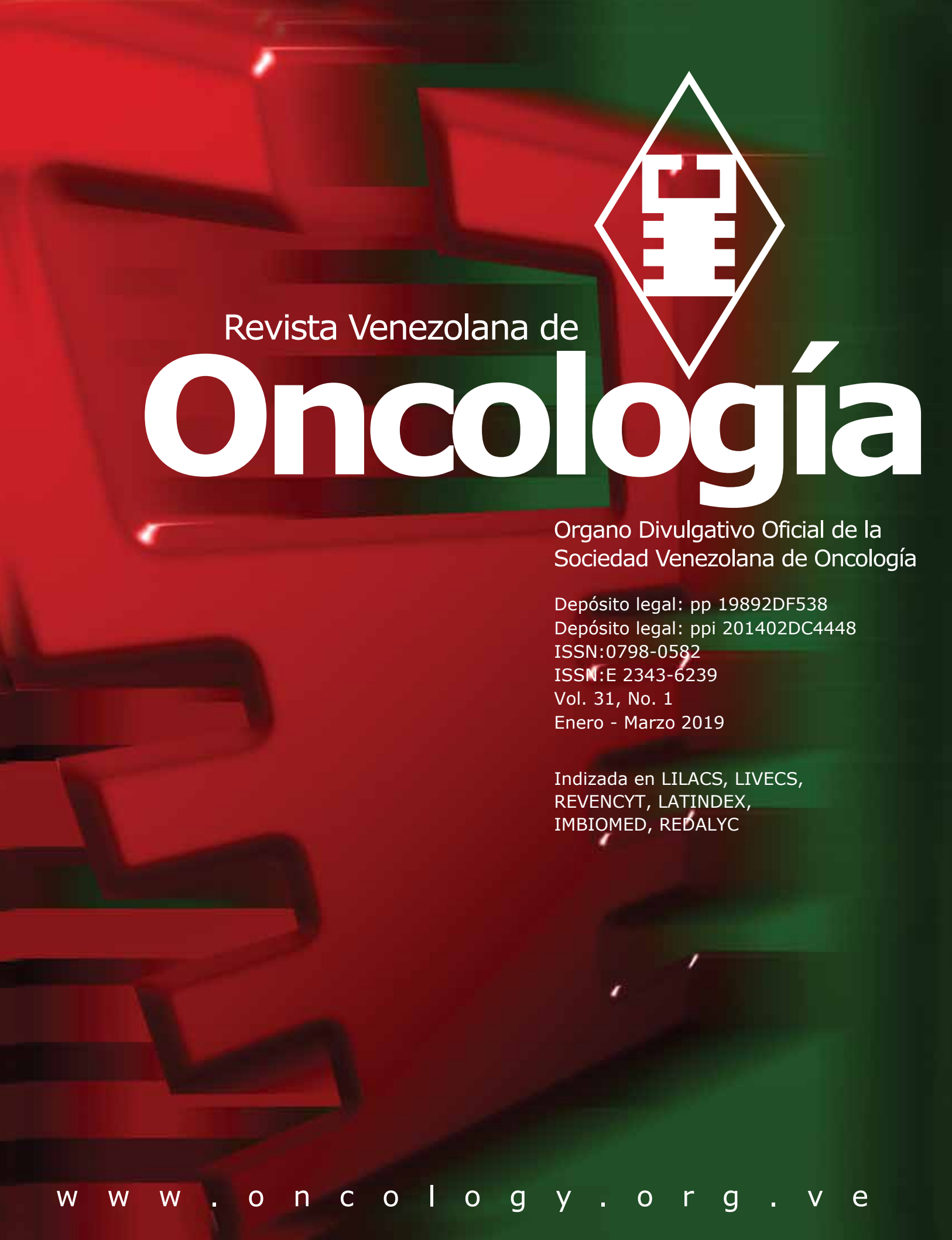


Revista Venezolana de Oncología

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. 1
Enero - Marzo 2019

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

www.oncology.org.ve

Revista Venezolana de

Oncología

VOl. 31 ENERO- MARZO 2019 Nº 1

ISSN: 0798-0582 E 2343-6239 Depósito legal: pp 19892DF538 ppi 201402DC4488

S U M A R I O

EDITORIAL

Un nuevo comienzo. Ingrid Nass de Ledo. 1

ARTÍCULOS ORIGINALES

Cáncer de tiroides en estadios avanzados tratados con inhibidores de tirosina quinasa (Sorafenib). Andrés Calles, Elizabeth Sánchez, Aisa Manzo 2

Concordancia de la sobrevida global, evaluando el tejido adiposo intra-abdominal en cáncer de vesícula biliar. Renzo Reynaldo Gamarra-Manrique 8

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Neoplasia maligna ginecológica. Incidencia en el nuevo milenio. Experiencia del Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Juan Lobo, Franco Calderaro Di R, Jeannie Jurado, Sunangela Escalona, Anthony López, Diego Díaz 16

Propuesta de protocolo diagnóstico, estadificador y quirúrgico para el cáncer de endometrio. Alfredo Borges G, Ronald Castillo G, María Giménez, Daniel Guerrero. 24

CASOS CLÍNICOS

Metástasis solitaria intraparenquimatosas del bazo. Estudio clínico patológico e inmunohistoquímico. Luis Pérez, Eddy Verónica Mora, Rodolfo Bracho, Iván Tortolero, Miguel Pacheco. 34

Hemangiopericitoma primario de pulmón como hallazgo incidental. Reporte de dos casos. Juan C Araujo-Cuauro, Fernando Fernández, Milagros Sánchez. 40

Tumor seroso *borderline* de ovario tratamiento preservador de fertilidad. Caso clínico revisión de la literatura. Ronald Castillo Guzmán, María Victoria López Marcano, Déborah López Toro Wilfredo Perfetti Girón, María Malaspina, María Gimenez 50

COMUNICACIONES BREVES

Uso de Anfotericina B: Pacientes con linfoma no Hodgkin células B tipo Burkitt por Histoplasma Capsulatum. Nilda Rojas, Francis Sposito, Manuel Camacho, Yubisay Mundarain. 56

DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA

Tratamiento con radioterapia quimioterapia neoadyuvante vs., adyuvante en adenocarcinoma de recto. Experiencia de 15 años. Rosario Reyes Reyes, Nelson Urdaneta Lafee, Laura Aguirre Pacheco, Carlos Hernández, Andrés Vera Gimón, Sara Ott Itriago, Laura Ruan Santander, Raúl Vera Gimón, Carlos Sucre Márquez. 60

CARTAS AL EDITOR

Tendencia de la frecuencia de cáncer de mama detectado por tamizaje en seguro social ESSALUD. Antoni Nelson Osorio Mendoza, Claudia Flor Quiroz García, Víctor Hugo Torres Anaya, Risof Rolland Solis-Condor, Cristian Díaz-Vélez. 79

NOTICIAS

Principales Eventos Nacionales e Internacionales 81

Instrucciones generales para los autores V

Venezuelan Journal of

Oncology

VOl. 31 JANUARY -MARCH 2019 No. 1

ISSN: 0798-0582 E 2343-6239 Legal deposit: pp 19892DF538 ppi 201402DC4488

S U M M A R Y

EDITORIAL
A new beginning. Ingrid Nass de Ledo 1

ORIGINAL ARTICLES
Thyroid cancer in advanced stage treated with inhibitors of tyrosine kinase (Sorafenib). Andres Calles, Elizabeth Sanchez, Aisa Manzo 2

Concordance of overall survival, evaluating the intra-abdominal adipose tissue in gallbladder cancer. Renzo Reynaldo Gamarra-Manrique 8

REVIEW ARTICLES
Gynecologic malignancy. Incidence in the new millennium. Experience of the IVSS Hospital Oncology Service. Juan Lobo, Franco Calderaro Di R, Jeannie Jurado, Sunangela Escalona, Anthony Lopez, Diego Diaz 16

Proposal for diagnostic, surgical and estadificador Protocol for endometrial cancer. Alfredo Borges G, Ronald Castillo G, Maria Gimenez, Daniel Guerrero 24

CLINICAL CASES
Intraparenchymal solitary metastasis of the spleen. Clinical pathological and immunohistochemical study. Luis Perez, Eddy Veronica Mora, Rodolfo Bracho, Ivan Tortolero, Miguel Pacheco. 34

Primary Hemangiopericytoma of lung as incidental finding. Report of two cases. Juan C Araujo-Cuauro, Fernando Fernandez, Milagros Sanchez. 40

Ovary fertility sparing treatment in borderline serous tumor. Clinical case review of the literatura. Ronald Castillo Guzman, Maria Victoria Lopez Marcano, Deborah Lopez Toro Wilfredo Perfetti Giron, Maria Malaspina, Maria Gimenez 50

BRIEF COMUNICATIONS
Use of Amphotericin B: patients with non-Hodgkin type B cells lymphoma Burkitt by Histoplasma Capsulatum. Nilda Rojas, Francis Sposito, Manuel Camacho, Yubisay Mundarain. 56

INTEREST IN ONCOLOGY
Treatment with radiation therapy neoadjuvant chemotherapy vs., adjuvant in adenocarcinoma of rectum. 15 years of experience. Rosario Reyes Reyes, Nelson Urdaneta Lafee, Laura Aguirre Pacheco, Carlos Hernandez, Andres Vera Gimon, Sara Ott Itriago, Laura Ruan Santander, Raul Vera Gimon, Carlos Sucre Marquez. 60

LETTER TO THE EDITOR
Trend in the frequency of breast cancer detected by screening in ESSALUD social security. Antoni Nelson Osorio Mendoza, Claudia Flor Quiroz Garcia, Víctor Hugo Torres Anaya, Risof Rolland Solis-Condor, Cristian Diaz-Velez. 79

NEWS
Principal National e International Events 81

General instruction for authors. V

Revista Venezolana de

Oncología

VOl. 31 ENERO - MARZO 2019 Nº 1

EDITORA:
Dra. Ingrid Nass de Ledo.

COMITÉ EDITORIAL:

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

EDICIÓN Y PUBLICIDAD:

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

DISTRIBUCIÓN:
Sociedad Venezolana de Oncología

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

ISSN:
0798-0582
E2343-6239

ÍNDICES:
Revista indexada en: LILACS - Literatura Latino¬ americana 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 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)

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

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

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

ESTRUCTURA DE LA REVISTA VENEZOLANA DE ONCOLOGIA

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

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

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

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

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

Casos Clínicos: Comprende reportes de casos clínicos, acompañados de análisis y revisión de la literatura.

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

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

Cartas al Editor: Comunicaciones breves, preguntas y controversias basados en el material publicado recientemente en la revista. Máximo 2 hojas y 5 referencias bibliográficas.

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

Instrucciones para los Autores: Se publicará en todos los números de la Revista, las indicaciones generales para la realización y entrega de manuscritos.

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

La Revista Venezolana de Oncología se distribuye en forma gratuita a los miembros de la Sociedad Venezolana de Oncología. 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 Nº: 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.
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 impor-

tantes del estudio y las conclusiones subsiguientes; implicaciones de sus hallazgos y limitaciones. Relacionar sus conclusiones con otros trabajos y con los objetivos del estudio.

Agradecimientos: Enumerar todos los colaboradores que no llenen los criterios de autoría.

Referencias: De acuerdo con las normas del ICMJE (febrero 2015).

Las referencias bibliográficas deben citarse en el texto, entre paréntesis y en números arábicos 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

Rev Venez Oncol 2019;31(1):1

UN NUEVO COMIENZO

INGRID NASS DE LEDO
EDITORA

Luego de haber finalizado el XVIII Congreso Venezolano de Oncología, donde se superaron toda clase de obstáculos y este se culminó con éxito, iniciamos un nuevo volumen de nuestro órgano divulgativo oficial, este corresponde al volumen 31 de publicación ininterrumpida a través de estos años.

Se presentaron en el Congreso pasado trabajos de alta calidad y en este el número 1 correspondiente a los meses de enero a marzo 2019, incluimos en sus páginas aquellas investigaciones merecedoras de los premios: "Dr. Gustavo Rojas Martínez" y "Dr. Fernando Rodríguez Montalvo", así seguimos demostrando que hay calidad científica y trabajo en nuestro medio.

Si bien es cierto, que atravesamos tiempos difíciles y que este año que comienza se vislumbra muy complicado, como un aporte a nuestra esperanza siguen llegando trabajos a la redacción de la Revista, no solo de las instituciones venezolanas sino de otros países; esto nos compromete como publicación periódica a seguir manteniendo los estándares y cumplir con las normas establecidas.

Escribir y publicar no es una tarea fácil, requiere tiempo, dedicación y esfuerzo, que al final se ve compensado cuando compartimos nuestra investigación con otros colegas. El envío de sus trabajos y cumplir con las normas e instrucciones a los autores nos hacen el trabajo de correctores y editores más llevadero. De nuevo agradecidos con la Editorial ATEPROCA por su constante apoyo.

La Revista debe continuar, es el reto y el compromiso de una nueva Junta Directiva que regirá los destinos de la Sociedad entre los años 2018-2020, época difícil que debe estimularlos a acrecentar el sentido del trabajo en equipo y sobre todo estar muy conscientes de la importancia de una publicación científica y su repercusión entre los integrantes de nuestra comunidad oncológica.

Todos unidos en un gran equipo lograremos perseverar a través del tiempo y continuar la labor ininterrumpida de nuestros antecesores.

Que este número 1 sea el comienzo esperanzador de un mejor año para todos.

Rev Venez Oncol 2019;31(1):2-7

CÁNCER DE TIROIDES EN ESTADIOS AVANZADOS TRATADOS CON INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA (SORAFENIB)

ANDRÉS CALLES, ELIZABETH SÁNCHEZ, AISA MANZO P.

SERVICIO DE RADIOTERAPIA Y MEDICINA NUCLEAR. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

TRABAJO GANADOR PREMIO "DR: GUSTAVO ROJAS MARTÍNEZ". 2018.

RESUMEN

OBJETIVO: Este estudio pretende evaluar la sobrevida global en los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides localmente avanzado yodo refractario. **MÉTODO:** Son 8 casos tratados con inhibidores de tirosina quinasa (Sorafenib) en el período comprendido entre 2014-2017. Las variables estudiadas fueron: Epidemiológicas, laboratorios tiroideos, histología, tratamiento, supervivencia posterior al tratamiento. Se tomó como significativo una P<0,05. **RESULTADOS:** Edad media entre los pacientes fue 51 años ± 22,1 años, el sexo prevaleciente fue femenino (75 %). El lugar de procedencia más incidente fue Estado Miranda (50 %). Los valores de laboratorio al momento del diagnóstico fueron tiroglobulina (290,2 ± 250,7), la TSH (11,3 ± 13,9) y la antitiroglobulina solo fue positiva en un paciente (87,5 %). La T predominante fue T3 (50 %), la N que prevaleció fue N1B (62 %) y M1 (62,5 %). El estadio predominante fue IVC (50 %). El grupo histológico predominante fue papilar (62,5 %). Se les realizó tiroidectomía total con vaciamiento bilateral al 75 % de los pacientes. Posteriormente recibieron ^{131}I, para los cuales se obtuvieron una dosis media de 227,5 mCi con desviación de estándar: 188,1 mCi. La mayoría recibió radioterapia externa a región cervical (87,50 %). La sobrevida global 3 años posteriores al tratamiento fue 87,5 %. **CONCLUSIONES.** El control de la enfermedad a largo plazo en estos pacientes avanzados puede obtenerse con Sorafenib. En nuestro estudio evidenciamos que es un fármaco adecuado para controlar la enfermedad en pacientes con cáncer de tiroides yodo refractarios.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, tiroides, papilar, yodo, Sorafenib.

SUMMARY

OBJECTIVE: This study aimed evaluates overall survival in patients with locally advanced thyroid iodine refractory differentiated carcinoma. **METHOD:** 8 cases treated with inhibitors of tyrosine kinase (Sorafenib) in the period 2014-2017. The variables studied were: epidemiological, laboratory thyroid histology, treatment, post-treatment survival. P was taken as meaningful < 0.05. **RESULTS:** Mean age among patients was 51 years ± 22.1 year, prevailing sex female (75 %). Place of origin more incident was Miranda State (50 %). At the time of the diagnostic laboratory values were thyroglobulin (290.2 ± 250.7), TSH (3 ± 13.9 11) and the single antithyroglobulin was positive in one patient (87.5 %). The predominant T was T3 (50 %), the N that prevailed was N1B (62 %) and M1 (62.5 %). The predominant stadium was IVC (50 %). The predominant histological group was papillary (62.5 %). The predominant stadium was IVC (50 %). The predominant histological group was papillary (62.5 %). He was performed in total thyroidectomy with bilateral clearing to 75 % of patients. Subsequently received ^{131}I, for which an average dose of 227.5 mCi with standard deviation were obtained: 188.1 mCi. Most received radiotherapy external cervical region (87.50 %). Global survival 3 years after treatment was 87.5 %. **CONCLUSIONS:** The control of disease in long run in these advanced patients can get with Sorafenib. In our study we showed that it is a suitable drug to control the disease in patients with cancer of thyroid iodine refractory.

KEY WORDS: Cancer, thyroid, papillary, iodine, Sorafenib.

Recibido: 04/08/2018 Revisado: 20/09/2018
Aceptado para publicación: 19/10/2018

Correspondencia: Dr. Andrés Calles. Hospital Universitario de Caracas, Los Chaguaramos. Servicio de Radioterapia y Medicina Nuclear. UCV. Tel: 0426-1635123. E-mail: acalles@fmed.luz.edu.ve

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente siendo el carcinoma papilar de tiroides (CPT) el subtipo histológico de mayor incidencia, que representa el 75 %- 80 % de los casos. Clásicamente se le ha considerado a este cáncer como de buen pronóstico teniendo en cuenta los datos que describen cánceres ocultos en autopsias en hasta un 20 % de pacientes fallecidos por otras causas. Está generalmente caracterizado por un curso lento y es potencialmente curable cuando se descubre en etapas tempranas [1,2].

Posee una baja aunque creciente incidencia, así como una baja letalidad. En 2008, la incidencia mundial de carcinoma de tiroides estimada fue 213 179 (una tasa global estandarizada por edad de 3,1 casos por cada 100 000 personas), asociada a una estimación de 35 383 muertes por carcinoma de tiroides [3].

La incidencia de cáncer de tiroides aumentó exponencialmente en todo el mundo a expensas de pequeños tumores de estirpe papilar. La causa de esta tendencia no está totalmente clara, pero podría reflejar los efectos combinados de una mayor detección debido al uso rutinario de la ecografía de la región cervical (y tiroidea), asociados a un mayor acceso a la salud y al nivel socioeconómico del paciente [4].

En Venezuela la incidencia del cáncer de tiroides para el 2012 fue del 1 % según cifras reportadas por el Ministerio del Poder Popular para la Salud [5].

La cirugía es la principal modalidad de tratamiento en pacientes con CDT, en la mayoría de los casos, tiroidectomía total. Tras la cirugía inicial, se administra yodo radioactivo (RIA) con el objetivo de conseguir la ablación total de cualquier resto de tejido tiroideo y el posible tumor residual microscópico [3].

La mayoría de personas tienen un buen pronóstico tras el tratamiento estándar, sin embargo, existe un pequeño grupo de pacientes en los que el cáncer progresa a pesar del tratamiento con RIA. La supervivencia a largo plazo de pacientes con CDT resistente a RIA es bastante pobre, con una supervivencia global a los 10 años de sólo el 10 %. Una vez el carcinoma no responde a RIA, la supervivencia global cae a una media de tres años [3].

En los pacientes con enfermedad avanzada o metástasis y resistentes a yodo, las opciones son muy limitadas, valorándose en este punto la inclusión de los pacientes en ensayos clínicos [4]. La quimioterapia es una alternativa eficaz en un porcentaje limitado de pacientes (20 %-30 %) a expensas de una alta toxicidad. Se han ensayado distintos agentes en monoterapia como doxorrubicina, dacarbacina o 5-fluorouracilo. Otras alternativas son los análogos de somatostatina marcados con el radiofármaco ^{90}Y (DOTATOC) o la administración de etilyodobencilguanidina (MIBG) para el cáncer medular [6].

La Asociación Americana de tiroides y la Asociación Latinoamericana de tiroides, entre otras sociedades en el mundo, actualmente brindan recomendaciones para indicar a los pacientes con CDT avanzado refractario al radioyodo el tratamiento con un inhibidor quinasa [7].

Los inhibidores de la tirosina quinasa, a diferencia de la quimioterapia, están obteniendo resultados esperanzadores. En junio de 2014, el Sorafenib fue autorizado por la EMA para el tratamiento de pacientes con CDT (papilar / folicular / de células de Hürthle) en progresión, localmente avanzado o metástasico, resistente al tratamiento con yodo radiactivo [3,8].

Las tirosina quinasas (TC) son enzimas que catalizan la transferencia de fosfatos del adenosín trifosfato (ATP) a determinadas proteínas y desempeñan un papel central en la modulación de señales de crecimiento celular interviniendo en diversos procesos normales de regulación.

Formas activas de estas enzimas pueden causar aumentos de la proliferación de células tumorales, generar efectos antiapoptóticos así como, promover la angiogénesis y el desarrollo de metástasis. Por tal motivo constituyen un blanco especial e importante de las terapias dirigidas en oncología [9].

Existen diferentes mecanismos por los cuales la alteración de la regulación de los receptores de TC interviene en la oncogénesis. El primero de ellos consiste en un re-arreglo cromosómico, que determina una activación constitutiva del receptor en ausencia de ligando. Otra forma de desregulación es la mutación de la cinasa (dominio catalítico) del receptor. Un tercer mecanismo consistiría en la expresión aumentada o aberrante del receptor, de su ligando o de ambos. Finalmente, la ausencia de factores que limiten la actividad tirosina quinasa (fosfatasas) sería otro de los mecanismos propuestos [10].

En un estudio fase III en pacientes yodo refractarios se evaluó la eficacia del Sorafenib evaluando dos brazos de tratamiento, donde se evidencia de que el Sorafenib mejoró la sobrevida libre de progresión en comparación con el grupo control [11,12].

