores de aromataza mejoran la sobrevida en los pacientes en estadio IV y publican la contribución de los nuevos esquemas de tratamiento como factores únicos de pronóstico, mejorando la sobrevida en estos pacientes (RR=0,6, P< 0,001) ⁽⁷⁾.

Nguyen DA y col., reportan una respuesta completa del 16 % en pacientes con enfermedad diseminada, a los cuales se les administró tratamientos a base de antraciclinas y agentes alquilantes ⁽⁸⁾.

Vemos que hay un panorama diferente para los pacientes con enfermedad metastásica, donde la cirugía no solo cumple el rol, de toma de biopsias y de material para estudio histológico, o de simple mejora de las complicaciones locales

como ulceraciones o sangrado, y las mal llamadas mastectomías de limpieza.

TEORÍAS

Las ventajas de la cirugía realizadas a pacientes con diagnóstico de cáncer de mama estadio IV, se mencionan entre otras la disminución de la posibilidad de metástasis a distancia, que estas aumenten, mejor respuestas a los tratamientos sistémicos paliativos, mejoras en el sistema inmunológico, disminuir la progresión locorregional del tumor, lo cual tendrá beneficio en la sobrevida, así como control local de las complicaciones de tumores de gran tamaño los cuales suelen producir infecciones, ulceraciones y sangrado ^(9,10).

Al mencionar las desventajas de plantearse una cirugía en estadio IV, se mencionan retardos en el inicio de la quimioterapia o de otros tratamientos sistémicos, se plantea que la extirpación puede representar un aumento en la angiogénesis de los tumores, la dificultad en ocasiones de obtener márgenes negativos y en definitiva bajo porcentaje en la sobrevida de pacientes en estadio IV ^(3,6).

La sobrevida en los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama estadio IV, a los cuales se les realizó cirugía, consiguiéndose control local de la enfermedad, en promedio su sobrevida varía entre 18 a 42 meses, a diferencia de los pacientes en los cuales no hay control local, no se les realizó cirugía, en estos casos la sobrevida en promedio suele ser de 7 a 28 meses ⁽¹¹⁾.

Dentro de las diferentes hipótesis de porqué la extirpación del tumor puede o no contribuir en la sobrevida del paciente se han relacionado entre otras, la cantidad de células tumorales circulantes y su relación con el tamaño del tumor, la invasión de los linfonódulos axilares, papel inmunológico del paciente (huésped/tumor), la angiogénesis y las células madre ^(3,6).

Brevemente diremos que estudios biológicos han tratado de comprobar la asociación entre la

determinación de células tumorales circulantes y el tamaño del tumor, existe la teoría de que una vez extirpado el tumor primario se reduce la cantidad de células tumorales circulantes, y por lo tanto disminuye la posibilidad de diseminación o mal llamada resiembra ⁽⁹⁾.

Respecto a la inmunidad del huésped no está claro que la extirpación del tumor permita que el paciente recobre su inmunidad y mejore la respuesta inmunológica a las células tumorales.

En el caso de la angiogénesis la extirpación del tumor mejora la sensibilidad de las metástasis a la terapia sistémica antiangiogénica, existen dudas en cuanto a la presencia de factores pro y antiangiogénicos, aunque estos últimos parecen predominar en el microambiente sobre todo de las metástasis.

Las células madres o *stem cells* parecen tener un papel importante en el sitio del tumor primario, más que en la localización de los depósitos secundarios o metástasis, con aparente beneficio para el paciente si el tumor es extirpado.

Basándose en la teoría de que la extirpación del tumor primario reduce el número de células tumorales circulantes, lo cual disminuye la posibilidad de desarrollarse nueva enfermedad metastásica o a distancia, es un punto demostrado en otras enfermedades oncológicas como cáncer de colon ovario y riñón, y que pudiera suceder en cáncer de mama.

Es por esto, que en este grupo de pacientes se ha replanteado el impacto que puede tener la cirugía, y el control locorregional en su sobrevida, observándose que hemos pasado de indicar y realizar simplemente biopsias para estudios histológicos y de inmunohistoquímica, a intervenciones quirúrgicas tanto del tumor primario como de las metástasis a distancia, en porcentajes que varían de un 10 % a 60 % de los casos.

REVISANDO LA LITERATURA

Hay puntos interesantes que debemos

considerar, la experiencia y por lo tanto las recomendaciones de cirugía en pacientes con estadio IV, están basadas en estudios retrospectivos, observacionales, que varían según el centro donde son realizados los trabajos ⁽⁸⁾.