MÉTODO

Se revisaron historias clínicas desde 2004 al 2017 con el diagnóstico histológico de CDT yodo refractario tratados con inhibidores de tirosina quinasas (Sorafenib) durante el período comprendido entre 2014 - 2017, los cuales provenían de la consulta de tiroides del servicio de Radioterapia y Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Caracas, identificando 8 casos. Las variables estudiadas fueron: 1. Epidemiológicas (sexo, edad, y procedencia); 2. Laboratorios tiroideos (tiroglobulina, anticuerpo anti-tiroglobulina y TSH); 3. Histología (tipo); 4. Tratamiento (cirugía, radioterapia, quimioterapia y radioiodoablación (RIA); y 5. Supervivencia posterior al tratamiento, valorando a los pacientes libres o sin evidencia de enfermedad, con persistencia de enfermedad y recurrencia de la misma. Se realizó el test estadístico Chi-^{2} y curvas de sobrevida por el método de Kaplan Meier, tomando como significativo una P<0,05, usando el software estadístico SPSS ver22.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 8 historias de pacientes con CDT yodo refractario, los cuales acudieron a la consulta de tiroides de nuestra institución durante los períodos comprendidos 2004 hasta el 2016, para un total de 14 años de estudio.

En cuanto a la distribución por edades, la edad media entre los pacientes fue de 51 años ± 22,1 años, 87 % en adultos y 13 % edad escolar, el sexo que prevaleció fue el femenino con un 75 % 25 % masculino. De la población total el lugar de procedencia más incidente fue el Estado Miranda (50 %) (Figura 1).

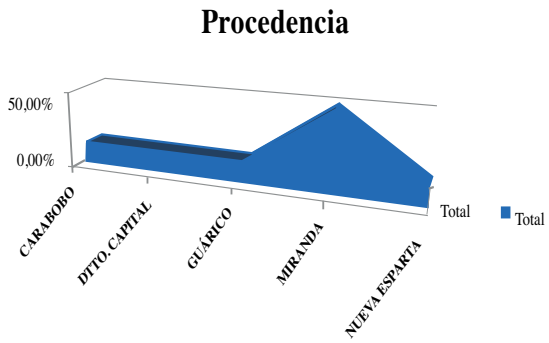


Figura 1. Distribución según procedencia.

Para los valores de laboratorio al momento del diagnóstico fueron estudiadas la tiroglobulina (290,2 ± 250,7), la TSH (11,3± 13,9) y el anticuerpo anti-tiroglobulina la cual solo fue positiva en un paciente (87,5 % negativo 13 % positivo).

De acuerdo a la clasificación TNM se obtuvo que la T predominante fue T3 (50 %), la N que prevaleció fue N1B (62 %) y M1 (62,5 %). En resultados se obtuvo que el estadio predominante fue estadio IVC (50 %). (Figura 2). El grupo histológico predominante fue el papilar (62,5 %). Distribuyéndose en iguales proporciones entre sus variedades histológicas (Cuadro 1).

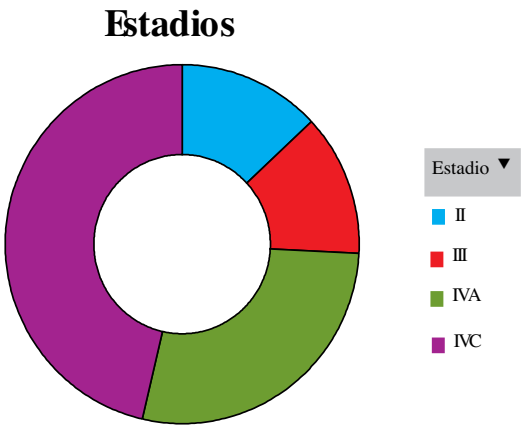


Figura 2. Distribución según el estadio.

Cuadro 1. Distribución según histologías

Histología	%
Folicular	12,50
Folicular oxifílico (Hurtle)	12,50
Insular	12,50
Papilar mixto variedad columnar	12,50
Papilar con áreas foliculares	12,50
Papilar patrón insular y sólido	12,50
Papilar variedad de células altas	12,50
Papilar variedad folicular	12,50
Total	100,00

Con respecto al tratamiento quirúrgico a la mayoría de los pacientes se les realizó tiroidectomía total con vaciamiento bilateral (75 %) (Figura 3).

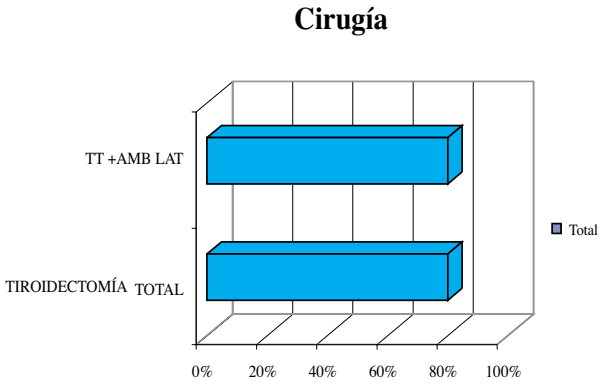


Figura 3. Distribución según el tipo de cirugía.

Posterior al tratamiento quirúrgico se realizó tratamiento con ^{131}I, para los cuales se obtuvieron una dosis media de 227,5 mCi con una desviación de estándar: 188,1 mCi. Asimismo, la mayoría recibió radioterapia externa a región cervical (87,50 %) (Figura 4).

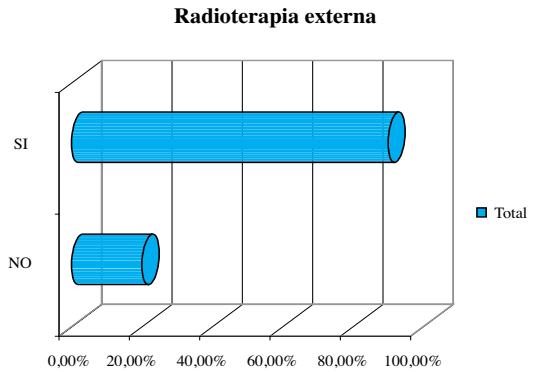


Figura 4. Distribución según la aplicación de radioterapia externa.

En lo que concierne a la sobrevida global los 3 años posteriores al tratamiento fue del 87,5 %, la cual dio diferencias estadísticas con respecto al sexo femenino (P: 0,03) y a la evidencia de abundante remanente posquirúrgico en el rastreo con ^{131}I posterior a dosis ablativa (P: 0,05) (Figura 5).

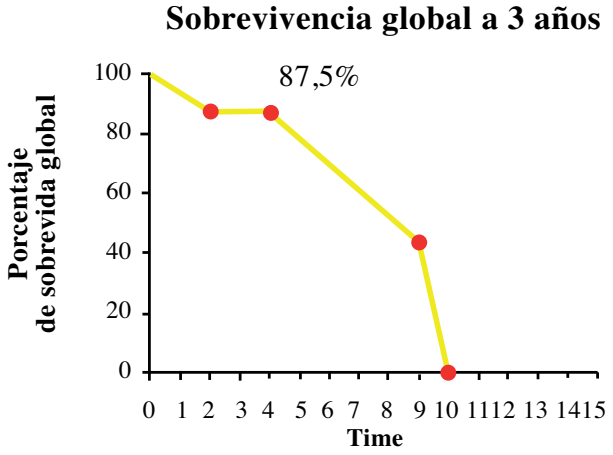


Figura 5. Sobrevida Global de la enfermedad a los 3 años posterior al tratamiento.

DISCUSIÓN

En los datos epidemiológicos reportados por nuestro estudio se observó una prevalencia en pacientes femeninos del 75 % con una edad media al momento del diagnóstico de 51 años, estos datos se asemejan a los obtenidos por Cabanillas y col., [13] los cuales reportaron que el 60 % de su población pertenecían al sexo femenino, sin embargo, la media de edad fue un poco mayor a la nuestra ubicándose en 61 años. Estos resultados contrastan con los reportados por Gupta-Abramson y col.,[14] los cuales reportaron una distribución igualitaria para ambos géneros con una relación 1:1, y una edad media de 63 años, en un rango de los 31 a los 89 años. Por su parte Dadu y col.,[15] reportaron una mayor prevalencia en el sexo masculino (53 %), y una edad media de 53 años, semejante a la de nuestro estudio.

En cuanto a lo que fue la distribución histopatológica Kloos y col.,[16] en su estudio evaluaron a 46 pacientes, de los cuales el 78 % presentó histología de tipo papilar al momento del diagnóstico; contrastando con los resultados obtenidos en nuestra serie donde la afectación por histología, preponderó el carcinoma papilar, el cual se ubicó con un 62,5 % en el primero lugar de predominancia.

Nuestro estudio reportó como estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico predominante el estadio IVC, correspondiendo a un 50 % de la población estudiada, datos similares a los obtenidos por Dadu y col.,[15] los cuales ubicaron la mayoría de su muestra en el estadio IVC (30 %).

Diversas series reportan elevadas tasas de sobrevida global, Ahmed y col.,[17] la ubicó en el 100 % a los 2 años, Kloos y col.,[16] y Dadu y col.,[15] reportaron una sobrevida global media de 36 meses, estos últimos no encontraron asociación estadística entre lo que fue la sobrevida global, el sexo, hallazgos histológicos y estadio al momento del diagnóstico, lo que difiere de nuestro estudio donde si encontramos una asociación estadísticamente significativa entre lo que fue la sobrevida global y el sexo femenino (P: 0,03). La sobrevida global en nuestro estudio se ubicó en el 87,5 %.

Actualmente, no existe una guía estándar para el tratamiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides avanzado refractario a la terapia ablativa[18]. El desarrollo de inhibidores de la enzima quinasa es el primer avance importante en el tratamiento con cáncer de tiroides yodo refractario en más de 30 años. El control de la enfermedad a largo plazo en pacientes con CDT

avanzado puede obtenerse con Sorafenib, un fármaco oral con un perfil de toxicidad bastante tolerado y ha demostrado su eficacia contra el DTC en numerosos ensayos clínicos, lo que resulta principalmente en la estabilización de la enfermedad[19]. En nuestro estudio evidenciamos que el Sorafenib es un fármaco adecuado para controlar la enfermedad en pacientes con cáncer de tiroides yodo refractarios, tomando en cuenta que la quimioterapia actualmente no ha tenido buenos resultados para el control de la enfermedad. Asimismo, hay que tener presente que se necesitan aún más estudios para respaldar el papel de Sorafenib en el cáncer de tiroides.

REFERENCIAS

1. González H, Mosso L. Cáncer papilar de tiroides: visión actual. Bol Escuela Med. 2006;31(2):87-91.
2. González C, Yaniskowski M, Wyse E, Giovannini A, Lopez M, Wior M, et al. Cáncer de tiroides estudio descriptivo retrospectivo. Medicina (Buenos Aires). 2006;66(6):526-532.
3. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Lenvatinib en carcinoma de tiroides diferenciado progresivo, localmente avanzado o metastático, refractario a yodo radioactivo. Eficacia y seguridad. 2015. Disponible en: URL: http://www.aetsa.org/download/publicaciones/antiguas/IS-Lenvatinib-Publicado.pdf
4. Pitoia F, Califano I, Vázquez A, Faure E, Gauna A, Orlandi A. Consenso intersocietario sobre tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. 2014 [Internet]. 2014 [citado 20 de julio de 2018]. Disponible en: URL: http://www.scielo.org.ar/pdf/raem/v51n2/v51n2a05.pdf
5. Capote N L. Resumen del cáncer en Venezuela. 2012. Rev Venez Oncol. 2015;27(4):256-268.
6. García A, López P, Triviño E, Escobar F. Manejo terapéutico del carcinoma medular de tiroides metastásico: Papel de los nuevos inhibidores de la tirosincinasa. Endocrinol Nutr. 2013;60(3):152-153.
7. Pitoia F. Response to sorafenib treatment in advanced metastatic thyroid cancer. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2014;58(1):37-41.
8. Schneider T, Abdulrahman R, Corssmit E, Morreau H, Smit J, Kapiteijn E. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: Final results of a phase II trial. Eur J Endocrinol. 2012;167(5):643-650.
9. Bielski L, Orlandi A, Boquete H. Inhibidores de tirosina cinasa y disfunción tiroidea. Rev Argent Endocrinol Metab. 2016;53(3):96-105.
10. Krause D, Van Etten R. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. N Engl J Med. 2005;353(2):172-187.
11. Brose M, Nutting C, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomized, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2014;384(9940):319-328.
12. Thomas L, Lai S, Dong W, Feng L, Dadu R, Regone R, et al. Sorafenib in metastatic thyroid cancer: A systematic review. Oncologist. 2014;19:251-258.
13. Cabanillas M, Waguespack S, Bronstein Y, Williams M, Feng L, Hernandez M, et al. Treatment with tyrosine kinase inhibitors for patients with differentiated thyroid cancer: The M. D. Anderson experience. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(6):2588-2595.
14. Gupta-Abramson V, Troxel A, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. J Clin Oncol. 2008;26:4714-4719.
15. Dadu R, Devine C, Hernandez M, Waguespack S, Busaidy N, Hu M, et al. Role of salvage targeted therapy in differentiated thyroid cancer patients who failed first-line sorafenib. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(6):2086-2094.
16. Kloos R, Ringel M, Knopp M, Hall N, King M, Stevens R, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. J Clin Oncol. 2009;27:1675-1684.
17. Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A, Hickey J, Newbold K, Viros A, et al. Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: A phase II study in a UK based population. Eur J Endocrinol. 2011;165(2):315-322.
18. Keefe S, Cohen M, Brose M. Targeting vascular endothelial growth factor receptor in thyroid cancer: The intracellular and extracellular implications. Clin Cancer Res. 2010;126:778-783.
19. Pitoia F, Jerkovich F. Selective use of sorafenib in the treatment of thyroid cancer. Drug Des Devel Ther. 2016;10:1119-1131.

Rev Venez Oncol 2019;31(1):8-15

CONCORDANCIA DE LA SOBREVIDA GLOBAL, EVALUANDO EL TEJIDO ADIPOSO INTRA-ABDOMINAL EN CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR

RENZO REYNALDO GAMARRA-MANRIQUE

HOSPITAL HONORIO DELGADO, UNIVERSIDAD DE SAN AGUSTÍN. AREQUIPA, PERÚ

RESUMEN

OBJETIVO: El uso del rol predictor del tejido adiposo intra-abdominal puede ser un criterio útil para estimar la concordancia del tiempo de supervivencia, comparándolo al sistema de estadiaje TNM, en cáncer primario de vesícula biliar. Su beneficio es no requerir de métodos invasivos para su evaluación. **MÉTODO:** Se realizó un estudio prospectivo, de cohortes, con un grupo conformado por pacientes con obesidad según el valor del tejido adiposo intra-abdominal, evaluado por tomografía, así como otro grupo sin obesidad. El estudio incluyó 19 pacientes, con seguimiento desde diciembre de 2009 hasta febrero de 2013, divididos en el primer grupo 8 y en el grupo sin obesidad a 11 pacientes. La estadística usada para evaluar su concordancia fue el método Kaplan-Meier y la prueba Logrank (Mantel-Haezel). **RESULTADOS:** El tiempo de supervivencia global en el grupo de obesidad fue 13,6 meses y del grupo sin obesidad 11,7 meses. **CONCLUSIÓN:** El valor del tejido adiposo intra-abdominal no muestra concordancia para pronosticar sobrevida, comparado a la estadificación de neoplasias TNM.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, vesícula biliar, sobrevida, estadificación, neoplasias.

SUMMARY

OBJECTIVE: The use of the predicting roll of intra-abdominal fat can be a useful to consider the agreement of the time of survival, being compared it the characters of the system of TNM stage. Its benefit is not to require of invasive methods for its evaluation. **METHOD:** A cohorts prospective study was made, with a group conformed by patients to obesity according to the value of the intra-abdominal fat, evaluated by tomografía, and another group without obesity. The group I include population of patients from December of the 2009 to February of the 2013, being 19 cases, divided in first group 8 and the group without obesity to 11 patients. The used statistic to evaluate its agreement was the Kaplan-Meier method and the Logrank test (Mantel-Haezel). **RESULTS:** The overall survival in group I (Obesity) was 13.6 months and of group without obesity was 11.7 months. **CONCLUSIONS:** The value of the intra-abdominal fat does not show agreement to forecast of survivor, compared to neoplasm staging TNM.

KEYWORDS: Gallbladder, cancer, survivorship, staging, neoplasm

Recibido: 15/05/2018 Revisado: 23/07/2018
Aceptado para publicación: 28/10/2018

Correspondencia: Dr. Renzo Reynaldo Gamarra Manrique. Hospital Honorio Delgado, Av. Daniel Alcides Carrion 505, La Pampilla. Cercado, Arequipa, 4to piso (cirugía varones). Tel: (054)23-1818 (anexo 084). E-mail: valoratuself@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial se han llevado a cabo diversos estudios epidemiológicos respecto a la supervivencia de pacientes con cáncer de vesícula biliar [1]. Todos mantienen concordancia para enfatizar la importancia de las características del sistema TNM (tumor, nódulo y metástasis), respecto al pronóstico de sobrevida [2].

El cáncer de vesícula biliar se considera una enfermedad de mal pronóstico [1]. En el Perú no se han realizado estudios prospectivos que tomen en consideración el rol del tejido adiposo intra-abdominal, a diferencia de otros países sudamericanos, como Brasil [3]. Se propone estimar la concordancia del tiempo de supervivencia, utilizando esta variable, comparándolo al sistema TNM.

El cáncer primario de vesícula biliar representa la quinta neoplasia maligna del sistema digestivo y su incidencia va en aumento en poblaciones étnicas específicas [2]. En Latinoamérica es más común en poblaciones indígenas de países como Chile, Perú y Bolivia. En el Perú están reportados 4,15 casos por 100 000 habitantes. En ciudades como Lima la incidencia reportada es de 3,12 por 100 000 habitantes. En Arequipa la incidencia es de 4,7 casos por 100 000 habitantes [1] y ocupa el octavo lugar de cáncer total.

La obesidad representa un factor no asociado directamente a predecir la sobrevida, sin embargo, su importancia para hacerlo está referido en un trabajo de investigación, en el cual la variable de estúdio fue el cáncer de páncreas [4]. Es necesario estudiar más el tema para clarificar su asociación. Aún cuando hayan otros predictores del tiempo de sobrevida descritos, como la edad, sexo, etnia, marcadores biomoleculares y de metástasis y grado de aneploidia, consideramos que el sistema TNM es el mejor marcador comparativo [5]. La medición del tejido adiposo intra-abdominal no se realiza de rutina [6], a pesar de contar con tomografías abdominales en la mayoría de casos, tanto en países Sudamericanos como Europeos [7].

El objetivo fue evaluar la correlación entre el grado de grasa intra-abdominal y el estadiaje TNM, para predecir tiempo de sobrevida global, en pacientes con cáncer de vesícula biliar.

MÉTODO

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Honorio Delgado de Arequipa. Se evaluaron datos desde el período de diciembre de 2009 hasta febrero de 2013. La población estuvo constituida por todos los pacientes que eran derivados al servicio de cirugía del hospital, quienes fueron intervenidos quirúrgicamente y se confirmó el diagnóstico de cáncer de vesícula biliar. Este último se hizo mediante evaluación clínica-histológica.

El criterio de inclusión fue contar con tomografía helicoidal multicorte, historia clínica completa y consentimiento informado del paciente y/o la familia. Se respetaron las normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki, asimismo, el estudio tuvo el permiso del comité científico de la institución (Hospital Honorio Delgado de Arequipa).

Se considera un estudio de tipo observacional, prospectivo y longitudinal. Asimismo, al comparar dos poblaciones, una de las cuales está expuesta al factor de riesgo (obesidad intra-abdominal), se considera un estudio de cohortes.

Para la clasificación de obesidad intra-abdominal, según el indicador del valor tomográfico, se realizó la medición de grasa según una secuencia ordenada y de acuerdo a estudios previos [6,8,9]. La grasa visceral fue evaluada utilizando imágenes obtenidas por tomógrafo *Bright Speed (General Electric) Select Elite 16®*, con un corte único sobre la cresta ilíaca, a nivel de la unión de vértebras

L4-L5, con espesor de corte de 2 mm, densidad de 50 y 150 unidades Hounsfields. El tiempo de exposición fue de tres segundos. A partir de esta imagen, se evaluó el área de tejido adiposo subcutánea e intra-abdominal. El resultado se informa en cm^2. Se determinó un área de tejido adiposo visceral ≥ 130 cm□(obesidad) como exceso de tejido adiposo visceral y como índice pronóstico de sobrevida. Los datos recogidos fueron analizados en el programa estadístico *IBM SPSS* versión 20. Para la evaluación de los datos se usó el método estadísticos Kaplan-Meier y para evaluar la concordancia se usó la prueba Logrank (Mantel-Haezel).

RESULTADOS

Durante el período de diciembre de 2009 hasta febrero de 2013, se incluyeron toda la población de pacientes que contaban con los criterios de inclusión para cáncer primario de vesícula biliar. Constituían 19 pacientes, tal como se observa el Cuadro 1. Al realizarse la evaluación del grado de obesidad según el tejido adiposo intra-abdominal, sólo 8 (42,2 %) clasificaban para esta variable.

Las características de los pacientes se muestran en el Cuadro 2. Las cuatro variables evaluadas se clasifican según los casos con o sin obesidad intra-abdominal. El estadio clínico II era el que mayor número de casos tenía en cada grupo, con 3 (37,5 %) y 6 (54,5 %), respectivamente. En relación al subtipo histológico, los paciente del grupo con obesidad intra-abdominal tenían mayor casos de carcinomas indiferenciados, con 3 (37,5 %), siendo solo 1 (9,1 %) en el grupo sin obesidad, donde predominaba el tipo tubular, con 8 (72,7 %). En ambos grupos el sexo femenino tenía mayor frecuencia de casos, con 7 (87,5 %) en los de obesidad intra-abdominal y 8 (72,7 %) en el grupo sin obesidad. Asimismo, el mayor grueso etáreo se hallaba en el intervalo de 40 a 50 años y 51 a 60 años.

La Figura 1 muestra la sobrevida global, también conocida como *OS (overall survival)*, con mayor sobrevida a los dos años para el grupo con obesidad intra-abdominal (P= 0,05) y valor Logrank: 0,646 (no se rechaza la hipótesis nula que la experiencia de supervivencia en ambos grupos sea igual).

Cuadro 1. Frecuencia de casos de pacientes con cáncer primario de vesícula biliar según valor de tejido adiposo intra-abdominal

Variable	Frecuencia Absoluta	Frecuencia relativa Porcentual
Obesidad intra-abdominal	8	42,2
Sin obesidad intra-abdominal	11	57,8
TOTAL	19	100,0

Obesidad intra-abdominal: Valor TEM >130cm^2. Sin obesidad intra-abdominal: Valor TEM <130 cm^2.

Cuadro 2. Características de pacientes con cáncer de vesícula biliar

Variable	Categoría	Obesidad intra-abdominal n° Casos (%)	Sin obesidad intra-abdominal n° Casos (%)
Estadío TNM (tumor, nódulo, metástasis)	-I	2 (25,0)	3 (27,2)
	-II	3 (37,5)	6 (54,5)
	-III	2 (25,0)	2 (18,1)
	-IV	1 (12,5)	0
	TOTAL	8 (100,0)	11 (100,0)
Subtipo histológico	-Papilar	1 (12,5)	1 (9,1)
	-Tubular	2 (25,0)	8 (72,7)
	-Adenoescamoso	1 (12,5)	0
	-In-situ	1 (12,5)	1 (9,1)
	-Indiferenciado	3 (37,5)	1 (9,1)
	TOTAL	8 (100,0)	11 (100,0)
Sexo	-Masculino	1 (12,5)	3 (27,2)
	-Femenino	7 (87,5)	8 (72,7)
	TOTAL	8 (100,0)	11 (100,00)
Edad	-40 a 50 años	0	1 (9,1)
	-51 a 60 años	3 (37,5)	4 (36,3)
	-61 a 70 años	5 (62,5)	4 (36,3)
	-mayor a 70 años	0	2 (18,1)
	TOTAL	8 (100,0)	11 (100,0)

Obesidad intra-abdominal: Valor TEM >130 cm^2. Sin obesidad intra-abdominal: Valor TEM <130 cm^2.

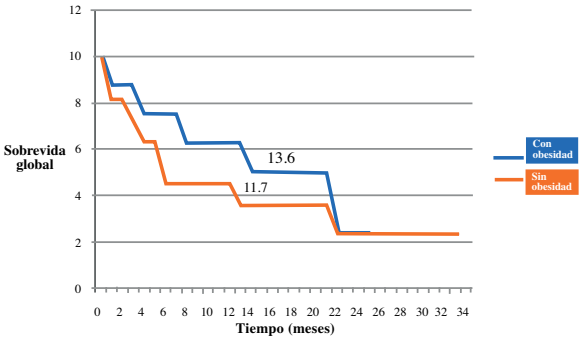


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia global en grupo con obesidad y grupo sin obesidad.

Sobrevida global a los 2 años (grupo con obesidad): 13,6 % Sobrevida global a los 2 años (grupo sin obesidad): 11,7 % nivel de significancia 0,05 nivel de confianza de 95,0. Valor Logrank (Mantel-Haezel): 0,646.

DISCUSIÓN

En el Cuadro 1 se describen ambos grupos de estudio. El grupo de obesidad incluye 8 casos (42,2 %). Este valor representa casi el 50 % de pacientes. Los únicos estudios que relacionan el cáncer de vesícula biliar con obesidad, son el de Bertrán y col. [10] y Talbot y col. [11] en Chile. Estos autores utilizaban como indicador el IMC (índice de masa corporal). Sus resultados asociaban el sobrepeso y la obesidad de I°-II°, con mayor presentación de casos, con 69 % y 80 % respectivamente. La diferencia en porcentaje, cercana al 50 % con el estudio de Talbot y col., tal vez se deba a que en Chile la población con diagnóstico de cáncer de vesícula biliar es principalmente de la etnia Mapuche y Araucana. Estas etnias son indioamericanas autóctonas. En nuestra ciudad (Arequipa) el mestizaje modifica esta variable. Asimismo, la medición del valor se hizo con técnicas diferentes, puesto que estos investigadores no usaron la tomografía para medir el valor de la grasa intra-abdominal, sino el IMC.

El Cuadro 2 muestra que la característica del estadio TNM, presenta mayor porcentaje de casos en estadios iniciales, como el I y II. El valor entre ambos es mayor al 70 % en cada grupo de estudio. Rios y col. [7], Díaz y col. [12] y Arbayza y col., [13] en Perú, también presentan parecido porcentaje en sus poblaciones. En el primer caso ambos estadíos llegaban al 87 %, siendo una población caucásica principalmente (España). En cambio Diaz y Arbayza, en población sudamericana (Perú), muestra mayor semejanza, siendo sus valores 75 % y 82 %, respectivamente. Por lo tanto el porcentaje de casos hallados en el estudio, se hallan muy cercanos a los referidos por otros trabajos de investigación. En Colombia estos grupos tempranos (I-II), se presentan 20 %, siendo el más representativo el EC IV con 72,5 % [14]. Para los autores de este último estudio el pobre pronóstico se debe a su localización anatómica y la inespecificidad de sus síntomas, lo que hace que el diagnóstico se haga en estadios avanzados.

El adenocarcinoma es el tipo histológico más común, con sus variedades, como tubular, papilar, mixto (adenoescamoso). Solo hubo 3 casos de carcinoma indiferenciado en el grupo con obesidad y apenas 1 en el de sin obesidad intra-abdominal. En Colombia el adenocarcinoma también es el más frecuente, llegando a ser el 93,3 % de los casos [15].

La mayor frecuencia de casos con carcinoma indiferenciado, en pacientes con obesidad intra-abdominal, se relaciona al menor tiempo de sobrevida en este grupo. El carcinoma indiferenciado es un factor de peor pronóstico. La mayoría de estudios que evalúan el grado y el tipo histológico, coinciden con estos hallazgos. Para Gamarra y col. [2] y Díaz y col. [12] en Perú, Bertrán y col. [10] y Talbot y col. [11] en Chile, así como Mondragón y col. [16] y Pacahuala y col. [17] en México, a mayor indiferenciación el pronóstico es menor. Mostrando también que el subtipo histológico con peor sobrevida es el carcinoma indiferenciado.

En este mismo Cuadro 2, al mostrar el valor del sexo como característica en ambos grupos, se aprecia que es el femenino es el predominante, con 87 % en el grupo con obesidad y 73 % en el de sin obesidad. Lo mismo, se muestra en otros estudios peruanos, como el de Schwarz y col. [1] con 83 % para su población, Gamarra y col. [2] con 78 % y Díaz y col. [5] con 91 %. En población chilena Bertrán y col., asignan 89 % al grupo femenino [10]; siendo en Colombia este grupo menor al consenso, con 55 % [14]. Sin embargo, otro estudio en este país, en la región norteña de Neiva, asigna un porcentaje de 73 % para este mismo grupo [15]. Por lo tanto esta variable tiene resultados muy semejantes en la mayoría de estudios.

Al evaluar la característica etárea, en el Cuadro 2, se aprecia que en el grupo con obesidad la

población menor a 70 años constituye el 100 %, con 37 % comprendidos entre el intervalo de 51 y 60 años y 62 % en el de 61 a 70 años. Aunque el valor del intervalo 51 a 60 años es semejante al de grupo sin obesidad (36 %), también se aprecia que la población en conjunto es un poco mayor.

La variable edad en otros estudios, llegan a mostrar una media cerca al 65 %. Entre estos podemos citar a estudios peruanos como los de Schwarz y col. [1] con 64 años, Gamarra y col. [2] con 61, Díaz y col. [5] con 60; asimismo, en Chile Talbot y col. [11] refieren una media de 71 años. En ninguno de estos estudios la edad constituye una variable dependiente a evaluar, por lo que no muestran los intervalos correspondientes. Bertrán y col. [10] sí lleva a cabo una división etárea, mostrando que el mayor porcentaje de su población se sitúa en el intervalo de 60 a 70 años, con 78 %. Este valor es un poco superior al referido en el grupo de obesidad, el cual como mencionamos anteriormente era de 62 %. Esta diferencia muestra una característica peculiar del grupo de cáncer de vesícula biliar sin obesidad intra-abdominal, la cual es ser menor a la media poblacional (65 años).

Esta característica tal vez se deba a la tendencia a asociarse la obesidad con colelitiasis, lo cual lleva a buscar consulta médica más prontamente, por que la sintomatología, caracterizada por dolor, no pasa desapercibida para el paciente. La realización de ecografía hepática y de vías biliares, facilitan la realización de colecistectomías quirúrgicas, llevando al diagnóstico incidental de cáncer de vesícula biliar en esta población.

La Figura 1, recoge la sobrevida global. La media del tiempo de supervivencia es en el grupo sin obesidad de 13,6 meses y en el grupo a comparar de 11,7 meses. Se observa que la experiencia de supervivencia es aparentemente más favorable en el primero mencionado.

Estos hallazgos grafican la falta de potencial de la variable obesidad intra-abdominal, para ser considerada un factor de riesgo. En la población de investigación, la obesidad era más frecuente en pacientes con colelitiasis, donde si es un factor de riesgo validado, tanto en Chile [10,11], EE.UU [18], México [19] y Colombia [20]; no conociéndose si lo es en cáncer de vesícula biliar, donde faltan estudios epidemiológicos bien estructurados.

Los hallazgos estadísticos muestran una diferencia que requiere valorarse con una prueba estadística apropiada, representada por la prueba Logrank. Esta prueba constituye la aplicación del método Mantel-Haezel y se complementa a los resultados obtenidos según el método Kaplan-Meier [21].

El valor de 13,6 %, como sobrevida a los 2 años, hallado en este estudio epidemiológico para el grupo con obesidad intra-abdominal, es menor al hallado por Pacahuala y col. [17] en México, con 21 % de sobrevida a los 2 años, así como al estudio de Arbayza y col., en la ciudad de Trujillo (Perú), con 14,1 % a los 36 meses [13]. En Chile la sobrevida llega a 40 % a los 5 años [22]. Estos investigadores no dividían a su población según algún grado de obesidad intra-abdominal ni diferenciaban cada grupo etáreo. Por lo tanto estos valores necesitarían ser ajustados para cada variable de estudio. Para alcanzar esta sobrevida, algo superior al de otros grupos, ha tomado mucha participación el grupo con obesidad. A pesar de representar sólo 8 casos, constituyen con más del 50 % de pacientes con sobrevida a los 2 años. Posiblemente este hecho se relacione a que está conformado por un grupo etáreo con menor edad. Como se mencionó anteriormente, el grupo de obesos no traspasa el intervalo mayor a 70 años, lo que sí sucede en el grupo sin obesidad. La sobrevida global, se muestra diferente al ser comparado con otros estudios.

Este menor porcentaje, en comparación a los descritos en México por Pacahualay col., como ya se mencionó, posiblemente sea multicausal, no solo a la diferencia de las variables evaluadas, como la obesidad o el grupo etario. También puede ser efecto de mejores indicadores de

proceso y de resultados, más que por un factor genético, teniendo en cuenta la semejanza racial entre ambas poblaciones. Además, en el estudio de Pacahuala se hizo evidente la asociación con el principal factor de riesgo conocido: la colelitiasis, con cerca al 97 % de casos. En Arequipa este porcentaje es menor, según Gamarra y col. [2], que alcanza 93 %. Por lo tanto es necesario tratar de diferenciar cada sobrevida según las variables a estudiar, para poder comparar estos eventos y los factores que los determinan. En Colombia (Medellín) la supervivencia a un año fue de 27 %, con gran diferencia respecto al estadío clínico. De este modo los estadios IB y IIB tenían 100 % de sobrevida a un año, mientras que en el estadio IV solo 13,7 % llegaba vivo tras este tiempo [14].

En España la sobrevida a 5 años es de 17,3 % [7], en Argentina 20 % [23] y en Perú (Trujillo) 11,3 % [6]. En Brasil la sobrevida al año es de 15 % [24]. El cáncer primario de vesícula biliar es una patología con pésimo pronóstico, en lo cual concuerdan todos los estudios revisados. Este aspecto tiene un asidero en la activación de proto-oncógenes que solventan un perfil molecular proliferativo y agresivo sin control [25].

Esta falta de concordancia discrepa al único estudio realizado en pacientes con cáncer de páncreas, realizado por Balentine y col. [4]. Este estudio sí encuentra asociación pronóstica con grasa intra-abdominal. Esta falta de concordancia puede atribuirse, entre otros aspectos, al enfoque dado en tal estudio, donde se usó una población dividida en cuartiles, con mayor número de participantes (retrospectivo), además que la técnica para medir la grasa intra-abdominal difería con la ya validada por Greenfield y col. [9] y Seidell y col., en EE.UU [19], Bellido y col., en España [26] y Carneiro A y col., en Brasil [3]. Asimismo, pueden estar implicados factores de riesgo diferentes al de la obesidad intra-abdominal, como el grupo etario. También puede atribuirse a las características antropométricas de nuestra población, en quienes la obesidad es un factor de riesgo para colelitiasis y esta, a su vez, para cáncer vesicular. Además de la sobrevida un poco mayor de pacientes con cáncer de vesícula biliar comparado al de páncreas. Recordemos que la tasa de incidencia en esta última neoplasia es prácticamente igual a la tasa de mortalidad [18].

La falta de literatura en cáncer de vesícula biliar hace difícil establecer parámetros de igualdad o discrepancia con nuestros hallazgos. Aún cuando la cercanía anatómica y funcional entre vesícula biliar y páncreas lleva a considerarlo como una unidad, creemos que las características histológicas y pronósticas de neoplasia derivadas de sus tejidos en verdad los convierten en procesos diferentes. Posiblemente los hallazgos sólo reflejen esta diferencia.

El valor tomográfico del tejido adiposo intra-abdominal en pacientes con cáncer de vesícula biliar, no muestra concordancia para pronosticar sobrevida, comparado al sistema TNM (tumor, nódulo, metástasis).

REFERENCIAS

1. Schwarz L, Gómez H, Vallejo C. Evaluación de factores pronóstico en pacientes con adenocarcinoma avanzado de vesícula biliar. Carcinos. 2012;2(1):13-20.
2. Gamarra R, Coapaza Y, Salazar F, Ojeda Y. Cáncer de vesícula biliar según tipo histológico y clasificación TNM en Arequipa, Perú. Acta Méd peruana. 2012;29(1):23-27.
3. Carneiro A, Mello A, Fontes J, Cajuhy F, Barreto J, Ramos L. Evaluación por imagen del área de grasa visceral y sus correlaciones con alteraciones metabólicas. Arq Bras Cardiol. 2010;95(6):698-704.
4. Balentine C, Enriquez J, Fisher W, Hodges S, Bansal V, Sansgiry S, et al. Intra-abdominal fat predict survival in pancreatic cancer. J Gastrointest Surg. 2010;14(11):1832-1837.
5. Diaz P, Tantaleán E, Bardales G, Idrogo T. Factor pronóstico clínico-patológico en pacientes con carcinoma primario de vesícula biliar. Rev Gastr Perú. 1998;1(4):12-16.
6. Warr B, Heumann K, Dodd D, Swan P, Alvar B.

Changes in fitness, and medical demands in deployed National Guard soldier's. Military Medicine. 2012;177(10):1136-1142.

7. Ríos Z, Sánchez B, García J, Robles R, Tamayo M, Salmerón B, et al. Factores pronósticos y carcinoma primario de vesícula biliar. Gastroenterología y Hepatología. 2001;24(6):281-286.
8. Seidell JC, Oosterlee A, Thijssen M, Burema J, Deurenberg P, Hautvast J, et al. Assessment of intra-abdominal and subcutaneous abdominal fat: Relation between anthropometry and computed tomography. Am J Clin Nutr. 1987;45:7-13.
9. Greenfield J, Samaras K, Chisholm D, Campbell L. Regional intra-subject variability in abdominal adiposity limits usefulness of computed tomography. Obes Res. 2002;10(4):260-265.
10. Bertran E, Heise K, Andia M, Ferreccio C. Gallbladder cancer: Incidence and survival in a high-risk area of Chile. Int J Cancer. 2010;127:2446-2454.
11. Talbot E, Klaassen R, Mucientes F, Díaz M, Leiva R. Sobrevida en cáncer de vesícula biliar. Rev Chilena Cir. 2003;55(1):65-69.
12. Díaz J, Tantaleán E, Vilela C, Urtecho F, Angulo M, Guzmán C. Cáncer primario de vesícula biliar. Rev Gastroenterol Perú. 1996;16(2):142-147.
13. Arbayza Y, Díaz J, Segura N, Yan E. Significado pronóstico del estadio clínico TNM en la sobrevida quinquenal del carcinoma primario de vesícula biliar. Rev Gastroenterol Perú. 2004;24(1):21-27.
14. Jaramillo P, Hoyos S, Carcinoma de vesícula biliar en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín. Rev Colomb Cir. 2009;24:250-257.
15. Botache W, Pino R, Vargas L, Polanía H, Santofimio D. Comportamiento del cáncer de vesícula biliar en pacientes colecistectomizados del Hospital Universitario de Neiva (HUN) durante el período 01 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2008. RFS Revista Facultad de Salud. 2010;2(2):43-48.
16. Mondragón S, Saldivar C, Castillero C, Ruiz J, Oñate L, Aiello V. Carcinoma primario de vesícula biliar. Rev Gastroenterol Méx. 1997;62 3):9-193.
17. Pacahuala del C, Pérez E, Cordova J, Dominga H. Carcinoma primario de vesícula biliar, hallazgo incidental en colelitiasis. Revista Médica IMSS (Instituto Mexicano de Seguridad Social). 1996;34(4):275-278.
18. DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, editores. Cancer: Principles and Practice of Oncology, 10ª edición. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
19. González H, Bastidas R, Panduro C. Factores de riesgo en la génesis de la litiasis vesicular. Investigación en Salud. 2005;VII(1):71-78.
20. Gaitán J, Martínez V. Enfermedad litiásica biliar, experiencia en una clínica de cuarto nivel, 2005-2011. Rev Colomb Cir. 2014;29:188-196.
21. Wayne DW. Bioestadistica. 4ª edición. México DF: Limusa-Wiley; 2007.
22. Roa I, Aretxabala X, Araya J, Villaseca M, Roa J, Guzmán P. Carcinoma incipiente de la vesícula biliar. Estudio clínico-patológico y pronóstico de 196 casos. Rev Méd Chile. 2001;129(10):1113-1120.
23. Rodríguez O, Proske A, Vallilengua C, Celoria G. Cáncer de vesícula biliar: Nuestra experiencia de 252 casos y propuesta de una estadificación. Prensa méd Argent. 1997;8 (1):22-28.
24. Carneiro P. Cáncer primario de vesícula biliar: Estudio de supervivencia en 40 casos. Rev Brasileira Cancerol. 1993;39(3):119-125.
25. Lazcano-Ponce EC, Miquel JF, Muñoz N, Herrero R, Ferrecio C, Wistuba II, et al. Epidemiology and molecular pathology gall bladder cancer. Ca Cancer J Clin. 2001;51(6):349-364.
26. Bellido D, Bouza A, Rodríguez B, Pita S, Carreira J. Estimación de la grasa abdominal visceral y subcutánea en pacientes obesos a través de ecuaciones de regresión antropométricas. Rev Española Obesidad. 2008;6(3):153-162.

Artículo de revisión

Rev Venez Oncol 2019;31(1):16-23

NEOPLASIA MALIGNA GINECOLÓGICA. INCIDENCIA EN EL NUEVO MILENIO. EXPERIENCIA DEL SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO IVSS

JUAN LOBO, FRANCO CALDERARO DI R, JEANNIE JURADO, SUNANGELA ESCALONA, ANTHONY LÓPEZ, DIEGO DÍAZ

SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO (IVSS). CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: Conocer los indicadores de salud, como una forma de evaluar calidad del servicio que una institución presta a la población. La incidencia, prevalencia y tasas de mortalidad, son tres elementos básicos a conocer, esto permite planificar priorizar las necesidades de una determinada población, mejorando la optimización de recursos y conocer en que eslabón de la historia natural de la enfermedad se puede actuar. **MÉTODO**: Queremos determinar la incidencia registrada en nuestro servicio, desde el 2000 hasta el 2015, de cada una de las patologías malignas atendidas. **RESULTADOS**: Un total de 1 824 historias de un universo de 4 911; las restantes no pudieron ser revisadas, por su desincorporación del archivo activo. Apreciamos que la patología con mayor incidencia fue el cáncer de cuello uterino, con un pequeño porcentaje (10 %) diagnosticado en estadio I. Seguidamente encontramos al cáncer de endometrio representando un 12 % de los casos. Dentro de la patología de ovario, el carcinoma epitelial representó el 75 %. El carcinoma de trompa de Falopio solo el 0,3 % de todas las patologías malignas del área ginecológica, similar a lo reportado en la literatura mundial. Igualmente el cáncer de vulva, vagina y sarcoma uterino, representaron un escaso porcentaje de incidencia. **CONCLUSIÓN:** Este trabajo constituye una fase inicial de investigaciones futuras, en las cuales se deben calcular tasas de supervivencia y período libre de enfermedad, además de incentivar la actualización anual, para evitar sub-registro por la pérdida de datos.

PALABRAS CLAVE: Incidencia, prevalencia, mortalidad, cáncer, ginecología, indicadores de salud.

SUMMARY

OBJECTIVE: To know health indicators, is a way to assess the quality of service an institution provides to the population. The incidence, the prevalence and the mortality rates are three basic known elements, which allow you to plan and prioritize the needs of a given population, the improving resource optimization and know that link the natural history of the disease can act. **METHOD**: With our research we want to determine the impact registered in our department from the year 2000 to the year 2015, each of the malignant pathologies treated. **RESULTS**: A total of 1 824 stories of a universe of 4 911 were reviewed; the other could not be reviewed by the divestiture of the active file. However, with the data analyzed appreciate that the disease was highest incidence was the cervical cancer, with a small percentage (8 %) diagnosed with stage I, and then found the endometrial cancer representing 12 % of cases. Within pathology ovarian epithelial carcinoma he represented the most frequent with 75 %. The Fallopian tube carcinoma represented only 0.3 % of all malignant gynecological pathologies area, similar to that reported in the literature. Likewise cancer of the vulva, the vagina and the uterine sarcoma, accounted for a small percentage of incidences. **CONCLUSION**: This paper is an initial phase of future investigations, which must be calculated survival rates and the disease-free period, in addition to encouraging the annual update, to avoid underreporting by data loss.

KEY WORDS: Incidence, prevalence, mortality, cancer, gynecology, health indicators

Recibido: 23/04/2018 Revisado:12/06/2018
Aceptado para publicación:15/10/2018

Correspondencia: Dr. Juan C Lobo. Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Urb Los Castaños, Calle Alejandro Calvo Lairet, PB, El Cementerio, Caracas, Venezuela.
Tel: 04264714362
E-mail: lobo.juan.99@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La mortalidad por cáncer a nivel mundial presenta un patrón ascendente. Un factor de gran importancia en el desarrollo del cáncer es el envejecimiento de la población, debido al proceso de transición demográfica donde las enfermedades trasmisibles son reemplazadas por las crónicas degenerativas [1].