Khan y col., publican en 2002 la serie más larga de pacientes estadio IV, incluyen 16 203 pacientes, todos ellos identificados en la base de datos de cáncer del Colegio Americano de Cirujanos, desde 1990 a 1993, en este trabajo al 42,8 % de los pacientes no se les practicó tratamiento local (cirugía), mientras que al resto 57,2 % si se les realizó una mastectomía parcial o total ⁽²⁾.

En este estudio la sobrevida a los 3 años fue del 17,3 % en el grupo que no se le realizó cirugía, 26 % al grupo que se practicó cirugía, pero presentaron márgenes positivos y una sobrevida de 35 % el grupo que se efectuó cirugía y los márgenes en el reporte de la anatomía patológica fueron negativos, independientemente de la cirugía realizada, es decir, mastectomía parcial o total ⁽²⁾.

Los factores que tuvieron en este estudio impacto en la sobrevida fueron la calidad de la cirugía realizada, no el tipo cirugía, el número de metástasis (>1 ; HR=1,25), tipo de metástasis (partes blandas vs., viscerales y óseas; HR=0,74) y la administración de tratamiento sistémico (HR=0,61-0,72). No influyeron por lo tanto el tipo de cirugía, tamaño del tumor, número de ganglios extirpados o comprometidos.

En la mayoría de los estudios, la cirugía estuvo asociada con una disminución del riesgo de muerte aproximadamente de un 40 %, reportándose en la diferentes series que se llevaron a cabo tratamientos quirúrgicos hasta en un 61 % de los casos de pacientes con estadio IV (Cuadro 1).

Para otros autores la cirugía es un factor independiente de sobrevida a 5 años, que no está relacionado con la edad de la paciente, la localización de la metástasis, los receptores

Cuadro 1. Sobrevida global y riesgo de muerte en pacientes con cáncer de mama metastásico tratados con cirugía y sin cirugía.

Autor	Publicación	Pacientes	Cirugía %	Sin cirugía %	P valor
Khan ⁽¹²⁾	2002	16 023	27-31 (3 años)	17,3	<0,0001
Rapiti ⁽¹⁶⁾	2006	300	27 (5 años)	12	0,0002
Fields ⁽²⁵⁾	2007	409	26,8 meses	12,6 meses	<0,0001
Babiera ⁽¹³⁾	2006	224	95 (3 años)	79 (3 años)	0,091
Gnerlich ⁽¹⁵⁾	2007	9 734	36 meses	21 meses	<0,0001
Blanchard ⁽²³⁾	2008	395	27,1 meses	16,8 meses	<0,0001
Cady ⁽²⁴⁾	2008	622	44 (3 años)	24 (3 años)	<0,0001
Bafford ⁽¹⁷⁾	2008	147	4,1 años	2,4 (años)	0,003
Hazard ⁽¹⁴⁾	2008	111	43 (3 años)	37 (3 años)	ND
McGuire ⁽²⁶⁾	2009	566	33 (5 años)	20 (5 años)	0,0015
Ruiterkamp ⁽⁴⁾	2010	728	24,5 (5 años)	13,1 (5 años)	<0,0001
Shien ⁽²¹⁾	2009	344	27 meses	22 meses	0,049
Leung ⁽²²⁾	2010	157	25 meses	13 meses	0,06
Pérez F ⁽²⁰⁾	2011	208	40,4 meses	24,3 meses	<0,0001

hormonales, tamaño del tumor y tipo de quimioterapia recibida ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

El control local en los pacientes con cáncer de mama estadio IV no solo debe evaluarse su impacto en la sobrevida, sino en el beneficio que aportan, al evitar la progresión locorregional de la enfermedad, ejemplo el estudio de Babiera G y col., entre 1997 y 2002, 224 pacientes del *MD Anderson* (seguimiento promedio 32 meses), la cirugía no influyó en la sobrevida, pero si mostró mejoría en el período libre de enfermedad y progresión de enfermedad metastásica en el grupo de pacientes que se les realizó control quirúrgico locorregional (HR=0,54) ⁽¹³⁾.

Hazard y col., publican en el 2008, la experiencia del *Lynn Stage Comprehensive Breast Center*, 111 pacientes, de los cuales a 47 (42 %) se les realizó cirugía, observándose que el control local y regional influye en el período libre de enfermedad y de progresión metastásica, todo ello con el beneficio de que mejora la calidad de vida de los pacientes ⁽¹⁴⁾.