Estas enfermedades crónico-degenerativas se clasifican como enfermedades del Grupo II, establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el cáncer se incluye en este grupo. Estas enfermedades seguirán experimentando un aumento sostenido durante la transición epidemiológica y se proyecta que para el 2030 darán cuenta de casi el 70 % del total de defunciones [2].

Resulta particularmente interesante la variabilidad de la incidencia del cáncer en función de la edad, etnia y localización geográfica [3,4].

Es necesario que cada institución conozca la incidencia de cada patología que atiende y así determinar la incidencia real de la enfermedad y no solo establecerla mediante proyecciones, recordando que la incidencia de una determinada patología puede variar en función del tiempo y de las circunstancias. Además, conocer la incidencia institucional nos ayudaría a contribuir a planes regionales y nacionales para actuar en una determinada población y priorizar recursos para contribuir a la prevención en sus distintos niveles y a la administración de recursos de manera eficaz, en función de las patologías que requieran mayor atención. Es necesario resaltar que el hecho de que una patología no tenga una elevada incidencia, no requiera la atención necesaria adecuada, igualmente debe ser atendida y tratada, estableciendo planes de acción en función de los estudios y protocolos de instituciones que tengan más experiencia.

De esta idea general parte nuestro interés de conocer la incidencia de la patología maligna ginecológica atendida en el servicio de ginecología de nuestra institución a partir del año 2000, conocida previamente como Hospital Oncológico "Padre Machado" y luego del año 2008, como Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS.

MÉTODO

De las 4 911 patologías malignas del área ginecológica que fueron atendidas en nuestro servicio, solo 1 824 historias médicas pudieron ser revisadas, las restantes no, por su desincorporación del archivo activo. Estas 1 824 historias, fueron aportadas por el departamento de historias médicas, desde enero del año 2000 a diciembre 2015 (16 años), previa solicitud del registro de casos nuevos atendidos por año, al departamento de registro de tumores, y de esta manera identificar los datos más relevantes como la edad y el tipo histológico.

Nuestra investigación es netamente descriptiva, donde buscamos conocer el número de casos, edad, tipo histológico y estadio, de la patología maligna atendida en el servicio.

Los resultados se presentaron en Figuras y Cuadros con descripción porcentual de las variables. A pesar de que solo nos interesa incluir la patología maligna, uno de los ítems, incluye lo que se denominan tumores anexiales, término que engloba cualquier patología maligna, benigna y *borderline* (tumores de bajo potencial de malignidad), procedentes del ovario y/o de la trompa de Falopio, esto en vista de que solo en el momento del acto quirúrgico determinamos su probable origen y la anatomía patológica determinará la naturaleza de la misma.

RESULTADOS

Desde enero del año 2000 a diciembre de 2015, el cáncer de cuello uterino, fue el más frecuente.

En la Figura 1, vemos la distribución porcentual por patología.

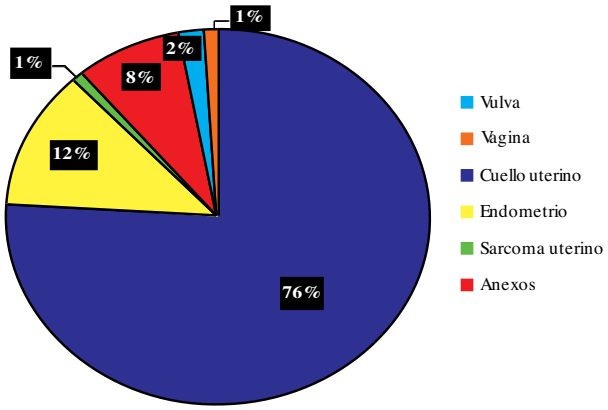


Figura 1. Distribución porcentual por patología.

En la Figura 2, vemos la distribución de casos de cada patología por año, destacando que la patología de cuello uterino fue la que prevaleció en todos los años.

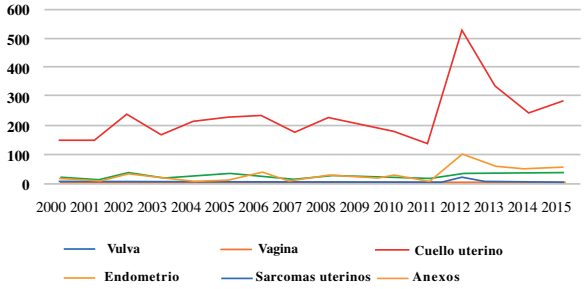


Figura 2. Distribución del número de casos de cada patología por año (2000 a 2015).

Incidencia anual de la patología maligna.

En la Figura 3, evidenciamos la distribución anual de casos, y apreciamos que en cada año la patología de mayor incidencia, fue el cáncer de cuello uterino que se encuentra representado en azul obscuro, en más del 50 % de los casos.

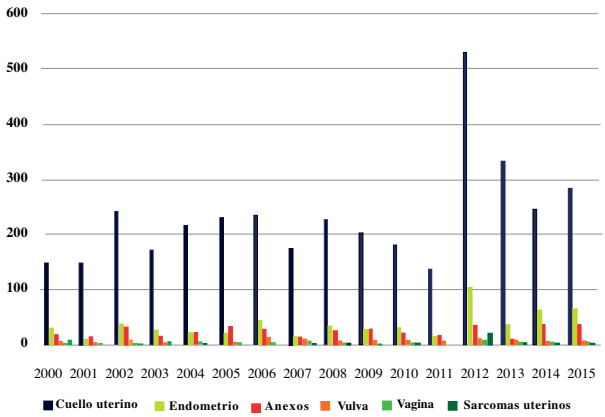


Figura 3. Distribución anual de los casos agrupados por patología.

En la Figura 4, podemos apreciar la edad promedio del diagnóstico de las pacientes por patología. Apreciamos que todas, a excepción de las pacientes con carcinoma no epitelial de ovario, están por encima de los 50 años. La patología con mayor edad promedio del diagnóstico fue el cáncer de vagina con 69 años.

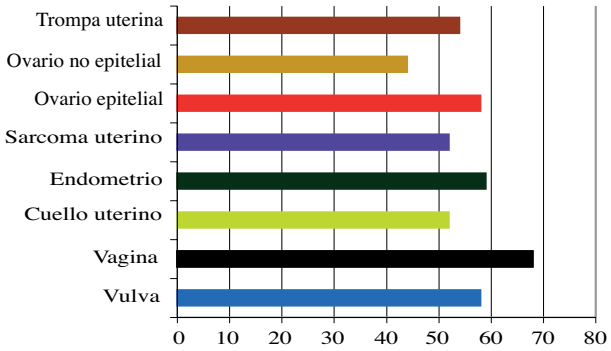


Figura 4. Edad promedio distribuidas por patología.

En la Figura 5, apreciamos la distribución porcentual de los casos agrupados por estadio de cada patología. Así vemos como las patologías que mayormente se diagnostican en estadio I son: endometrio, sarcoma uterino y vulva, en ese orden. Igualmente, un escaso porcentaje se diagnosticaron en estadios IV. En los casos de trompa uterina, no hubo casos diagnosticados en estadios I y IV.

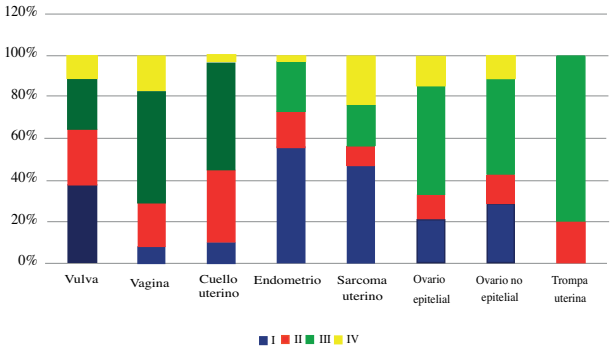


Figura 5. Distribución porcentual de los estadios, agrupados por patología.

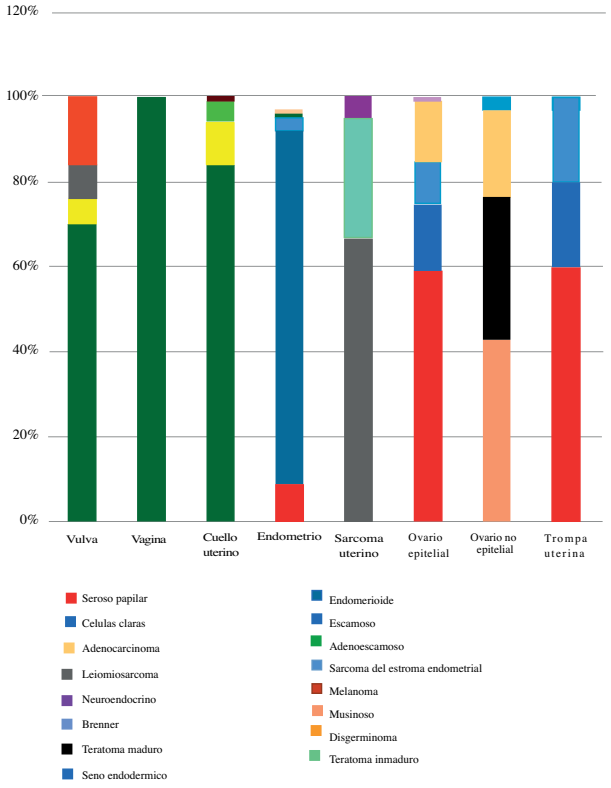


Figura 6. Distribuión porcentual del tipo histológico distribuido por patologías.

En la Figura 6, evidenciamos la distribución porcentual del tipo histológico agrupadas por cada patología. Es así, como en patología de vulva, se identificó que un 70 % de los casos de carcinoma, correspondieron al tipo escamoso y un 16 % de los casos a melanoma. El 100 % de los casos de carcinoma de vagina correspondió al tipo escamoso. En cuello uterino el tipo escamoso representó el 84 % de los casos seguido de un 10 % de los adenocarcinomas. Solo el 1 % estuvo representado por el tipo neuroendocrino.

Al analizar los casos de carcinoma endometrial, el tipo endometrioide representó el 83 % de los casos, seguido por el seroso papilar con 9 % de los casos. El carcinosarcoma representó el 3 %.

Dentro del grupo de sarcomas uterinos, apreciamos que el leiomiosarcoma representó el 67 % de los casos, seguidamente el 28 % eran sarcomas del estroma endometrial, de estos el 68 % eran de bajo grado y el 32 % de alto grado.

De los casos evaluados con patología ovárica, vimos que dentro de los carcinomas epiteliales de ovario, el tipo seroso papilar representó el 59 % de los casos, de estos el 64 % eran de alto grado. Seguidamente apreciamos al tipo endometrioide (16 %) y el mucinoso (14 %).

De los tumores germinales, el disgerminoma representó el 43 % de los casos. Un 47 % se presentó en forma pura y un 53 % mixta, siendo la combinación mas frecuente con seno

endodérmico (85 %) y con coriocarcinoma (15 %).

Sólo se evidenciaron 5 casos de carcinoma de trompa de Falopio, lo que representó el 0,3 % de toda la patología maligna del área ginecológica. El 60 % de los casos eran seroso papilar de alto grado, seguido por el tipo células claras y endometrioide, ambas con 20 % de los casos.

En el Cuadro 1, apreciamos la distribución de la patología anexial atendida durante los 16 años de estudio.

Cuadro 1. Distribución de los tumores anexiales según hallazgo histológico

Tipo de neoplasia anexial	Número de casos	(%)
Carcinoma epitelial de ovario	137	49,44
Carcinoma no epitelial de ovario	35	12,63
Carcinoma de trompa de Falopio	5	1,81
Tumores mesenquimales de ovario	3	1,1
Tumores *borderline* de ovario	22	7,94
Tumores de ovario benignos	71	25,63
Metastásicos	4	1,45
Total	277	100

DISCUSIÓN

Todo servicio debe conocer la incidencia de la patología que trata, y en buena ley, estos datos se deben actualizar con regularidad, aportándolos así a la comunidad científica, especialmente a nuestros servicios de epidemiología, para orientar políticas de salud adecuadas para la prevención, diagnóstico precoz y tratamiento de las pacientes. En nuestro servicio de ginecología oncológica, hemos visto con preocupación el gran número de casos que se presentan cada día y no contamos hasta el presente con una estadística clara que nos oriente en qué punto nos encontramos. Es necesario destacar que este trabajo permitió conocer la incidencia de la patología maligna del área ginecológica, atendida por nosotros y posteriormente se debe complementar con los cálculos de tasas de mortalidad y curvas de supervivencia de dichas patologías, dependiendo del estadio y del tratamiento aplicado.

Además de conocer la incidencia de cáncer ginecológico de las pacientes que acuden al hospital, centro de referencia nacional como el nuestro, nos permite establecer prioridades para lograr el control de la enfermedad. Según la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (AIIC), aproximadamente el 20 % de los cánceres que afectan al ser humano de manera general, son del área ginecológica [5].

Los indicadores más comúnmente usados en oncología son: la incidencia, prevalencia y mortalidad. A través de nuestro trabajo determinamos la incidencia en nuestro servicio como una primera fase de futuras investigaciones. Es por lo tanto, necesario conocer estos datos para las políticas de control y planificación de tratamiento. Es importante señalar que el análisis de la situación epidemiológica y sus tendencias, enfrentan desafíos tanto en la obtención de datos, como en los múltiples ajustes metodológicos, que es necesario realizar en el camino a la obtención de estadísticas válidas y confiables [6].

A su vez, cada uno de ellos tiene una distribución según el área geográfica. Así tenemos que según muchas publicaciones como la de la AIIC, la mayoría de los cánceres de cuello uterino (80 %), se diagnostican en países subdesarrollados como el nuestro [2]. Así vemos como la neoplasia con más incidencia fue el cáncer de cuello uterino, superando al resto de la patología en cada año de evaluación, representando el 52 % de la patología atendida. De hecho, según el Anuario de Mortalidad de Venezuela de 2011 publicado en 2014, se

identificaron 1 331 defunciones por esta causa a nivel nacional, representando la segunda de causa de muerte por cáncer ginecológico, precedido por el cáncer de mama [7]. Para 2012, la incidencia global de cáncer de cuello uterino fue de 528 000 casos, a su vez 266 000 murieron ese mismo año, es decir, casi el 50 % fallecieron [8]. El 85 % de estas muertes ocurrió en países subdesarrollados [9]. La falta de masificación de técnicas de *screening* (citología cervical) que permita detectar lesiones precursoras o cánceres en etapa precoz y la prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH), son responsables de la elevada incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino en estos países [10]. Más de la mitad de los casos se diagnóstica en estadios avanzados. Así vemos como en nuestro servicio solo el 10 % se diagnosticaron en estadio I. La edad promedio de nuestras pacientes fue de 53 años, con un rango amplio de edad de 17 a 83 años. La media de edad obtenida según las cifras de GLOBOCAN 2002 y 2012 fue de 51,4 años. Estos promedios varían de una región a otra. En EE.UU y Europa el promedio de edad del diagnóstico es de 45 años [11], además en nuestra estadística solo 10 % de las pacientes se diagnosticaron en estadio I, siendo la edad promedio en este estadio de 42 años. Es decir que como país subdesarrollado, estamos fallando en los métodos de pesquisa.

Con respecto al cáncer de endometrio ocupa el primer lugar en incidencia en países desarrollados como EE.UU, en 2015 se diagnosticaron 54 870 casos, a su vez 10 170 murieron por esa causa [12]. Según Siegel y col., el 70 % de los casos se diagnostican con enfermedad limitada al cuerpo uterino, lo que favorece el tratamiento quirúrgico y el buen pronóstico de la enfermedad [13]. En nuestro servicio el 56 % de los casos se diagnosticaron en estadio I y al incluir el estadio II, alcanzamos el 73 % de los casos.

Pashia J, describe que más del 75 % de los cánceres de endometrio son tipo I [14], en nuestra casuística el 83 % de los casos fueron tipo I. La edad de presentación fue similar a lo reportado por Creasman y col., en 2006, con una media de 62 años para el tipo I y 56 años para el tipo II [15], similar a lo reportado por Fisher y col., en 1998 [16], menos del 5 % (2,5 %), se presentaron en menores de 40 años.

Como se mencionó previamente, decidimos incluir en un mismo ítem las masas anexiales, esto en vista de que muchas pacientes son referidas a nuestro centro, con el diagnóstico de tumoración pélvica, abdominopélvica, para-uterina o simplemente tumor de ovario; bien sabemos que a pesar que los estudios complementarios nos pueden orientar sobre la posible naturaleza de la enfermedad, es la anatomía patológica la que nos da el diagnóstico definitivo. Durante los años analizados se atendieron 401 pacientes con el diagnóstico de tumor anexial. De los evaluados, el 68,4 % correspondió a patología netamente maligna, lo que es un porcentaje alto, según estudios de amplia corte realizado por Ueland y col., en 2011, de la evaluación quirúrgica de 494 masas anexiales, solo 18,62 % (92 casos) correspondió a patología maligna [17]. Similares resultados reporta el Instituto Nacional de Salud de EE.UU, quienes expresan que de un 13 % a 21 % de las pacientes con masas anexiales corresponden a patología maligna. De los 184 casos de cáncer evaluados, el 74 % correspondió a carcinoma epitelial de ovario, cifra por debajo de la reportada por Morgan y col., y Jelovac y col., en cuyos trabajos describen que estas neoplasias representan más de 90 % de los casos de naturaleza maligna [19,20]. Representa una importante causa de mortalidad en países desarrollados como EE.UU, donde en 2015 se diagnosticaron 21 000 casos y ese mismo año fallecieron 14 000, es decir, más del 50 % [21]. Según el Anuario de Mortalidad de Venezuela para el año 2011, se registraron 458 defunciones por detrás del cáncer de mama y de cuello uterino [7], similar a lo reportado por Howlader

y col., Fleming y col., donde más del 70 % se diagnostican en estadios avanzados [21,22]. En nuestro estudio el 67 % de los casos se presentaron en estadios avanzados, tomando en cuenta solo estadios I y II como lo reporta nuestro consenso en cáncer de ovario [23].

La edad de presentación promedio fue 53 años para los carcinomas epiteliales, un poco más baja de lo que reportó Morgan y col., en 2011 [24] de 68 años.

En el caso de los tumores no epiteliales de ovario, la edad promedio de presentación fue 42 años, más alto de lo que reportan autores como Chen y col., en 2005 y 2006, quienes establecen que el grupo etario de 15 a 19 años, es el que tiene mayor porcentaje de casos [25], esto se ve seguramente influenciado en vista que generalmente en nuestra institución, no se atienden pacientes menores de 16 años.

El tipo histológico de los tumores germinales malignos más frecuente fue el disgerminoma (43 %), que en su forma pura representó el 20 %, seguidamente el teratoma inmaduro que se encuentra en segundo lugar con una incidencia del 20 %. Esto es similar a lo evidenciado por Abu-Zaid A y col., en su trabajo en que el disgerminoma es el más frecuente de los tumores germinales malignos, seguido por el teratoma inmaduro [26].

En cuanto a los tumores *borderline* de ovario, se identificaron 22 casos, lo que representa menos del 10 % de los tumores de ovario, a diferencia de Pahisa J, quien indica que la frecuencia de estos tumores puede llegar hasta el 20 %, siendo el porcentaje de bilateralidad de 14 % [14]. En nuestra casuística la bilateralidad superó el 50 % (63 %); la histología serosa fue la más frecuente.

El carcinoma de trompas de Falopio, es una patología poco frecuente, según autores como Chen y col., la incidencia va desde 0,1 % a 1,8 %, en nuestra casuística, de los 1 824 casos de patología maligna revisada el 0,3 % correspondió a la trompa uterina. La edad promedio fue similar a la que encontramos en la literatura, con una media de 53 años similar a lo reportado por Chen y col. [27].

La incidencia de las neoplasias malignas de vulva, vagina y sarcomas uterinos fue baja, tal cual como la reporta la literatura (4 % 3 % y 2 %), respectivamente.

Una medida ampliamente utilizada para cuantificar el impacto que tiene una enfermedad o grupo de enfermedades, son los denominados años de vida saludables (AVISA), que se pierden por cada causa. Los AVISA a su vez, son la suma de dos componentes: los años de vida perdidos por muerte prematura y los años de vida perdidos por discapacidad [28], estos indicadores son también necesarios estudiarlos en futuras investigaciones de nuestro servicio, para complementar lo que hoy hemos iniciado.

REFERENCIAS

1. Adami HO, Day NE, Trichopoulos D, Willett WC. Primary and secundary prevention in the reduction of cancer morbidity and mortality. Eur J Cancer. 2001;37(Suppl 8):S118-127.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006;3(11): e442.
3. Cancer Research UK. Cancer in the USA: Incidence and mortality in the European Union. Disponible en: URL: https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/worldwide-cancer/mortality
4. Barber H. Embryology of gonad with reference to special tumors of the ovary and testis. J Pediatr Surg. 1982;23:967-972.
5. Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynecological cancer: The size of the problem. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2006;20(2):207-225.
6. Itriago L, Silva N,Cortez G. Cáncer en Chile y el mundo: Una mirada epidemiológica, presente y futuro. REV. MED. CLIN. CONDES. 2013;24(4):531-552.
7. Anuario de Mortalidad 2011. Ministerio para el Popular de la Salud. Caracas, Venezuela. Enero 2014. Disponible en: URL:www.mpps.gob.ve.

8. Cervical cancer: Estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer and World Health Organization; 2012. Disponible en: URL: http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp

9. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics: CA Cancer J Clin. 2011;61:69-90.

10. Parkin DM, Almonte M, Bruni L, Clifford G, Curado MP, Pineros M. Burden and trends of type-specific human papillomavirus infections and related diseases in the Latin America and Caribbean region. Vaccine. 2008;26(Suppl 11):L1-15.

11. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):E359-86.

12. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin. 2015;65:5-29.

13. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014;64:9-29.

14. Pahisa J. Ginecología Oncológica. Anatomía patológica de los tumores de cuerpo uterino y ovario. Ergón: Barcelona, España; 2012.

15. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO Annual Report. Int J Gynaecol Obstet. 2006;95(Suppl 1):S105-143.

16. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst. 1998;90(7630):1371-1388.

17. Ueland FR, Desimone CP, Seamon LG, Miller RA, Goodrich S, Podzielinski I, et al. Effectiveness of a multivariate index assay in the preoperative assessment of ovarian tumors. Obstet Gynecol. 2011;117(6):1289-1297.

18. [No Authors List]. National Institute of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian Cancer: Screening, treatment, and follow-up. Gynecol Oncol. 1994;55:S4-14.

19. Morgan RJ Jr, Copeland L, Gershenson D, Locker G, McIntosh D, Ozols R, et al. NCCN Ovarian Cancer Practice Guidelines. The National Comprehensive Cancer Network. Oncology (Williston Park).1996;10:293-310.

20. Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. CA Cancer J Clin. 2011;61:183-203.

21. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015. National Cancer Institute. Bethseda, MD. Disponible en: URL: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/

22. Fleming G, Seidman J, Lengyel E. Epithelial ovarian cancer. En: Barakat R, Berchuck A, Markan M, Randall M, editores. Principles and Practice of Gynecology Oncology, 6ª edición. Filadelfia: Lippincott Williams &Wilkins; 2013.p.757-854.

23. Sánchez Lander J, Di Giampietro L, Medina EF, Rodríguez JJ, Marko M, Nass I, et al. Primer consenso nacional de cáncer epitelial de ovario diagnóstico y tratamiento. Rev Venez Oncol. 2014;26(3):235-292.

24. Morgan RJ Jr, Alvarez RD, Armstrong DK, Boston B, Burger RA, Chen LM, et al. Epithelial Ovarian Cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2011;9(1):82-113.

25. Chen Z, Robison L, Giller R, Krailo M, Davis M, Davies S, et al. Environmental Exposure to residential pesticides, chemicals, dusts, fumes, and metals, and risk of childhood germ cell tumors. Int J Hyg Environ Health. 2006;209(1):31-40.

26. Abu-Zaid A, Nazer A, Alomar O, Azzam A, Al-Eid HS, Elhassan TA, et al. Incidence of malignant ovarian germ cell tumors in Saudi Arabia. Hemato Oncol Stem Cell Ther. 2014;7(1):41-43.

27. Chen LM, Berk Js. Ovarian and Fallopian tubes. En: Haskell, CM, editor. Cancer treatment. 5ª edición. Filadelfia: WB Saunders; 2000.p.55.

28. World Bank. 1993. World Development Report 1993: Investing in Health. Nueva York: Oxford University Press© World Bank. Disponible en: URL: http://hdl.handle.net/10986/5976

Artículo de revisión

Rev Venez Oncol 2019;31(1):24-33

PROPUESTA DE PROTOCOLO DIAGNÓSTICO, ESTADIFICADOR Y QUIRÚRGICO PARA EL CÁNCER DE ENDOMETRIO

ALFREDO BORGES G, RONALD CASTILLO G, MARÍA GIMÉNEZ, DANIEL GUERRERO

INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO". VALENCIA

RESUMEN

OBJETIVO: El carcinoma de endometrio es la neoplasia más frecuente del tracto genital de la mujer en el mundo occidental es una patología que va en ascenso en los países en vías de desarrollo. En general, el pronóstico de carcinoma endometrial es bueno, con una supervivencia global de alrededor del 80 %. Se pueden definir tres grupos de acuerdo al riesgo de recurrencia, en alto, medio y bajo. **MÉTODO**: Se realiza revisión bibliográfica y casuística para proponer protocolo de manejo quirúrgico en pacientes con cáncer de endometrio. **RESULTADOS**: Se definen tres etapas durante el protocolo: clínica, patológica y quirúrgica. Se realizan recomendaciones basados en la vía de abordaje, tipo de histerectomía, lavado peritoneal, linfadenectomía, omentectomía, y cito-reducción. Se plantean situaciones especiales y la importancia del ganglio centinela. **CONCLUSIONES:** La realización de protocolos quirúrgicos para el manejo de carcinoma endometrial permite la unificación de criterios, mejora la evaluación de respuesta terapéutica y facilita revisiones y mejoras a futuro.

PALABRAS CLAVE: Adenocarcinoma, endometrio, protocolo, quirúrgico, linfadenectomía.

SUMMARY

OBJECTIVE: The endometrial carcinoma is the most common neoplasia in the genital tract of women in the western world and is a condition that is increasing in the developing countries. In general, the prognosis of endometrial carcinoma is good, with an overall survival of about 80 %. **METHO**D: It can define three groups according to the risk of the recurrence in high, medium and low. The literature review and case mix is performed to propose the surgical management protocol in patients with endometrial cancer. **RESULTS**: Three stage the clinical, the pathological and the surgical defined for the protocol. The recommendations based on the approach, type of the hysterectomy, te peritoneal washing, the lymphadenectomy, the omentectomy, and the debulking are made. The special situations and the importance of sentinel node arise**. CONCLUSIONS:** Performing the surgical protocol for the management of endometrial carcinoma allows the unification of criteria, the improved therapeutic response assessment and facilitates future revisions and improvements.

KEY WORDS: Adenocarcinoma, endometrial, surgical, protocol, lymphadenectomy

Recibido: 18/09/2018 Revisado: 15/10/2018
Aceptado para publicación: 15/11/2018.

Correspondencia: Dr. Alfredo Borges. G. Instituto Oncológico "Dr. Miguel Pérez Carreño" antigua colonia psiquiátrica, Bárbula. Valencia, Estado Carabobo. Tel: 04140416350. E-mail: alfborges@hotmail.com

El carcinoma de endometrio es la neoplasia más frecuente del tracto genital de la mujer en el mundo occidental y es una patología que va en ascenso en los países en vías de desarrollo. En general, el pronóstico de carcinoma endometrial es bueno, con una supervivencia global de alrededor del 80 % [1-3].

Signos de mal pronóstico incluyen la vejez, la enfermedad avanzada, tumor de alto grado, y las histologías no endometroides, como el carcinoma seroso papilar y el de células claras. Pero sigue siendo el estadio de la enfermedad, al momento del diagnóstico, el parámetro pronóstico más importante. Por lo tanto, la estadificación proporciona una herramienta importante para el pronóstico, comparación de resultados, y facilita recomendaciones para las terapias adyuvantes.

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) desarrolló su sistema de clasificación y estadificación del carcinoma de endometrio y otros cánceres genitales femeninos en 1958. La puesta en escena de carcinoma de endometrio se modificó a partir de 1988 con la aparición de la estadificación clínica quirúrgica patológica. Una versión revisada fue introducida en 2009, con la finalidad de mejorar aún más el rendimiento pronóstico de la estadificación quirúrgica.

En 1966 la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer), y en 1976 la AJCC (Comisión Americana Contra el Cáncer) establecieron su propio sistema de estadificación. Desde entonces la FIGO, la UICC y la AJCC, han intentado coordinar sus esfuerzos para adoptar un único sistema de estadificación.

A partir de la estadificación quirúrgica, el *Gynecologic Oncology Group* (GOG) agrupo a los tumores endometroides según el riesgo de progresión:

- Bajo riesgo: estadios IA y IB (G1 - G2)
- Riesgo intermedio: IA – IB G3 y II..
- Alto riesgo: corresponde al resto de los estadios.

El INC coordina el Programa Nacional de Cáncer de EE.UU y conduce y apoya la difusión de la investigación, prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer, y dentro de ellos incluye al cáncer de endometrio. Anualmente realiza actualizaciones de protocolos terapéuticos sobre esta y otras neoplasias.

La finalidad de esta revisión es proponer un protocolo terapéutico estandarizado sobre el tratamiento del cáncer de endometrio, basado en la experiencia recabada en la literatura y en nuestro centro hospitalario.

Dicha estadística es de tipo retrospectivo y fue recabada de 350 pacientes ingresados al servicio de ginecología oncológica del IOMPC, y en quienes cumplimos todos los criterios diagnósticos, estadificadores y quirúrgicos, descritos en este trabajo y cuyos datos fueron registrados a traves de ficha epidemiológica de manera retrospectiva.

La finalidad de este protocolo es unificar criterios para un mejor manejo del paciente, evaluaciones pronósticas, efectividad terapéutica e investigaciones futuras.

No es la intensión de este documento analizar o comparar los protocolos existentes ni calificar los diferentes sistemas de estadificación.

SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN

La finalidad de cualquier sistema de estadificación es permitir la comparación de pacientes entre diferentes centros y poder así clasificarlos en diferentes grupos pronósticos.

La clasificación de la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) para el cáncer de endometrio (CE) se ha modificado recientemente y aporta un sistema de fácil reproducción, y una adecuada aproximación pronostica en cada uno de sus estadios. Al ser una clasificación clínica-quirúrgica-patológica

implica la estrecha relación de tres fases durante el proceso diagnóstico y terapéutico.

En nuestro servicio sugerimos la utilizacion de dicho sistema, el cual resulta adecuado y repoducible a todos nuestros pacientes

ETAPA CLÍNICA- PATOLÓGICA

Dicha etapa tiene como finalidad definir la presencia del CE, a través de signos y síntomas clásicamente definidos y la confirmación histológica.

Signos que deben ser tomados en cuenta: la edad (50-60 años), raza, país, antecedentes familiares de adenocarcinomas, fertilidad y paridad. Hipertensión, obesidad y diabetes. Menopausia tardía. Estado de hiperestrogenismo endógeno o exógeno (Criterios Borkman tipo I y II). Tamoxifeno. Patología endometrial previa como las hiperplasias. Presencia de otras neoplasias como el cáncer de mama o endometrio.

Síntomas como metrorragia irregular o posmenopáusica, leucorrea y dolor. Además de estos tres, existirían un grupo heterogéneo derivado del grado de invasión vecina y extensión a distancia, a parte de los síntomas generales finales de todo proceso oncológico (Las 4 A): astenia, anorexia, adelgazamiento y anemia.

Durante esta etapa debe constatarse la presencia anatomopatológica del carcinoma uterino a través de la biopsia endometrial con un nivel de (evidencia 1B) [4]. Recomendamos realizarla de forma expedita en el consultorio a través de microlegra rígida o con cánulas flexibles que tienen un diámetro externo de 3 mm y con un sistema de vacío de baja intensidad.

Se puede realizar legrado bajo anestesia de la cavidad endometrial o la histeroscopia con biopsia dirigida.

La histeroscopia nos ha aportado un importante progreso en el diagnóstico temprano del carcinoma de endometrio, nivel de (evidencia 2) [4]. En la perimenopausia no es infrecuente encontrar adenocarcinomas focales, muy localizados, que de no visualizarse para dirigir la pinza de biopsia, pudieran pasar desapercibidos, incluso durante un legrado convencional. Otro gran aporte de la histeroscopia es la ayuda en el diagnóstico locorregional y concretamente en la invasión del cérvix.

Solo en aquellos pacientes de alta sospecha clínica y en quienes las biopsias no fueron efectivas, consideramos la histerectomía con biopsia intraoperatoria.

Recomendamos definir en esta etapa la extensión locorregional y la enfermedad a distancia a través del examen físico y métodos paraclínicos con la intensión de establecer los criterios de inoperabilidad.

Debe evaluarse la invasión cervical, vaginal, vulvar y parametrial a través de la inspección palpación minuciosa. El tacto bajo anestesia se considera opción adecuada en pacientes que no toleren el examen

El ultrasonido vaginal con transductor de alta frecuencia es importante tanto para la sospecha diagnóstica ante un endometrio engrosado o heterogéneo, asi como para evidenciar invasión miometrial, señalándose hasta un 80 % 90 % de correlación. Por tal motivo es indicado a todos nuestros pacientes.

La tomografía axial computarizada (TAC) abdominal con contraste visualiza la lesión y el límite con el miometrio. La concordancia diagnóstica oscila alrededor del 85 %. El problema del TAC es su menor especificidad para discriminar en partes blandas pélvicas [5].

El empleo de resonancia magnética (RMN) en pacientes con cáncer de endometrio permite profundizar el diagnóstico y diferenciar entre la ausencia o presencia de invasión miometrial menor o mayor de 50 %. En caso de dudas con las imágenes T2, el protocolo se extiende para incluir secuencias dinámicas sagitales y T1. Al mismo tiempo, la comparación entre T1 y T2 permite, por lo general, discernir la causa de una señal anómala; si se debe a la presencia de

fibroadenomas o a una adenomiosis asociada.

Nuestro centro recomienda la indicación de RMN como estudio ideal para obtener información imagenológica que permita la planificación del tratamiento quirúrgico, en los casos que este contraindicado o no disponible se plantea la realizacion del TAC con contraste endovenoso [5].

Es importante comentar que la imposibilidad de la realizacion de dichos estudios no contraindicala realización del tratamiento quirúrgico si es pertinente

Con respecto al CT-PET y a la RMN-PET representan estudios importantes para el diagnóstico de la enfermedad recurrente. Como métodos de *screening* e invasión miometrial no superan a los estudios por imágenes convencionales, no así con las adenopatías iliaca-obturatrices y pre-aórticas donde su sensibilidad es superior, no obstante, como la relación con malignidad en las adenopatías esta en relación directa con su tamaño, y ante la necesaria comprobación histológica para definir pronóstico, aun es discutido su real utilidad [6].

Nosotros no recomendamos la realización del CT-PET como estudio rutinario y es considerada como método alternativo para la identificación de recaída asintomática.

El marcador tumoral Ca 125 lo consideramos de utilidad pronóstica en las variedades histológicas no endometroides, por su mayor porcentaje de diseminación celómica desde estadios iniciales.

Cuadro 1. Estudios solicitados en pacientes con CE

Paraclínico	Sugerencia
Radiología de tórax	Si
Ultrasonido transvaginal	Si
RMN	Gold estándar, su ausensia no contraindica de manera absoluta el procedimiento quirúrgico
TAC con contraste ev	Ante la imposibilidad de RMN
PET-CT	Sospecha de recaída no evidenciable con otros paraclínicos
Ca -125	Pronóstico

CRITERIOS DE IRRESECABILIDAD

Se considera su determinación como resultado final de la evaluación en la etapa clínica-patológica, y son los que definirán la realización de una cirugía con criterio estadificador, radical (control locorregional) y/o citorreductor.

Criterio absolutos
Enfermedad vaginal
Infiltración parametrial

Criterios Relativos
Status performance del paciente
Infiltración vesical
Infiltración recto bajo
Infiltración cervical
Ascitis
Enfermedad en epiplón
Plastrones ganglionares abdominales
Enfermedad hepática

Estos criterios se basan en nuestra experiencia quirúrgica durante la realizacion de protocolos estadificadores y la disponibilidad de material e instrumental quirúrgico adecuado al momento de la cirugía y de adecuado soporte posoperatorio [11].

ETAPA QUIRÚRGICA PROTOCOLO QUIRÚRGICO

1. Vía de abordaje

La vía de abordaje en endometrio fue de inicio controversial y pragmática. Pero ha representado la puerta de entrada a la cirugía mínimamente invasiva en ginecología oncológica.

La técnica usual preconiza la laparotomía media como el estándar, pero actualmente la cirugía laparoscópica y robótica han sido adoptadas con excelentes resultados desde el punto de vista de seguridad y confiabilidad a razón de poder reproducir de manera correcta los tiempos y reparos quirúrgicos necesarios [7]. La viabilidad de la laparoscopia para este propósito ha sido demostrado por el Grupo de Oncología Ginecología (LAP2) a través de un estudio prospectivo, multi-institucional aleatorizado, en más de 2 500 pacientes entre 1996 y 2005 [8].

La decisión de la vía correcta está en manos de la capacitación y experiencia del cirujano.

En nuestro centro recomendamos la laparotomía como método tradicional y la vía laparoscópica por aquellos cirujanos entrenados y con una adecuada curva de aprendizaje (nivel de evidencia Ia) [4]. A su vez se debe evitar la morcelación uterina y si el tamaño del útero es demasiado grande para su extirpación vía vaginal, es preferible utilizar la vía abdominal [9].

2. Lavado peritoneal- muestra de líquido peritoneal

En este procedimiento, el cirujano "lava" las cavidades abdominales y pélvicas con solución salina (agua salada) y envía los líquidos al laboratorio para determinar si contienen células cancerosas. A esto también se le llama lavado peritoneal. Actualmente no es utilizado como método estadificador por la FIGO pero recomendamos seguir realizándose y reportar su resultado [9-11].

3. Tipo de histerectomía

Todavía se observa el empleo de la clasificación de Piver-Rutledge-Smith publicada en 1974 por algunos centros, pero en 2008 Querleu-Morrow realizaron una revisión de la misma basada en reconocer la extensión de la resección parametrial como el único parámetro para diferenciar los diferentes tipos de histerectomías radicales y que fueron definidas para el cancer de cuello uterino y fueron extrapoladas para el cáncer de cuerpo uterino [2].

En la clasificación de Querleu-Morrow, se utiliza la orientación espacial en la pelvis, de acuerdo a la nomenclatura internacional (medial, lateral, caudal, craneal, dorsal, ventral). Esta orientación espacial de la pelvis se utiliza para indicar la extensión de la resección de los parametrios. Además se incluye en esta clasificación la preservación de nervios.

En el 2011 se realizó un consenso para crear una nueva clasificación, basada en la necesidad de clasificar la resección de parametrios en tres dimensiones, que es un tópico importante que exige una nueva clasificación.

La profundidad de la resección en los parametrios en histerectomías radicales es un problema universal y principalmente no explorados en la mayoría de los manuscritos de histerectomías radicales [11-14].

En esta nueva clasificación aparecen como autores: Cibulay col., que forman parte de instituciones como *Memorial Sloan-Kettering*, Instituto Nacional del Tumor en Milán, Escuela de medicina Charite en Alemania, entre otras [15].

En esta nueva clasificación hay 4 tipos y se dividen en A, B, C y D.

El tipo A corresponde a la histerectomía extrafascial, garantizando la remoción del tejido

paracervical hasta la cúpula vaginal. El uréter no necesita ser destechado y no hay resección del parametrio. El plexo hipogastrio por lo tanto se conserva.

En el tipo B el plexo hipogástrico se preserva, el uréter se diseca desde el cérvix, y se reseca aproximadamente 1 cm – 1,5 cm del parametrio lateral, 2 cm parametrio dorsal y en sentido longitudinal el límite inferior es el corte vaginal, sin sobrepasar el curso del uréter.

Tipo C consiste en la remoción total del parametrio. Se subdivide en tipo C1 con preservación del nervio hipogástrico inferior y C2 sin preservación del nervio.

El tipo D se diferencia del C2 en la extensión lateral del parametrio, porque se requiere la ligadura y resección de la arteria y vena iliaca interna, con sus ramas, incluyendo la A, glútea, pudenda interna y vasos obturadores.

La histerectomía radical con ooforectomía bilateral es el pilar, en el tratamiento del cáncer de endometrio útero-confinado, recomendamos realizar histerectomía radical tipo A más ooforosalpingectomía bilateral para el control locorregional de adenocarcinoma de endometrio.

En los casos de invasión cervical identificada durante la fase de evaluación clínica y cumpla criterios de resecabilidad (enfermedad menor de 4 cm), se recomienda realizar histerectomía tipo C más ooforosalpingectomía bilateral.

4. Linfadenectomía

La linfadenectomía sigue siendo un punto controversial en el manejo del cáncer de endometrio. La linfadenectomia es el factor pronóstico más importante. El 10 % de los estadios I tienen ganglios positivos y originan el 50 % de las recurrencias.

Según los protocolos de procedimiento del *Gynecologic Oncology Group (GOG)* las cadenas linfáticas ganglionares que se deben evaluar en el tratamiento del CE incluyen los ganglios para-aórticos o lumbo-aórticos (regiones para-aórtica izquierda, latero-cava derecha e inter-aorto-cava hasta el nivel de las venas renales) y los ganglios pélvicos de arterias iliacas común, iliacas externas e internas y fosa obturatriz [16,17].

En las guías de práctica clínica de la FIGO aconsejan realizar una linfadenectomía pélvica siempre que exista invasión del miometrio (cualquiera que sea) y en el caso de invasión superior al 50 % del miometrio, nódulos sospechosos, ganglios pélvicos positivos o ciertos tipos histológicos, hacer también una linfadenectomía para-aórtica. La linfadenectomía para-aórtica nos servirá, no solamente para estadificar, sino además para seleccionar a las pacientes que se beneficiarán de un tratamiento complementario con RT extendida a cadenas para aórticas.

A la linfadenectomía le falta valor terapéutico en estadios iniciales (evidencia 1A) [11]. Una revisión sistemática y meta-análisis de los ECA por Cochrane 2015, informó que no hubo diferencia significativa general entre la linfadenectomía y recaída en los pacientes que tenían linfadenectomía frente a aquellos que no lo hicieron en casos de CE en estadio precoz y variedad histológica favorable. Además, las mujeres sometidas a linfadenectomía experimentaron eventos adversos más graves que los que no se someten a una linfadenectomía [12].

Se han descrito múltiples variedades técnicas. Desde la linfadenectomía completa tipo Wherteim, dejando los vasos totalmente disecados, a la selectiva, que puede ser, mínima (Novak), resecando o muestreando la mitad superior de las iliacas comunes y paraaórticos inframesentéricos.

La utilidad de la linfadenectomía como método pronóstico-terapéutico vs., la radioterapia adyuvante persiste abierta.

La presencia de invasión miometrial presente y mayor del 50 % puede ser identificada durante la fase clínica a través de los estudios por imagen tales como ultrasonido intravaginal con sonda de

alta densidad, TAC o RMN, siendo importante para la toma de decisión en la planificación prequirúrgico.

En pacientes con sospecha de enfermedad útero confinado sugerimos realizar evaluación anatomopatológica intraoperatoria de la pieza uterina. En los pacientes de bajo riesgo, tipo histológico endometroide y ausencia de enfermedad extrauterina recomendamos no realizar linfadenectomía pélvica porque el beneficio la información pronostica y utilidad terapéutica es menor que la morbilidad del procedimiento en sí mismo [11].

En el resto de situaciones se debe realizar la linfadenectomía iliaco obturatriz bilateral de manera reglada y estandarizada para fines terapéuticos y estadificadores.

La linfadenectomía pre aórtica debe ser realizada de manera rutinaria en pacientes con enfermedad intra abdominal, alto riesgo, tipos histológicos no endometroides o desfavorables.

Aquellos pacientes de riesgo intermedio o alto que durante la evaluación quirúrgica estadificadora, se evidencia adenopatías mayores de 1 cm, sospechosas de enfermedad metastásica, se recomienda enviar a anatomía patológica para biopsia intraoperatoria y en caso de ser positiva proceder a la linfadenectomía pre aórtica.

5. Omentectomía

Recomendamos realizarla como parte del proceso estadificador, y toma vital importancia en los tipos histológicos desfavorables como el seroso papilar y el carcinoma de células claras donde la diseminación celómica es de mayor frecuencia [11].