Definitivamente en los pacientes con diagnóstico estadio IV de cáncer de mama, si planteamos la cirugía, esta debe realizarse con la finalidad de no dejar enfermedad, debe ser un procedimiento que asegure los márgenes negativos, como lo refieren Gnerlich y col., y Rapiti y col., en sus publicaciones ^(15,16).

La evaluación de los linfonódulos o ganglios a nivel axilar en una paciente con enfermedad o depósitos secundarios (metástasis) a distancia pareciera no tener importancia el conocer su estado, pero hay autores que sugieren hacer la extirpación del tumor primario, la cirugía más adecuada, obtener márgenes negativos y realizar la disección axilar, lo cual permitirá control regional y podrá tener beneficios en la sobrevida del paciente, sobre todo en aquellos en los cuales por efecto de los tratamientos sistémicos, hay estabilidad y regresión de la enfermedad metastásica, ejemplo de esto son las publicaciones de Rapiti y col., y Rubio y col. ^(10,16).

Otro punto de controversia con respecto al

rol de la cirugía en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama estadio IV, es como integrarla al tratamiento multidisciplinario que recibe el paciente, nos referimos el momento en que debe realizarse mientras recibe tratamiento sistémico.

Poco se ha evaluado este punto, Pérez F y col., publicaron sus conclusiones estableciendo tres grupos dependiendo en que momento del tratamiento sistémico, se realizó la cirugía 1 a 3 meses, 4 a 9 meses y más de 9 meses, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas, pareciera que retardar la cirugía hasta completar el tratamiento paliativo inicial podría ser lo más efectivo ⁽⁹⁾.

Ruiterkamp y col., publican que el potencial beneficio de la extirpación del tumor primario se mantiene aun cuando se retarde la cirugía, en el contexto de que el paciente reciba tratamiento sistémico y observemos que haya respuesta clínica y por imágenes ⁽⁴⁾.

Por supuesto existen publicaciones en las cuales se concluye que la cirugía no influye en la sobrevida de los pacientes con cáncer de mama estadio IV, aun en casos en los cuales el tumor primario es operable, ejemplo de ello es la publicación de Bafford y col., quienes sugieren que la extirpación de la lesión tumoral primaria empeora el pronóstico de la paciente ⁽¹⁷⁾.

Aunque insistimos, la gran mayoría de los estudios y publicaciones e ensayos clínicos retrospectivos y observacionales apoyan el beneficio de la cirugía en el tratamiento multidisciplinario del cáncer de mama estadio IV

FACTORES PARA DECIDIR LA CIRUGÍA

Existen factores de buen pronóstico, que influyen para decidir la cirugía en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama estadio IV, estableciéndose en las diferentes publicaciones los elementos:

1. Tamaño del tumor primario, que sea operable y resecable
2. Ausencia de enfermedad vs., presencia de

invasión linfática axilar

3. Metástasis a distancia única (oligometástasis) vs., múltiples
4. Metástasis ósea o partes blandas vs., viscerales (hígado, pulmón)
5. Presencia de receptores de estrógenos, progesterona
6. Sobre expresión del HER2
7. Pacientes no triple negativos
8. Indicación de quimioterapia como tratamiento de primera línea.

Rashaan y col., publican que pacientes con mejor pronóstico (ejemplo: mujeres jóvenes, sin enfermedades comórbidas, y bajo grado histológico) son con más frecuencia intervenidas quirúrgicamente y por supuesto tienen un beneficio estadísticamente significativo en su sobrevida ⁽¹⁸⁾.

Esto hace que algunos autores sostengan la tesis del sesgo en la indicación y beneficio de la cirugía en estadios IV de cáncer de mama, Domenici y col., publican en 2011, estudio basado en 4 criterios: estado de los receptores hormonales, edad de la paciente, estado del HER, número y localización de las metástasis. Este estudio concluye que no hay diferencias si las pacientes fueron operadas o no, (el grupo sin cirugía 3,5 años de sobrevida vs. 3,4 en el grupo de cirugía) ⁽¹⁹⁾.

En la búsqueda de ver que grupo de pacientes con diagnóstico estadio IV se benefician del control locorregional con cirugía, hay autores que sugieren que deben incluirse estudios moleculares, sobre todo para definir el momento de la cirugía después de la administración de tratamientos sistémicos de inducción, ejemplo de ello son las publicaciones de Pérez F y col. ⁽⁹⁾.