6. Muestreo de lesiones sospechosas - Cito reducción

Deben ser resecadas y biopsiadas todas las lesiones sospechosas de enfermedad extra uterina a nivel pélvico y abdominal. Si el cáncer se ha propagado a través del abdomen, el cirujano puede intentar la extirpación del tumor tanto como sea posible.

Este procedimiento se llama cito reducción quirúrgica. La cito reducción quirúrgica del cáncer de endometrio puede ayudar a otros tratamientos, como la radiación o la quimioterapia, a funcionar mejor.

La cito reducción es útil para otros tipos de cáncer, y también puede ayudar con el tratamiento de algunos tipos de cáncer de endometrio.

7. Situaciones especiales

a. Protocolos incompletamente realizados

Se debe completar la cirugía clasificadora en aquellos pacientes con criterios de operabilidad, en quienes, por fallas diagnósticas o diferimiento intra-operatorio, no se le pudo realizar el protocolo estadificador.

Aquellos pacientes quienes durante acto operatorio se definan criterios de inoperabilidad, se deberán estadificar de manera clínica e indicárseles radioterapia pos operatoria. Un punto de análisis es en los pacientes de variedades histológicas desfavorables como el seroso papilar, el de células claras, carcinosarcoma, los cuales se benefician con quimioterapia de inducción para realización de cito-reducción secundaria.

b. Preservación de fertilidad

En pacientes con deseo de fertilidad, en estadios con enfermedad útero confinada, y que imaginológicamente sugieran invasión menor del 50 %, con histología endometroide G1 se pueden plantear protocolos conservadores como la conservación uterina y tratamiento con progestágenos, antiestrógenos e inhibidores por tiempo determinado y posterior a la fertilidad completar procedimiento quirúrgico. Estos métodos están aún en revisión y deben ser evaluadas de manera estricta [1].

Otros procedimientos descritos son la conservación de ovarios, conservación de gametos.

Cuadro 2. Cirugía estadiadora de endometrio

	Recomendación	Nivel de evidencia
Vía de abordaje Lavado peritoneal	Laparotomía o laparoscopia Si, reportarla aun cuando No influya en la estadificación	Nivel Ia
Histerectomía	Tipo A Tipo C en estadios II	Nivel IIc
Linfadenectomía Iliaca	Si hay invasión mayor del 50 % o variedades histológicas desfavorables	Nivel Ia
Linfadenectomía Pre-aórtica	En presencia enfermedad intraabdominal, alto riesgo histológicos, no endometroide o desfavorable	Nivel IIb
Omentectomía	Variedad histológico desfavorable o enfermedad intra-abdominal	Nivel IIb
Citorreducción	En enfermedad intra-abdominal, se debe biopsiar dichas lesiones	Nivel Iib

Recomendamos la asesoría y trabajo en equipo con gineco-obstetras especialistas en técnicas de fertilidad

c. Ganglio centinela

El mapeo de ganglio linfático centinela puede ser utilizado para el cáncer de endometrio en etapas iniciales, si el médico sabe que no hay propagación obvia del cáncer a los ganglios linfáticos de la pelvis, basándose en los estudios por imágenes.

Ballester y col., presentan una tasa de detección del 80 % y concluyen que el ganglio centinela podría ser un paso intermedio entre la linfadenectomía sistemática y la no disección ganglionar en pacientes con CE de riesgo bajo-intermedio. Este estudio también sugirió que la biopsia del ganglio centinela puede proporcionar un plazo importante para adaptar la terapia adyuvante [13].

En este procedimiento, se inyecta un tinte azul patente 0,5 cm periorificial cervical. Los ganglios linfáticos que se tornan azules (a causa del tinte) se extirpan durante la cirugía. Estos ganglios linfáticos se examinan detenidamente para ver si contienen células neoplásicas (estadificación-ultraestadificación) [15].

Su positividad definirá la necesidad o no de realizar la linfadenectomía iliaco obturatriz y pre aórtica. How y col., demostraron que la biopsia del ganglio centinela intra-operatoria es factible y obtiene tasas de detección adecuadas (18). El

estudio mostró sensibilidad (S) del 89 %, una especificidad (E) del 100 % y un valor predictivo positivo (VPP) del 100 %. La detección del GC fue independiente del tipo histológico o grado de CE [15].

En nuestro centro se encuentra en la fase de recolección y validación de datos así como definiendo curva de aprendizaje por lo que su papel dentro del protocolo es a título de investigación prospectiva.

C. Tratamiento del cáncer recurrente

El tratamiento de las recidivas de CE tipo I está condicionado por tres factores: la localización de la recidiva (local o a distancia), del tratamiento radioterápico previo y el estado físico de la paciente.

Para la mayoría de las pacientes en estadios iniciales con una recurrencia en la pelvis se recomienda radioterapia radical en lugar de cirugía, especialmente si no han sido previamente irradiadas (evidencia 2C).

Las recurrencias vaginales aisladas en un campo previamente irradiado pueden ser resecado completamente a través de rescate quirúrgico (evidencia 2C), siempre y cuando no existe evidencia de participación retroperitoneal o extensión de la enfermedad a la pared de la pelvis [18].

En la mayoría de las series, la cirugía generalmente fue seguida por el tratamiento de quimioterapia o radiación si no han recibido previamente [19].

En caso de recidivas de CE tipo II, se debe individualizar cada caso, similar al protocolo terapéutico aplicado a las recidivas del cáncer epitelial de ovario [20,23].

REFERENCIAS

1. Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio 2010. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, octubre 2010. Disponible en: URL: http://svgo.es/sites/default/files/EndometrioOncoguia2010.pdf
2. Cáncer endometrial. En: Cunningham GW, editor. 21a edición. México: Mc Graw-Hill; 2009.p.687-702.
3. Suri V, Arora A. Management of endometrial cancer: A review. Rev Recent Clinl Trials. 2015;10:309-316.
4. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento del carcinoma de endometrio. Oncosur 2012: grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid. Disponible en: URL: https://docplayer.es/19888841-Guia-clinica-de-diagnostico-y-tratamiento-del-endometrio-endometrio-carcinoma-de.html
5. Hahn HS, Song HS, Lee IH, Kim TJ, Lee KH, Shim JU, et al. Magnetic resonance imaging and intraoperative frozen sectioning for the evaluation of risk factors associated with lymph node metastasis in endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer. 2013;23:1411-1416.
6. Cohn D, Goff B, Falk S. Endometrial carcinoma: Pretreatment evaluation, staging, and surgical treatment. Disponible en: URL: https://www.uptodate.com/contents/endometrial-carcinoma-staging-and-surgical-treatment
7. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, Al-Khaduri M, Kew F, Lopes AD. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12(9):CD006655.
8. Walker J, Piedmonte M, Spirtos N, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. J Clin Oncol. 2009;27:5331-5336.
9. Zapardiel I, Moreno E, Piñera A, De Santiago J. Novel technique for the complete staging of endometrial cancer by single-port laparoscopy. Gynecol Oncol. 2016;140(2):369-371.
10. Boggess JF, Gehrig PA, Cantrell L, Shafer A, Ridgway M, Skinner EN, et al. A comparative study of 3 surgical methods for hysterectomy with staging for endometrial cancer: Robotic assistance, laparoscopy, laparotomy. Am J Obstet Gynecol. 2008;199(4):360.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN) 2.2016. Disponible en: URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
12. Frost JA, Webster K, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2015;9:CD007585

13. Cordero J, López de la Manzanara C, García A, Garrido Esteban RA, Palomar Muñoz A, Talavera Rubio MP, et al. Estudio del ganglio centinela en estadios iniciales: resultados preliminares. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2012;31(5):243-248.

14. Torné A, Pahisa J, Vidal-Sicart S, Martínez-Roman, Paredes P, Puerto B, et al. Transvaginal ultrasound-guided myometrial injection of radiotracer (TUMIR): A new method for sentinel lymph node detection in endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2013;128(1):88-94.

15. Querleu D, Cibula D, Abu-Rustum NR. 2017 Update on the Querleu-Morrow Classification of Radical Hysterectomy. Ann Surg Oncol. 2017;24(11):3406-3412

16. Ballester M, Dubernard G, Lecuru F, Heitz D, Mathevet P, Marret H, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: A prospective multicenter study (SENTI-ENDO). Lancet Oncol. 2011;12(5):469-476.

17. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: Multicenter randomized trial. PORTEC Study Group. Post-Operative Radiation Therapy in endometrial carcinoma. Lancet. 2000;355:1404-1411

18. How J, Lau S, Press J, Ferenczy A, Pelmus M, Stern J, et al. Accuracy of sentinel lymph node detection following intra-operative cervical injection for endometrial cancer: A prospective study. Gynecol Oncol. 2012; 127: 332-337.

19. Solima E, Martinelli F, Ditto A, Maccauro M, Carcangiu M, Mariani L, et al. Diagnostic accuracy of sentinel node in endometrial cancer by using hysteroscopic injection of radiolabeled tracer. Gynecol Oncol. 2012;126:419-423.

20. Berek JS, Howe C, Lagase LD, Hacker NF. Pelvic exenteration for recurrent gynecologic malignancy: Survival and morbidity analysis of the 45-year experience at UCLA. Gynecol Oncol. 2005;99:153-159.

21. Dowdy SC, Mariani A, Cliby WA, Haddock MG, Petersen IA, Sim FH, et al. Radical pelvic resection and intraoperative radiation therapy for recurrent endometrial cancer: Technique and analysis of outcomes. Gynecol Oncol. 2006;101:280-286.

22. Memarzadeh S, Berek J. Uterine sarcoma: Classification, clinical manifestations and diagnosis. Disponible en: URL: https://www.uptodate.com/contents/uterine-sarcoma-classification-clinical-manifestations-and-diagnosis

23. Oncoguía SEGO: Sarcomas uterinos. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, 2014. Disponible en: URL: https://studylib.es/doc/4447458/oncoguia-sarcomas-2014.indd

Rev Venez Oncol 2019;31(1):34-39

METÁSTASIS SOLITARIA INTRAPARENQUIMATOSA DEL BAZO. ESTUDIO CLÍNICO PATOLÓGICO E INMUNOHISTOQUÍMICO

LUIS PÉREZ, EDDY VERÓNICA MORA, RODOLFO BRACHO, IVÁN TORTOLERO, MIGUEL PACHECO

INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO". CENTRO DE INVESTIGACIONES MÉDICAS Y BIOTECNOLÓGICAS. (CIMBUC). UNIVERSIDAD DE CARABOBO

RESUMEN

Las metástasis esplénicas intra-parenquimatosas de tumores sólidos son tumores muy raros, y si se trata de nódulos únicos, son excepcionales. Presentamos dos casos de metástasis intra-parenquimatosas. El primer caso se trató de una mujer de 66 años con antecedentes de un adenocarcinoma endometrial. El segundo caso se trató de un paciente de sexo masculino con antecedente de un adenocarcinoma prostático, quien se presentó con un adenocarcinoma mucinoso en el bazo, como segunda neoplasia. También realizamos una revisión de los registros de biopsias de 14 años, del servicio de anatomía patológica del instituto.

PALABRAS CLAVE: Bazo, metástasis, adenocarcinoma, solitaria.

SUMMARY

The spleen parenchymal metastasis of the solid tumors, are very rare, but the isolated metastasis to the spleen are considered exceptional. We herein present two cases of the isolated splenic metastases. The first case was a female a 66 year old female with a diagnosis endometrial adenocarcinoma. The second cases was a 71 years old male, with a history of a prostatic adenocarcinoma, and a spleen metastasis of a mucinous adenocarcinoma, as a second malignancy. We also made a review of 14 years, biopsies records from the pathology service, of the institute.

KEY WORDS: Spleen, metastasis, adenocarcinoma, isolated.

Recibido: 23/05/2018 Revisado: 16/08/2018
Aceptado para publicación: 15/10/2018

Correspondencia: Dra. Eddy Mora Centro Policlínico Valencia Av. Carabobo. Torre B. PB. Consultorio 113.
E-mail veroinmuno@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

Las metástasis solitarias al bazo, son neoplasias raras. Se presentan dentro de la diseminación metastásica de un tumor intra-abdominal o forman parte de la diseminación intraperitoneal de una neoplasia maligna. A pesar que las metástasis al bazo son muy raras, es mucho más frecuentemente observarlas como lesiones múltiples, consecuencia de la diseminación a través de los vasos linfáticos, responsables de las metástasis capsulares, en casos de carcinomatosis intraperitoneal [1,2]. En los últimos años, se ha observado un incremento en el diagnóstico de metástasis en bazo. Esto se podría explicar, por la mejoría de la sensibilidad de los métodos diagnósticos imagenológicos [3].

MÉTODO

Realizamos una revisión de todas las biopsias de bazo estudiadas en el servicio de anatomía patológica del IOMPC desde el año 2001 hasta el año 2015.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 23 biopsias de bazo en el servicio de anatomía patológica del IOMPC desde el año 2001 al 2014 (Figura 1). La distribución por sexo fue ligeramente superior en el sexo femenino 12 (52,1 %) pacientes. El promedio de edad fue de 54,2 con un rango de 12 y 79 años. Veintidós casos correspondieron a esplenectomías realizadas por el servicio de tumores mixtos y una revisión de una biopsia extra hospitalaria (Cuadro 1). De las 23 biopsias, 6 fueron lesiones neoplásicas de estas 3 fueron neoplasias linfohematopoyéticas, un caso correspondió a micrometástasis sub-capsulares

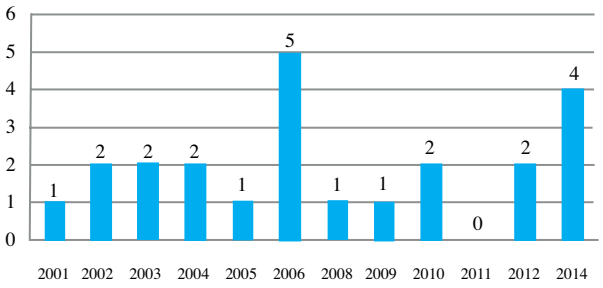


Figura 1. Biopsia de bazo en el IOMPC. 2001-2014.

por un carcinoma adenoescamoso de ovario, originario de un teratoma malignizado y dos casos fueron metástasis únicas intra-parenquimatosas. De los 18 casos no neoplásicos operados en el IOMPC, 6 correspondieron a trauma quirúrgico durante nefrectomías neoplásicas, el resto fueron esplenectomías en el protocolo de cirugías por neoplasias gástricas y pancreáticas Presentamos a continuación los dos casos.

CASO 1

Se trató de una paciente femenina de 66 años de edad, con antecedente de un adenocarcinoma de endometrio (variedad endometroide, grado histológico II, estadio II clínico según FIGO 1971 [4] quien recibió tratamiento con radioterapia (extra hospitalaria) preoperatoria y posteriormente se le realizó protocolo de endometrio en el año 2010 (extra hospitalario). En marzo de 2012 presentó un dolor localizado en hipocondrio izquierdo, de moderada intensidad. Se le realizó un ecosonograma abdominal, identificando un bazo de 12,5 cm con imagen quística anecoica ovalada de 5,6 cm x 5,9 cm x 9,1 cm. Como antecedente de importancia, la paciente refería un traumatismo abdominal cerrado dos meses previos. Al dolor se le sumó fiebre y anemia persistente. Un nuevo estudio ecosonográfico abdomino pélvico del 30/10/13, demostró un aumento del tamaño del bazo

Cuadro 1. Biopsias de 23 casos

CASO	SEXO	EDAD	DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO	NEOPLASIA PRIMARIA
1	m	66	Ruptura capsular. sin neoplasia	adenocarcinoma gástrico
2	f	48	infiltración por linfoma	linfoma
3	f	40	hemorragia intra parenquimatosa	pseudo-quiste pancreático
4	m	78	Congestión moderada, libre de neoplasia.	adenocarcinoma gástrico
5	f	57	infiltración focal peri-capsular por teratoma malignizado	carcinoma adenoescamoso
6	m	56	sin alteraciones histológicas	adenocarcinoma gástrico
7	m	57	leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños,	leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños
8	f	67	hemorragia reciente sub-capsular e intra-parenquimatosa	carcinoma de células claras de riñón
9	m	77	Hiperplasia folicular congestión sinusoidal. no evidencia tumoral	carcinoma de células claras de riñón
10	f	12	Peri esplenitis. Congestión de la pulpa roja. Hiperplasia de la pulpa blanca.	tumor quístico pseudopapilar de páncreas
11	m	23	Hiper esplenismo congestivo	no
12	f	21	Congestión y hemorragia libre de neoplasia.	adenocarcinoma de colon
13	m	65	congestión de la pulpa roja hematoma sub-capsular	carcinoma de células claras de riñón
14	m	79	sin alteraciones histológicas	carcinoma de células claras de riñón
15	m	70	adenocarcinoma mucinoso metastásico	primario desconocido
16	m	53	sin alteraciones histológicas	adenocarcinoma gástrico
17	f	75	Congestión vascular. Hemorragia reciente	adenocarcinoma gástrico
18	m	47	Congestión vascular leve.	adenocarcinoma gástrico
19	f	66	adenocarcinoma seroso papilar con diferenciación escamosa	adenocarcinoma de endometrio
20	f	52	linfoma difuso de células grandes	linfoma difuso de células grandes
21	f	35	transformación nodular angiomatoide del bazo	no
22	f	52	Hiperplasia sinusoidal. Peri-esplenitis	tumor quístico pseudopapilar de páncreas
23	f	52	congestión vascular	adenocarcinoma gástrico

(14,6 cm) con imagen anecoica de bordes bien definidos, sin señal doppler, de 8,92 cm x 9,55 cm x 12,65 cm. En la TAC abdomino pélvica del 02/11/2013, se observó un bazo de 17 cm con una masa quístico de 13 cm x 11 cm de diámetro, de contornos irregulares en el polo superior. Se le realizó esplenectomía extra hospitalaria, en diciembre de 2013, identificándose bazo aumentado de tamaño, de aspecto neoplásico, con infiltración al diafragma. Al corte se observó una lesión heterogénea, con áreas de necrosis y hemorragia, así como crecimiento infiltrativo, que ocupaba casi todo el parénquima esplénico (Figura 2). Los cortes histológicos mostraron

Figura 2. Nódulo con necrosis y degeneración quística, que ocupan casi todo el parénquima esplénico. (D 14-068).

una neoplasia constituida por células epiteliales con pleomorfismo marcado, muchas de ellas en forma de tachuelas, con núcleos vesiculosos, irregulares, de cromatina densa, en las cuales se identificaban algunos nucléolos. Se disponían en nidos sólidos, o en esbozos de estructuras glandulares, alternando con extensas áreas de necrosis e inmersas en una cavidad quística con hemorragia extensa. El índice mitótico fue de 6 mitosis por campo de máximo aumento y focos de diferenciación escamosa. Las células mostraban una fuerte expresión de WT1, PAX 8, y focalmente receptor de estrógenos y vimentina. El diagnóstico fue de un adenocarcinoma seroso papilar poco diferenciado con focos extensos de diferenciación escamosa (D14-098).

CASO 2

Se trató de paciente masculino de 71 años de edad, con antecedentes de adenocarcinoma de próstata, estadio III, en tratamiento con bloqueo hormonal total, desde el año 2009. En una TAC abdominal el 21/05/10, presentó una lesión quística en el bazo. Se le realizó una laparotomía exploradora, extra hospitalaria el 17/03/10 con el hallazgo de un tumor en el bazo de 20 cm x 15 cm con infiltración de la curvatura mayor gástrica, epiplón mayor y diafragma. El bazo mostraba una lesión neoplásica que sustituía casi todo el parénquima esplénico, conformada por grandes cavidades quísticas, dilatadas, llenas de material mucoide. El estudio histológico reveló, cavidades de paredes delgadas con material mucoide anfófilo en su interior. Estaban revestidas por una capa simple o focalmente estratificada, de células cilíndricas, con escasa variabilidad de tamaño y forma celular, con núcleos basales hipercrómicos (Figura 3). Se observó muy escaso parénquima esplénico residual, con dilatación sinusoidal y congestión. Los estudios inmunohistoquímicos demostraron fuerte positividad para la citoqueratina 20, citoqueratina 7, CEA y CDX2 (Figura 4). Se demostró negatividad para la vimentina, CAPM, CBPM. El diagnóstico definitivo fue de adenocarcinoma mucinoso de primario desconocido, probable neoplasia de origen colónica o páncreas. El líquido peritoneal fue positivo para adenocarcinoma metastásico. Realizamos una revisión de la biopsia por punción de próstata, identificando un adenocarcinoma de tipo acinar con un Gleasson combinado 6 (3+3) (Figura 5). El 24/08/11 se le realizó una TAC describiendo un tumor en ciego, una lesión en vesícula biliar y una lesión osteoblástica en la sínfisis púbica. La endoscopia digestiva superior demostró dos lesiones con obstrucción del 45 % de la luz duodenal. El estudio histológico realizado fuera del hospital (B-3454-09) del material remitido como "tumor de ciego", fue de colitis severa, la biopsia gástrica, una gastritis crónica, sin neoplasia y un pólipo de recto que correspondió a un adenoma tubular fragmentado. No hay evidencia de biopsia duodenal. Al paciente se le realizó prostatectomía con el diagnóstico de hiperplasia prostática sin evidencia de neoplasia (todos estos procedimientos extra hospitalarios).

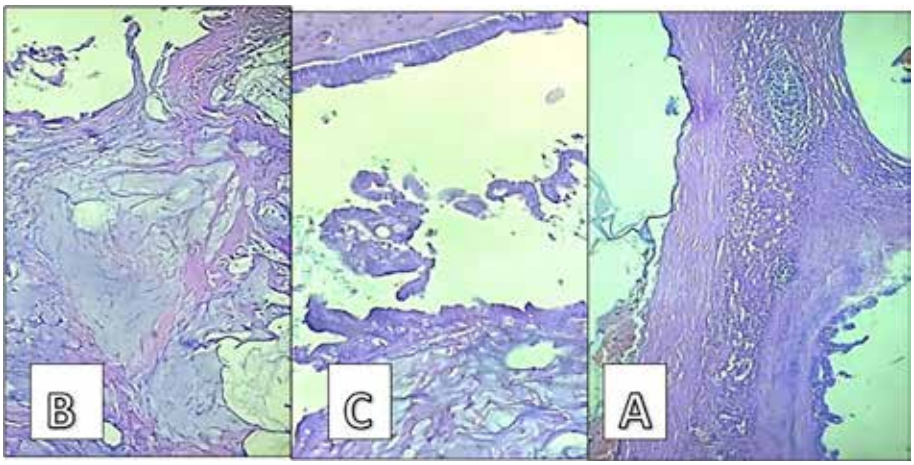


Figura 3. Microfotografía (20X) donde se observan grandes lagos de mucina (A). Quistes tapizados por epitelio mucinoso simple (B). Área de parénquima esplénico residual (C).