Finalmente Neuman y col., en esa misma línea de investigación observan que el tratamiento locorregional beneficia a las pacientes con receptores estrógeno + y/o her 2 neu + no observándose beneficio en las pacientes triple

negativos ⁽⁷⁾.

ENSAYOS PROSPECTIVOS

Los estudios retrospectivos claramente muestran a un subgrupo de pacientes estadio IV que se benefician de la cirugía, del control locorregional en el marco de un tratamiento multidisciplinario, en donde también la radioterapia cumple un papel importante en la paliación y control de la enfermedad.

Es por eso, estudios o ensayos prospectivos y aleatorizados son la tarea pendiente en el tratamiento del cáncer de mama estadio IV. En curso están el ensayo TATA Memorial Hospital en la India, el *National Turkish trial* y el ensayo ECOG E2108, los cuales traerán un consenso en el papel de la cirugía y la sobrevida de los pacientes con enfermedad metastásica en estadio IV ⁽⁵⁾.

CONCLUSIONES

Como sugiere la Rubio I, probablemente no todas las pacientes en estadio IV se puedan beneficiar de la cirugía del tumor primario, pero el diagnóstico de enfermedad metastásica asintomática, con menor carga tumoral y el advenimiento de nuevas terapias biológicas permiten que la cirugía tenga un nuevo papel en la sobrevida de las pacientes y no el simple hecho de tomar biopsias para estudio histológico, o de solo tratar las complicaciones de una enfermedad local sintomática como suele suceder cuando hay ulceración y sangrado entre otros ^(10,20).

No hay duda de que en las consultas de los servicios de patología mamaria son más las pacientes, de diferentes grupos etarios, en especial jóvenes, con metástasis óseas, únicas, sin enfermedades mórbidas, las cuales responden a las diferentes terapias, esto se traduce en estabilidad, regresión y no progresión de la enfermedad por un determinado tiempo.

De ahí la importancia del control local y regional de la enfermedad, plantear la realización de cirugías, en casos operables, resecables, garantizando márgenes negativos en la glándula mamaria, plantear cirugía axilar y en ocasiones ir acompañados de procedimientos reconstructivos, lo que se traduce en períodos libres de enfermedad más prolongados, calidad de vida para la paciente y aumento de su sobrevida ⁽²¹⁻²⁵⁾.

REFERENCIAS

1. Harris JR, Morrow M, Bonnadonna G. Cancer of the breast. En: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cancer. Principles and Practice in Oncology*. 4ª edición. Filadelfia: Lippincott PA; 1993.p.1264
2. Khan SA, Stewart AK, Morrow M. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer? *Surgery*. 2002;132:620-626.
3. Nguyen DH, Truong PT, Alexander C, Walter CV, Hayashi E, Christie J, et al. Can loco-regional treatment of the primary tumor improve outcomes for women with stage iv breast cancer at diagnosis? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(1):39-45.
4. Ruiterkamp J, Ernst MF, van de Poll-Franse L, Bosscha K, Tjan-Heijnen VC, Voogd AC. Surgical resection of the primary tumor is associated with improved survival in patients with distant cancer at diagnosis. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(11):1146-1151.
5. Khodari W, Sedrati A, Naisse I, Bosc R, Belkacemi Y, AROME (Association of Radiotherapy and Oncology of the Mediterranean area. Impact of loco-regional treatment on metastatic breast cancer outcome: A review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;87(1):69-79.
6. Samiee S, Berardi P, Bouganim N, Vandermeer L, Arnaout A, Dent S, et al. Excision of the primary tumor in patients with metastatic breast cancer: A clinical dilemma. *Curr Oncol*. 2012;19(4):e270-279.
7. Neuman H, Morrogh M, Gonen M, Van Zee KJ, Morrow M, King TA. Stage IV breast cancer in the era of targeted therapy. *Cancer*. 2010;116:1226-1233.
8. Nguyen DA, Truong PT. A debate on loco-regional treatment of the primary tumor in patients presenting with stage IV breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;11(12):1913-1922.
9. Perez-Fidalgo JA, Pimentel P, Caballero A, Bermejo