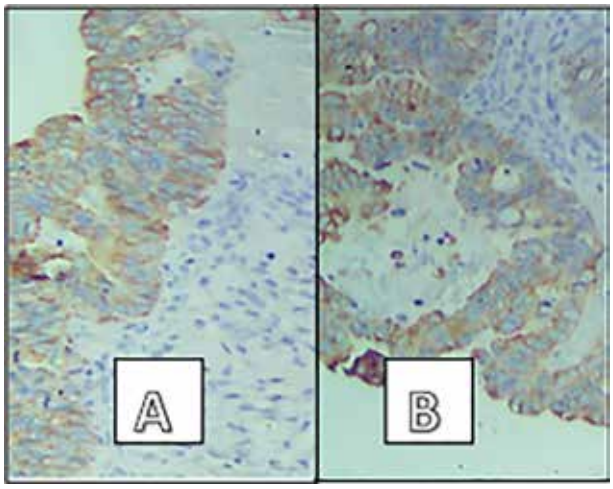


Figura 4. Expresión de citoqueratina 20 (A) y CDX 2 (B).

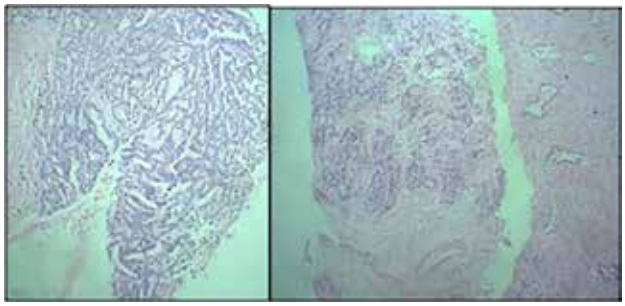


Figura 5. Biopsia por punción de próstata.

Posteriormente el paciente ingreso al Hospital Universitario "Angel Larralde" de la ciudad de Valencia, el 19/04/12, por presentar vómitos posprandiales incontables y deterioro del estado general. Le realizaron una endoscopia digestiva superior con el hallazgo de una neoplasia de duodeno vs., un tumor infiltrante de cabeza de páncreas. El paciente fue egresado el 10/05/12, sin acudir a sus controles posteriores en ninguno de los hospitales.

DISCUSIÓN

La cirugía de bazo, es una cirugía relativamente común, asociada en los hospitales generales con traumatismos abdominales. La afectación

neoplásica del bazo, por lesiones diferentes de neoplasias hematolinfoides, son muy raras, con una incidencia descrita en la literatura de 0,6 % a 1,1 % [4,5]. Se estima que los factores que previenen el bazo de la diseminación metastásica de neoplasias son, la presencia de muy pocos vasos linfáticos aferentes, el ángulo agudo de la arteria esplénica y finalmente condiciones micro-ambientales del parénquima esplénico [6]. Cuando el bazo es asiento de metástasis, estas son de tipo multiviscerales por tumores malignos intra-abdominales. Las metástasis únicas, sólidas o parenquimatosas, son bastante excepcionales [3]. En la literatura mundial, las lesiones más frecuentes asociadas con metástasis univiscerales al bazo son de origen ginecológico (ovario/ endometrio) como el primer caso presentado aquí y colorrectal [5-7]. En el segundo paciente, quien tuvo un manejo predominante extra institucional, los hallazgos endoscópicos en concomitancia con los inmunohistoquímicos sugieren un probable origen pancreático. En general, las metástasis al bazo se presentan posteriores a un largo período de latencia después del tratamiento primario. En el primer caso la paciente tuvo un período de latencia de algunos años, antes de presentar síntomas, los cuales se produjeron en el contexto de un trauma abdominal, por lo que simularon una hemorragia intra-parenquimatosa. La evolución del segundo paciente fue un poco más compleja, se trató de un paciente con un antecedente de un adenocarcinoma prostático, a quien en el transcurso de sus controles se identificó una lesión esplénica. La neoplasia del bazo, histológicamente corresponde a una neoplasia diferente, es decir, en este caso, el tumor de bazo correspondió a un segundo primario de probable origen pancreático. Desafortunadamente, el manejo del paciente fue extra hospitalario y no pudimos confirmar el diagnóstico definitivo.

AGRADECIMIENTOS

Dra. Magally Gutiérrez, del laboratorio de Anatomía Patológica del Centro Médico Guerra Méndez de la ciudad de Valencia Estado Carabobo, por facilitar la fotografía macroscópica del caso nº 1.

REFERENCIAS

1. Lam KY, Tang V. Metastatic tumors to the spleen: A 25 year clinic pathologic study. Arch Pathol Lab Med. 2000;124:526-530.
2. Yi-Ping Zhu, Yi-Ping Mou, Jun-Jun Ni, Yu-Cheng Zhou, Jin-Wei Jiang, Zhi-Nong, et al. Splenic metastases from gastric carcinoma: A case report and literature review. World J Gastroenterol. 2013;19(31):5199-5203.
3. Opocher E, Santambrogio R, Bianchi P, Cioffi U, De Simone M, Vellini S, et al. Isolated splenic metastasis from gastric carcinoma: Value of CEA CA 199 in early diagnosis: Report of two cases. Am J Clin Oncol. 2000;23:579-580.
4. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol. 2010;17:1471-1474.
5. Compérat E, BardierDupas A, Camparo P, Capron F, Charlotte F. Splenic metastases: Clinic pathologic presentation, differential diagnosis, and pathogenesis. Arch Pathol Lab Med. 2007;131:965-969.
6. Chiang A, Massagué J. Molecular basis of metastasis. N Engl J Med. 2008;359:2814-2823.
7. Takase Y, Tomizawa N, Enokida Y, Shiraishi T, Katoh R, Suto Y, et al. A case of splenic metastasis of ovarian cancer treated with complete laparoscopic splenectomy and transvaginal specimen extraction. Surg Case Rep. 2016;2(1):26.

Rev Venez Oncol 2019;31(1):40-49

HEMANGIOPERICITOMA PRIMARIO DE PULMÓN COMO HALLAZGO INCIDENTAL. REPORTE DE DOS CASOS

JUAN C ARAUJO-CUAURO, FERNANDO FERNÁNDEZ, MILAGROS SÁNCHEZ

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

RESUMEN

El hemangiopericitoma intra-pulmonar es una neoplasia poco frecuente, que se origina a partir de lo pericitos que rodean la membrana basal de capilares y vénulas dentro del parénquima pulmonar. **OBJETIVO**: Presentar dos casos clínicos como hallazgo incidental en su presentación conocer comportamiento y manejo de dicha neoplasia. **CASOS CLÍNICOS**: Paciente masculino 40 años cuadro clínico caracterizado por tos seca persistente, cansancio con dificultad para respirar con progresión a disnea rápida a pequeños esfuerzo y pérdida de peso. Paciente femenina de 37 años cuadro clínico caracterizado por dolor torácico tipo opresivo en región latero posterior de hemitórax derecho, con irradiación al hombro, radiografía de tórax póstero-anterior, se descubrió múltiples imágenes nodulares parenquimatosas bilaterales a nivel central y sub-pleural. Segundo paciente se realiza radiografía de tórax póstero-anterior se observa patrón de masa tumoral localizada en el centro del pulmón derecho, las cuales fueron confirmadas por tomografía computada de tórax. Se procedió a la recesión quirúrgica de dicha lesión para biopsia, mientras que en la paciente femenina la conducta fue más radical se practicó neumonectomía derecha. Evolucionan satisfactoriamente. Reporte de biopsia y de inmunohistoquímica: Hemangiopericitoma primario de pulmón/tumor fibroso solitario. Ambos pacientes fueron referidos al servicio de oncología médica para terapia adyuvante. **DISCUSIÓN**: Tumor poco frecuente, su patogénesis es todavía desconocida y aunque es un tumor en apariencia y comportamiento benigno, debe tratarse como potencialmente maligno, se debe ser radical en el tratamiento y realizar un seguimiento cuidadoso, continuo y estricto del paciente.

PALABRAS CLAVE: Hemangiopericitoma, primario, pulmón, neoplasia, maligno.

SUMMARY

Intrapulmonary hemangiopericitoma potentially is a rare malignancy, which originates from the pericytes that surround the basal membrane of the capillaries and venules in lung parenchyma. **OBJECTIVE**: The aim is to present two cases as an incidental finding in its presentation and also know the behavior and management of this neoplasm. **CLINICAL CASES:** A male patient of 40 years with clinical picture characterized by persistent dry cough, fatigue with shortness of breath with rapid progression to small effort dyspnea and weight loss and a female patient aged 37 clinical picture characterized by chest pain oppressive kind in lateral region posterior right chest, radiating to the shoulder in the chest film, multiple nodular parenchymal bilateral central and sub-pleural. The second patient so poster anterior chest radiograph where a pattern of tumor mass located in the center of the right lung, which was confirmed by computed tomography of the chest, is observed is performed. In the patient he proceeded to the surgical recession of the injury to biopsy, while in the female patient's behavior was more radical right pneumonectomy was practical. They are evolving satisfactorily. Report biopsy and immunohistochemistry for primary lung: Hemangiopericitoma / SFT. Both patients were referred to medical oncology service for adjuvant therapy. **CONCLUSION**: Is a rare tumor, its pathogenesis is still unknown and although a tumor in appearance and benign behavior, should be treated as malignant potential, must be radical in treatment and careful monitoring, continuous and strict patient.

KEY WORDS: Hemangiopericitoma, primary, lung, tumor, malignant.

Recibido: 21/12/2017 Revisado: 23/03/2018
Aceptado para publicación: 22/07/2018

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Araujo Cuauro Av. Fuerzas Armadas Hospital Dr. Adolfo Pons IVSS.

Unidad de Cirugía de Tórax. Servicio de Cirugía Maracaibo. Tel: 04146119640. E-mail: jcaraujoc_65@hotmail.com.

INTRODUCCIÓN

El pulmón puede ser asiento de tumores benignos y malignos, estos últimos a su vez pueden ser metastásicos o primarios [1]. Los tumores pulmonares primarios son muy poco frecuentes y la proporción entre estos, las metástasis pulmonares y otras lesiones no neoplásicas es de 1:5:60 [1]. La mayoría de las neoplasias primarias malignas de pulmón son de origen epitelial y solo el 2 % a 5 % mesenquimal, y otras neoplasias diversas, como lo son los sarcomas, especialmente cuando no son metastásicos y su origen es pulmonar [2]. Por ellos que el gran número son de estirpe maligna [1-3] y debido a su rareza no se suele incluir en el diagnóstico diferencial de las masas pulmonares. Los tumores primarios de origen mesenquimatoso del pulmón representan un hallazgo poco común dentro de la práctica médica habitual. Los tumores de tipo hemangiopericítico son poco frecuentes, siendo catalogado como un sarcoma del tejido peri-vascular. El hemangiopericitoma (HPC), es una neoplasia vascular infrecuente, descrita por Stolut A y Murray M en 1942 [2,3]. Es un tumor de tejido blando que es considerado de origen pericítico y la tendencia actual es clasificarlo como un tumor fibroso solitario de origen fibroblástico, aunque la Organización Mundial de la Salud (OMS) [4], lo continúa clasificando como hemangiopericitoma/tumor fibroso solitario. El argumento principal para abandonar este término es que los criterios diagnósticos tanto morfológicos como inmunohistoquímico, carecen de especificidad; por tal motivo la tendencia es llamarlo: tumor fibroso solitario-variante celular.

El hemangiopericitoma es una neoplasia mesenquimal extremadamente rara, que representa el 1 % de los tumores vasculares. Este se produce con mayor frecuencia en la piel, los tejidos blandos subcutáneos, músculos de las extremidades, retro-peritoneo, pero rara vez en los pulmones, tráquea o el mediastino, sobre lo que existen muy pocas referencias en la literatura [4]. Sus bases pato-genéticas, se han evaluado por técnicas citogenéticas, de modo que son similares a los observados en el tumor fibroso solitario-tumor de tejidos blandos de origen incierto y se asocia con múltiples aberraciones cromosómicas y la presencia de puntos de ruptura en cromosoma 12q-15, 8 y 12q-15, 8 y 9. Así pues, muchos tumores anteriormente documentados como hemangiopericitomas actualmente podrían corresponder a tumor fibroso solitario [3,4]. Es un tumor de células mesenquimatosas primitivas de localización ubicua, que rodean al endotelio tanto de las arteriolas, como de los capilares y vénulas, con capacidad contráctil sobre estos [1-4]. Puede aparecer en cualquier parte del organismo, su pico de incidencia está en un rango de edad de presentación muy amplia, suele ocurrir entre la 4ª y 5ª década de la vida, más en adultos jóvenes (con una media de 45 años), al igual no tiene una mayor prevalencia en ninguno de los dos sexos [5].

El hemangiopericitoma primario de pulmón, se origina de los pericitos que rodean a la membrana basal de los capilares y vénulas pequeñas dentro del parénquima pulmonar, caracteriza por ser un tumor de lento crecimiento sin predilección por ningún lóbulo en particular, usualmente pueden estar localizado en el centro del pulmón y se extienden periféricamente formando nódulos o masas que se aprecian radiológicamente y que exhiben un potencial biológico de malignidad variable e impredecible. Este tipo de neoplasia no tiene características clínicas o radiológicas uniformes, por lo general se presenta como una masa intra-torácica solitaria asintomática o con signos y los síntomas clínicos que suelen ser insidiosos, debido a que como se trata de masas de crecimiento lento, indoloras y con ligeras molestias, debido a la presión que ejerce la masa tumoral sobre los órganos adyacentes, que pueden producir síntomas y signos caracterizados por tos,

dolor, hemoptisis, sudoración nocturna, disnea y síndrome de la vena cava superior [6].

Para realizar el diagnóstico los hallazgos imagenológicos están limitados a signos de compresión y desplazamiento. En tumores de larga evolución aparecen calcificaciones. El ultrasonido (UDS), la Tomografía Computarizada (TC) y las arteriografías son armas disponibles en casos necesarios. El comportamiento histopatológico de estos tumores están bien delimitados en su interior se establece la naturaleza pericítica, células abundantes con núcleo oval, citoplasma pálido, mitocondrias ovales, pocos ribosomas y microfilamentos así como vesículas pinocíticas y desmosomas raros y poco desarrollados. Estas células rodean canales vasculares de paredes finas con una capa de endotelio. Microscópicamente el hemangiopericitoma maligno se diferencia por su rápido crecimiento cuatro o más figuras mitóticas por 10 campos, tamaño tumoral de más de 3 cm a 7 cm y focos de necrosis y hemorragia y anaplasia celular es indicativo de malignidad, este comportamiento de malignidad es hasta en un 23 % de los casos, principalmente en los de localización extra-torácica.

En la inmunohistoquímica, los marcadores que se expresan frecuentemente son: CD34 (positivo 44 %-95 %), CD99 (Positivo en 64 %-91 %) y bcl2 (positivo 50 %). Por otro lado la actina de músculo liso, desmina, citoqueratinas, proteína S100 y CD31 están usualmente negativos [5-7].

Dentro de los diagnósticos diferenciales se encuentran: hemangiopericitoma lipomatoso, fibromixolipoma dendrítico, angiofibroma de células grandes, entre otros [8-10]. El tratamiento indicado de elección es la escisión quirúrgica amplia, manteniendo márgenes quirúrgicos negativos, porque es el principal factor pronóstico para recurrencia, la recurrencia local posoperatoria es hasta de 50 %, el hemangiopericitoma es un tumor radio-sensible [11,12], por lo que se debe realizar un seguimiento estricto y a pesar de que no hay consenso ni claridad de su eficacia, la utilización de radioterapia o quimioterapia adyuvante posoperatoria ha sido recomendado para la reducción de la recurrencias, muchos las consideran casi ineficaz [14,15].

Presentamos un hemangiopericitoma primario de pulmón en dos pacientes. Mostramos los hallazgos radiológicos y tomográficos, su anatomía patológica, la conducta médica y revisamos la literatura.

CASO CLÍNICO 1

Paciente masculino de 40 años de edad, no fumador, natural y procedente del área rural del Municipio Baralt (Venezuela), cuyo único antecedente epidemiológico relevante es ser obrero de una planta de asfalto. Hasta el inicio de la enfermedad era un paciente conocido sano y sin antecedentes heredo-familiares de importancia. Acude a la consulta, por presentar cuadro clínico de dos meses de evolución, caracterizado por tos no productiva persistente, cansancio con dificultad para respirar y pérdida de peso 10 kg aproximadamente, dicho cuadro clínico se exacerbó con disnea de progresión rápida a pequeños esfuerzos.

A la exploración física el paciente se presenta en regulares condiciones generales, palidez cutánea mucosa moderada, taquicárdico, taquipneico. A la auscultación disminución del murmullo vesicular en el campo pulmonar izquierdo sin ruidos agregados, el resto de la exploración clínica se encontró dentro de límites normales. Por lo que se le diagnosticó como un cuadro de neumopatía aguda tipo bronquítica, por lo cual recibe tratamiento sin obtener mejoría clínica. Frente a una neumopatía sin respuesta al tratamiento se procede a practicar exámenes de laboratorio e imágenes.

Las determinaciones analíticas, como hemograma, coagulación, bioquímica sérica, orina, proteograma, velocidad de sedimentación globular, deshidrogenasa láctica, fosfatasas

alcalinas. Se efectuaron marcadores tumorales (alfafetoproteína, gonadotropina coriónica y, CA 125 y CA 19-9), que fueron normales.

En vista de los hallazgos y la persistencia de cuadro clínico, se practica radiografía de tórax observándose en la proyección póstero-anterior (PA) múltiples nódulos pulmonares bilaterales a nivel central y sub-pleural, con broncograma aéreo, con áreas de opacidad en vidrio esmerilado (Figura 1). Para completar el estudio se decide realizar una tomografía computarizada de tórax con tomógrafo *BRIGHT SPEED*® de 16 detectores sin la administración de contraste intravenoso. En la ventana pulmonar se evidencia múltiples imágenes nodulares a nivel central y sub-pleural bilateral con tamaños que oscilan entre 0,6 cm y 3,1 cm, con valores de atenuación entre 23-43 UH. Se aprecia un aumento en la atenuación pulmonar con broncograma aéreo, asimismo, opacidades en vidrio esmerilado periférico bilateral, engrosamiento septos inter-lobulillares a predominio basal (Figura 2). No se observan ganglios hiliares o mediastínicos aumentados de tamaño para ser considerados patológicos desde el punto de vista tomográfico, asimismo, no se observó derrame pleural.

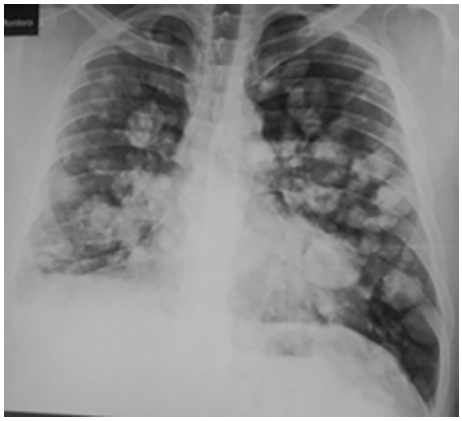


Figura 1. Radiografía de tórax: múltiples nódulos pulmonares bilaterales a nivel central y sub-pleural, con broncograma aéreo, con áreas de opacidad en vidrio esmerilado.

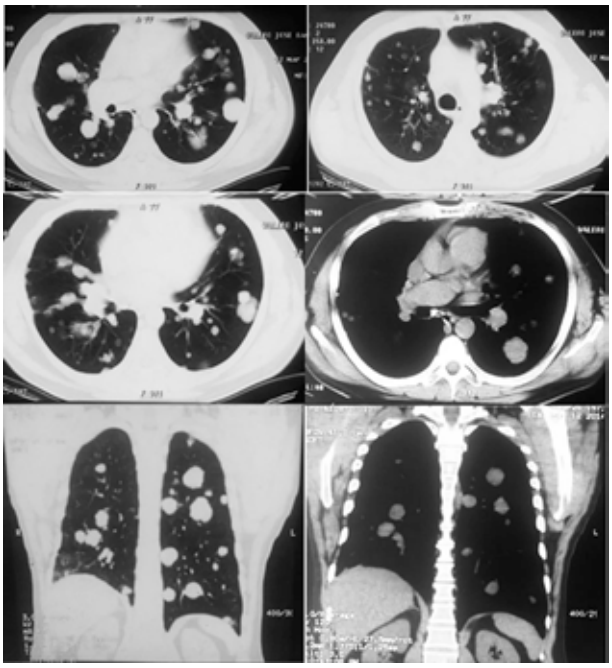


Figura 2. Tomografía *BRIGHT SPEED* de 16 detectores de tórax múltiples imágenes nodulares a nivel central y sub-pleural bilateral con tamaños que oscilan entre 0,6 cm y 3,1 cm, con valores de atenuación entre 23-43 UH. Se aprecia un aumento en la atenuación pulmonar con broncograma aéreo, asimismo, opacidades en vidrio esmerilado periférico bilateral, engrosamiento septos inter-lobulillares a predominio basal.

Se realizó tomografía computada abdominopélvica con administración de contraste endovenoso posterior a contraste oral, la cual es negativa para compromiso metastásico retroperitoneal y visceral (Figura 3).

Ante este contexto y teniendo en cuenta que todos los tumores primarios o metastásicos de pulmón, requieren de conducta quirúrgica bien sea para su diagnóstico a través biopsia escisional o como conducta terapéutica, por lo se procedió a la realización de biopsia a cielo abierto de dicha lesiones.