- B, Barrera JA, Burgues O, et al. removal of primary tumor improves survival in metastatic breast cancer. Does timing of surgery influence outcomes? *Breast*. 2011;20(6):548-554.
10. Rubio I. Cirugía del tumor primario en cáncer de mama metastásica: Podemos contribuir a mejorar la supervivencia? *Cir Esp*. 2008;83(2):61-64.
 11. Rosche M, Regierer AC, Schwarzlose S, Weigel A, Bangemann N, Scheffe JH, et al. Primary tumor excision in stage IV breast cancer at diagnosis without influence on survival: A retrospective analysis and review of the literature. *Onkologie*. 2011;34:607-612.
 12. Khan SA. Primary tumor resection in stage IV breast cancer: Consistent benefit, or consistent bias? *Ann Surg Oncol*. 2007;14:3285-3287.
 13. Babiera GV, Rao R, Feng L, Meric-Bernstam F, Kuerer HM, Singletary SE, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(6):776-782.
 14. Hazard HW, Gorla SR, Kim J, Scholtens D, Kiel K, Gradishar WJ, et al. Surgical resection of the primary tumor in stage IV breast cancer and survival. *Cancer*. 2008;113(8):2011-2019.
 15. Gnerlich J, Jeffe DB, Desphande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: Analysis of the 1988-2033 SEER data. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2187-2194.
 16. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol*. 2006;24:2743-2749.
 17. Bafford AC, Burstein HJ, Barkley CR, Smith BL, Lipsitz S, Iglehart JD, et al. Breast surgery in stage IV breast cancer: Impact of staging and patients selection on overall survival. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115(1):7-12.
 18. Rashaan ZM, Bastiaannet E, Porttielje JE, van de Water W, van der Velde S, Ernst MF, et al. Surgery in metastatic breast cancer: Patients with a favorable profile seem to have the most benefit from surgery. *Eur J Oncol*. 2012;38(1):52-56.
 19. Dominici I, Najita J, Hughes M, Niland J, Marcom P, Wong YN, et al. Surgery of the primary tumor does not improve survival in stage IV breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;129(2):459-465.
 20. Perez Fidalgo JA, Caballero A, Lluch A. Integrating radical local treatment of the primary in the management of stage IV breast cancer. When is the best moment for the resection of the primary tumor? *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:643-644.
 21. Shien T, Kinoshita T, Shimizu C, Hojo T, Taira N, Doihara H, et al. Primary tumor resection improves the survival of younger patients with metastatic breast cancer. *Oncol Rep*. 2009;21(3):827-832.
 22. Leung AM, Vu HN, Nguyen KA, Thacker LR, Bear HD. Effects of surgical excision on survival of patients with stage IV breast cancer. *J Surg Res*. 2010;161(1):83-88.
 23. Blanchard DK, Shetty PB, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients. *Ann Surg*. 2008;247(5):732-738.
 24. Cady B, Nathan NR, Michaelson JS, Golshan M, Smith BL. Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(12):3384-3395.
 25. Fields RC, Jeffe DB, Trinkaus K, Zhang Q, Arthur C, Aft R, et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(12):3345-3351.
 26. McGuire KP, Eisen S, Rodriguez A, Meade T, Cox CE, Khakpour N. Factors associated with improved outcome after surgery in metastatic breast cancer patients. *Am J Surg*. 2009;198(4):511-515.

PRINCIPALES EVENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional

1. II Congreso Oncológico ecancer Perú 2019. Del 18 de julio al 19 de julio 2019. Lima, Perú. Mayor información: <https://ecancereventos.org/>
2. I Congreso Oncológico Internacional Multidisciplinario. Del 19 de julio al 20 de julio 2019. Santo Domingo, República Dominicana. Mayor información: <https://www.interoncologysantodomingo.com/>
3. 2º Congreso Latinoamericano en Oncología y Radioterapia. Del 30 de agosto al 31 de agosto 2019. San José, Costa Rica. Mayor información: www.interoncology.com
4. ECOMED 2019. Del 13 al 14 de septiembre 2019. Caracas, Venezuela. Mayor información: www.ajpyeventos.com.
5. ASTRO. Del 15 al 18 de septiembre 2019. Chicago, EE.UU. Mayor información: www.astro.org.
6. ESMO 2019. Del 27 de septiembre al 01 de octubre 2019. Barcelona España. Mayor información: <http://www.esmo.org/>
7. Congreso Internacional en Oncología y Radioterapia. “Nuevas perspectivas terapéuticas. Del 04 de octubre al 05 de octubre 2019. Bogotá, Colombia. Mayor información: <https://www.eventbrite.es>
8. 8ª. Conferencia Interamericana de Oncología. Del 17 de octubre al 18 de octubre 2019. Buenos Aires, Argentina. Mayor información: <http://www.oncologyconferences.com.ar/>