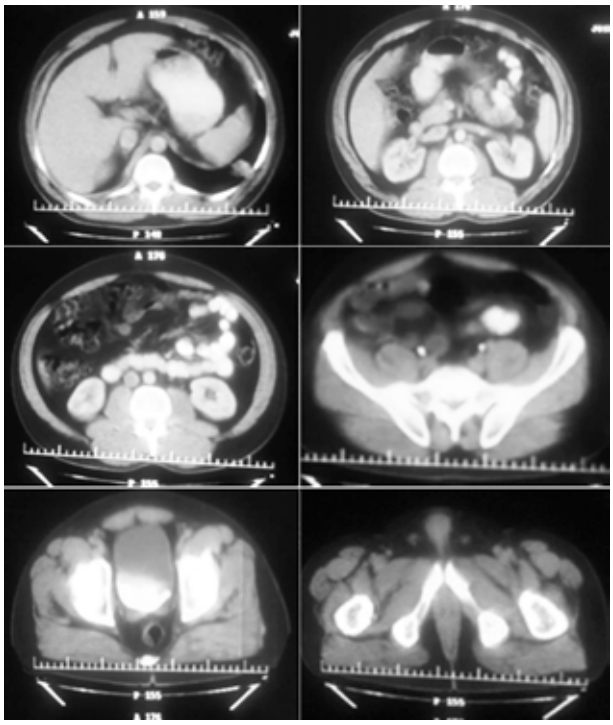


Figura 3. Tomografía abdominopélvica: sin evidencia de lesiones neoplásicas o inflamatorias de vísceras abdominopélvica.

Se procede a realizar toracotomía póstero lateral izquierda a través de 5° espacio intercostal, con resección quirúrgica de un segmento de pulmón izquierdo que mide 5 cm x 3 cm x 2 cm, aproximadamente contentiva de dos lesiones de tipo nodular, de superficie externa lisa con áreas rojo-vinosas intercambiándose con áreas blanco-amarillentas con neo-formación vascular fina, la cual se encuentra en continuidad con pleura.

La muestra es enviada al servicio de anatomía patológica quien reporta al examen macroscópico: tejido pulmonar de 6 cm x 4 cm x 3 cm, de color rojo vinoso de superficie lisa con trayectos vasculares finos, con dos formaciones nodulares que miden 0,9 cm y 0,7 cm respectivamente, blanco amarillentos de consistencia firme. Mientras que el examen histológico a la tinción con hematoxilina-eosina y tricrómico de Masson reveló: tres nódulos tumorales, constituidos por neoplasia de origen mesenquimal, con presencia de abundantes vasos sanguíneos de diferentes tamaños y formas ramificados con un patrón de "asta de ciervo", los cuales están rodeados por células redondeadas alternando con escasas fusiformes con pérdida de la relación núcleo-plasmático con ausencia de mitosis y necrosis tumoral. Asimismo, en amplias zonas de la neoplasia, se observan fascículos fibrosos mal definidos, los cuales son tricrómico de Masson positivo.

Se realizó estudio de inmunohistoquímica, mediante técnica de avidina-estreptavidina y utilizando el método de recuperación de antígeno se realizó la investigación de VIM, CD99, HHF-35, Fli-1 y CD34. El estudio con inmunohistoquímica demostró reactividad positiva en las células tumorales con VIM, HHF-35, Fli-1 (Figura 4). Estos hallazgos, junto con el patrón determinado en las técnicas tinción con hematoxilina-eosina y tricrómico de Masson, el carácter pericítico de la neoplasia, como un hemangiopericitoma primario de pulmón.

El posoperatorio trascurrió sin complicaciones y el paciente fue dado de alta a las 72 h después de retirar la sonda torácica. Como se ha reportado en la literatura consultada, el tratamiento de elección de este tipo de tumor es la cirugía radical y luego el seguimiento. En este caso no fue posible la extirpación radical de las lesiones debido al gran compromiso bilateral en el parénquima pulmonar, por lo que el paciente es referido al servicio de oncología médica, quien decide indicar esquema de poliquimioterapia posoperatoria coadyuvante con los siguientes agentes citostáticos: ciclofosfamida, adriamicina y vincristina, cada 4 semanas por seis meses. Asimismo, recibió treinta y tres secciones de radioterapia.

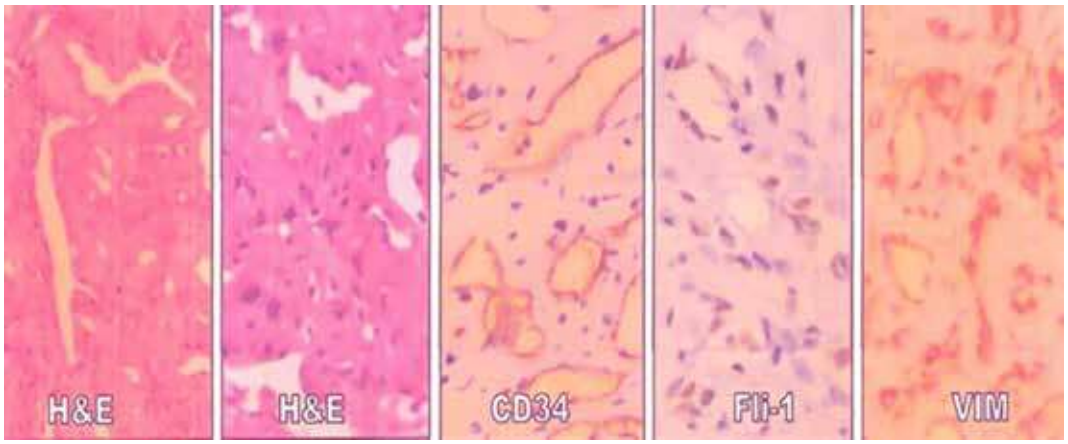


Figura 4. Inmunohistoquímica mediante técnica de avidina-estreptavidina, reportó inmunomarcaje en las células tumorales con VIM, HHF-35, Fli-1, lo cual correspondía a un hemangiopericitoma de pulmón.

CASO CLÍNICO 2

Paciente femenina de 37 años de edad, fumadora ocasional, con antecedentes de valvulopatía cardíaca corregida quirúrgicamente en la niñez, actualmente conocida sana. Acude a la consulta, por presentar cuadro clínico de un mes de evolución, caracterizado por dolor torácico tipo opresivo en región latero posterior de hemitórax derecho, con irradiación al hombro, por lo que acude a la consulta de neurocirugía, en donde es valorada diagnosticándole una dorsalgia funcional por estrés laboral por lo cual se le realiza un bloqueo analgésico intercostal sin obtener mejoría, por lo que es revalorado el caso y se plantea practicar un bloqueo radicular selectivo (BRS) con control radiológico, en quirófano con sedación consciente. Por lo que se realiza radiografía de tórax póstero-anterior donde se observa un patrón de masa tumoral localizada en el centro del pulmón derecho y se extienden periféricamente, homogénea de bordes bien definidos, con distribución lobar (lóbulo inferior derecho) sub-pleural, asociada a la pérdida de volumen (Figura 5). Motivo por el cual es referida a la consulta de cirugía de tórax, en donde es valorada. La paciente luce en buenas condiciones generales hemodinámicamente estable. A la exploración física; tórax simétrico con buenas expansibilidad respiratoria, eupneica, a la auscultación se apreció disminución del murmullo vesicular, con roncus y crepitantes basales a nivel del campo pulmonar derecho, el resto de la exploración clínica sin alteraciones.

Figura. 5 Radiografía de tórax. Imagen de masa tumoral en campo pulmonar derecho, homogénea de bordes bien definidos de distribución lobar (lóbulo inferior derecho) sub-pleural y asociada a pérdida de volumen.

Las determinaciones analíticas, como hemograma, coagulación, bioquímica sérica, orina, proteograma, velocidad de sedimentación globular, deshidrogenasa láctica, fosfatasas alcalinas. Así como los marcadores tumorales (alfafetoproteína, gonadotropina coriónica, CA 125 y CEA 19-9), dentro de límites normales.

En vista del hallazgo radiológico y clínico, se procede a realizar TAC de tórax para completar el estudio de la paciente, con tomógrafo *BRIGHT SPEED*® de 16 detectores sin la administración de contraste intravenoso. Se evidencia imagen de masa con márgenes bien definidos con morfología redondeada, que mide entre 9 cm x 7 cm, con valores de atenuación entre 23-43 UH, isodensa homogénea, contornos suaves en contacto con pared torácica y sub-pleural. Ausencia de adenopatías de la cadena mediastinal, supra-carinalis y perihiliar (Figura 6).

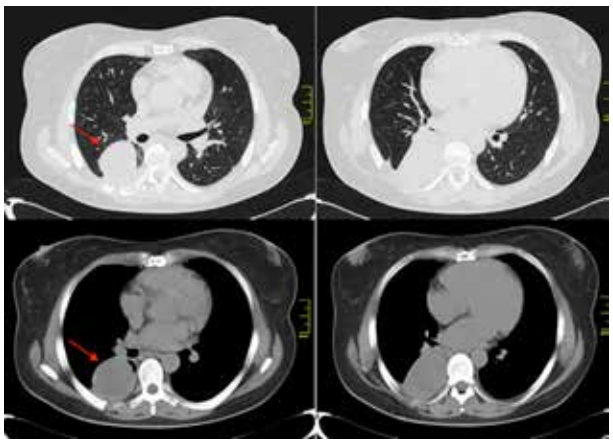


Figura 6. Tomografía de tórax: imagen de masa con márgenes bien definidos con morfología redondeada, que mide entre 9 cm x 7 cm, con valores de atenuación entre 23-43 UH, isodensa, contornos suaves en contacto con pared torácica y sub-pleural. Ausencia de adenopatías de la cadena mediastinal, supracarinalis y perihiliar.

En este caso se optó por la conducta quirúrgica radical, por lo se procedió a la realización de una neumonectomía derecha, a través del 6° espacio intercostal, con resección quirúrgica del pulmón derecho. El lóbulo inferior que mide 11 cm x 9,5 cm x 2,5 cm, se identificó lesión de tipo nodular, de superficie externa lisa con áreas rojo-vinosas intercambiándose con áreas blanco-amarillentas con neo-formación vascular fina, la cual se encuentra en continuidad con pleura visceral (Figura 7).

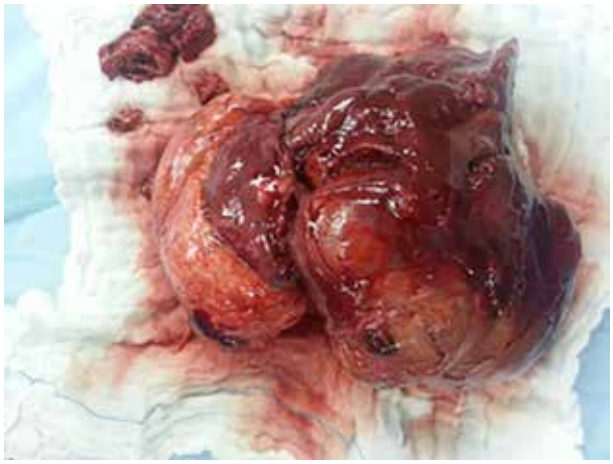


Figura 7. Tejido pulmonar, de color rojo vinoso de superficie lisa con trayectos vasculares finos, con formación tipo tumoral, que mide 8 cm x 6,5 cm x 3,5 cm, blanco amarillentos de consistencia firme.

La muestra es enviada al servicio de anatomía patológica quien reporta al examen macroscópico: tejido pulmonar, de color rojo vinoso de superficie lisa con trayectos vasculares finos, con formación tipo tumoral, que mide 8 cm x 6,5 cm x 3,5 cm, blanco amarillentos de

consistencia firme. Mientras que el examen histológico a la tinción con hematoxilina-eosina y tricrómico de Masson reveló; tejido tumoral, constituidos por neoplasia de origen mesenquimal, con presencia de abundantes vasos sanguíneos de diferentes tamaños y formas ramificados con un patrón de "asta de ciervo", los cuales están rodeados por células redondeadas alternando con escasas fusiformes con pérdida de la relación núcleo-plasmático con ausencia de mitosis y necrosis tumoral. Asimismo, en amplias zonas de la neoplasia, se observan fascículos fibrosos mal definidos, los cuales son tricrómico de Masson positivo.

Se realizó estudio de inmunohistoquímica, mediante técnica de avidina-estreptavidina y utilizando el método de recuperación de antígeno se realizó la investigación de VIM, CD99, HHF-35, Fli-1 y CD34. El estudio con inmunohistoquímica demostró reactividad positiva en las células tumorales con VIM, HHF-35, Fli-1 (Figura 8). Estos hallazgos, junto con el patrón determinado en las técnicas tinción con hematoxilina-eosina y tricrómico de Masson, el carácter pericítico de la neoplasia, como un hemangiopericitoma primario de pulmón.

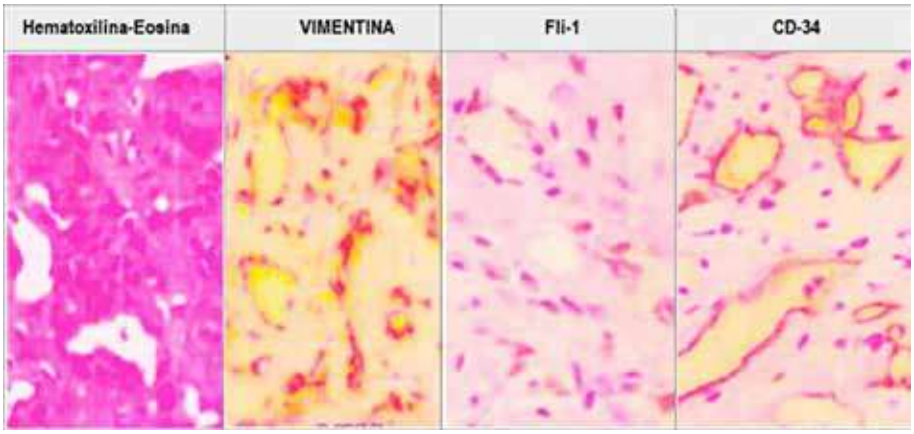


Figura 8. Inmunohistoquímica mediante técnica de avidina-estreptavidina, reportó inmunomarcaje en las células tumorales con VIM, HHF-35, Fli-1, lo cual correspondía a un hemangiopericitoma de pulmón.

El posoperatorio trascurrió sin complicaciones y el paciente fue dado de alta a las 72 h después de retirar la sonda torácica. Como se ha reportado en la literatura consultada, el tratamiento de elección de este tipo de tumor es la cirugía radical en este caso se practicó neumonectomía derecha como tratamiento.

DISCUSIÓN

El hemangiopericitoma intra-pulmonar es una neoplasia poco frecuente, potencialmente maligna, que se origina a partir de lo pericitos que rodean la membrana basal de los pequeños vasos (capilares y vénulas) dentro del parénquima pulmonar. Tiene un origen mesenquimatoso sobre

lo que existen pocas referencias en la bibliografía, con menos de 20 casos publicados [9]. Su histogénesis no está clara, existiendo dos teorías sobre su origen: la primera hipótesis propone un origen a partir del mesénquima sub-pleural que se encuentra en continuidad directa con el tejido conectivo de los septos inter-lobulares, mientras que la segunda teoría sugiere que este tumor deriva de los fibroblastos sub-mesoteliales presentes en el parénquima pulmonar normal [10-12]. La mayoría de casos descritos en la literatura se han diagnosticado en adultos de edad media, de entre 40 y 70 años. El tamaño de las lesiones ha oscilado entre 1 cm y 15 cm, con una media de 5 cm [11]. Es un tumor de lento crecimiento que no suele dar síntomas, por lo que generalmente es descubierto de forma incidental [11]. Ocasionalmente puede producir sintomatología secundaria a la compresión de estructuras adyacentes como tos, disnea y dolor torácico [14,15]. En nuestros casos la forma de presentación fue con tos, cansancio con dificultad para respirar. En cuanto a los hallazgos radiológicos descritos en este tipo de tumor, en la radiografía póstero-anterior de tórax se observa lesiones tipo nodulares o masas de márgenes bien definidos y morfología redondeada u ovoidea [12]. En la TC torácica se observan una lesión bien definida con densidad de partes blandas que se muestra homogénea y sin calcificaciones en el estudio sin contraste, presentando una captación intensa y heterogénea tras la administración de contraste intravenoso [12]. Estos hallazgos se correlacionan con nuestros casos, lesiones homogéneas en el estudio sin contraste.

Es por esto que durante el diagnóstico preoperatorio, los estudios de imágenes tomográficos y una biopsia de pulmón o extirpación radical del pulmón afectado, son de importancia tras extirpar y analizar la lesión, esta se caracteriza desde el punto de vista histológico por ser un tumor, que macroscópicamente se presenta como una masa blanquecina o grisácea de consistencia firme y bordes bien definidos [3]. Microscópicamente está compuesto por una lesión encapsulada, con un infiltrado celular muy denso, formado por pericitos con áreas hiper-celulares (constituidas por múltiples células fusiformes con escasa actividad mitótica y atipias escasas o ausentes), células de límites mal definidos, núcleos pequeños, ovoideos con pérdida de la relación núcleo-plasmático, dispuestas en fascículos cortos, estrechos y rodeadas por gran cantidad de capilares con una llamativa hialinización peri-vascular, dichos vasos presenten ramificaciones irregulares, rodeado por canales vasculares de endotelio forrado de paredes finas, dando una apariencia de "asta de ciervo" a los vasos los se observa típicamente en hemangiopericitoma [13]. Patrón histológico que se observó en nuestros pacientes. La evaluación inmunohistoquímica es fundamental para el diagnóstico diferencial con otros tipos de tumores y se caracteriza por la expresión de CD34, bcl2 y CD99 y negatividad para citoqueratinas, actina, desmina y proteína S-100 [13]. En nuestro caso en el estudio inmunohistoquímico este demostró reactividad positiva en las células tumorales con VIM, HHF-35, Fli-1.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica radical de la lesión con amplio márgenes de resección, aunque existe cierta controversia en relación con la indicación de cirugía en los pacientes en los que el diagnóstico se deriva de un hallazgo incidental en una radiografía de tórax o en aquellos pacientes asintomáticos. Asimismo, se recomienda hacer una arteriografía con embolización previa porque permite disminuir el sangrado intra-operatorio y el tamaño tumoral [14]. El uso de radioterapia y quimioterapia está en controversia. Ambas se usan en tratamiento paliativo, en lesiones irresecables o si existen metástasis, como lo fue un nuestro caso donde fue imposible la extirpación completa de las lesiones.

El comportamiento biológico de este tumor

es esencialmente benigno, con un pronóstico excelente si se logra una resección quirúrgica completa con márgenes libres. Aunque apenas hay casos descritos de recidiva o metástasis el potencial maligno de este tumor se considera incierto, debido tanto a la ausencia de seguimiento a largo plazo en la mayoría de casos reportados, esté presentan una tasa de recidiva local o a distancia de hasta un 10 %-15 % [15]. En cuanto a la sobrevida de los pacientes a los cincos años con hemangiopericitoma originario de cualquier órgano se ha registrado en el 74,2 %, y a los 10 años del 64,4 %, mientras que la supervivencia de los pacientes cuando esté es de origen pulmonar es del 30 % - 35 %. Sin embargo, hay informes en donde aproximadamente el 50 % de los hemangiopericitoma recidivan dentro de 5 años [15,16]. Se ha demostrado que la enfermedad recurrente por lo general se produce dentro de 2 años después del tratamiento inicial. Por esta razón la conducta recomendada es realizar un adecuado seguimiento a largo plazo para detectar posibles recidivas. En resumen, el hemangiopericitoma intra-pulmonar es una neoplasia mesenquimal rara que debe incluirse en el diagnóstico diferencial del nódulo pulmonar solitario de lento crecimiento, siendo imprescindible una adecuada correlación entre los hallazgos radiológicos e histológicos para su diagnóstico final.

REFERENCIAS

1. López Díaz JL, Pacheco Sánchez R, Tejedor Sánchez J. Cuadros JL, Vivanco Martínez D, Cabezalí BI, et al. Tumores broncopulmonares primarios. Cir Pediatr. 2006;19:223-227.
2. Varela R, García HA, Cortés V. Testicular hemangiopericytoma, solitary fibrous tumor: A very rare case. Arch Esp Urol 2010;63(9):816-819.
3. Gengler C, Guillou L. Solitary fibrous tumor and haemangiopericytoma: Evolution of a concept. Histopathology. 2006;48:63-74.
4. Montserrat J, Astudillo PJ, Teixidor S, Aguilera MJ, Oliveras E. Hemangiopericitoma pulmonar. Presentación de dos casos y revisión de la literatura. Arch Bronconeumol. 1990;26:320-323.
5. Bedmar MD, Varela UC, Squella BG, Belletti BJ, Donoso MV. Hemangiopericitoma de aurícula izquierda: Caso clínico. Rev Méd Chile. 2011;139:770-773.
6. Kuroya M, Yokomise H, Inui K, Ike O, Mizuno H, Wada H, et al. Resection of primary pulmonary hemangiopericytoma. A report of two cases. Surg Today. 1996;26:208-212.
7. Villalba V, García R, Gilbert J, Salvador JL. Intestinal hemangiopericytoma. Cir Esp. 2005;77:48-50.
8. Gac EP, Seymour MC, Klein PE, Cabané TP, Segura HP, Pruzzo GM. Hemangiopericitoma: Reporte de 3 casos. Rev Chil Cir. 2013;65(2):172-176.
9. Hernández A, Padilla A, González R. Hemangiopericitoma de la glándula parótida: reporte de un caso. Anales Médicos (México, DF). 2013:20;58(1):60-64.
10. Patsios D, Hwang DM, Chung TB. Intraparenchymal solitary fibrous tumor of the lung: An uncommon cause of a pulmonary nodule. J Thorac Imaging. 2006;2(1):50-53.
11. Sakurai H, Tanaka W, Kaji M, Yamazaki K, Suemasu K. Intrapulmonary localized fibrous tumor of the lung: A very unusual presentation. Ann Thorac Surg. 2008;86:1360-1362.
12. Gimenez A, Franquet T, Prats R, Estrada P, Villalba J, Bagué S. Unusual primary lung tumors: A radiologic-pathologic overview. Radiographics. 2002;22:601-619.
13. Sagawa M, Ueda Y, Matsubara F, Sakuma H, Yoshimitsu Y, Aikawa H, et al. Intrapulmonary solitary fibrous tumor diagnosed by immunohistochemically and genetic approaches: Report of a case. Surg Today. 2007;37:423-425.
14. Rusch VW, Shuman WP, Schmidt R, Laramore GE. Massive pulmonary hemangiopericytoma. An innovative approach to the evaluation and treatment. Cancer. 1989;64:1928-1936.
15. Espat NJ, Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Antonescu CR, Shia J, et al. Conventional hemangiopericytoma: Conventional hemangiopericytoma: Modern analysis of outcome. Cancer. 2002;95:1746-1751.
16. Chnaris A, Barbetakis N, Efstathiou A, Fessatidis Y. Primary mediastinal hemangiopericytoma. World J Surg Oncol. 2006;4:4-23.

Rev Venez Oncol 2019;31(1):50-55

TUMOR SEROSO *BORDERLINE* DE OVARIO TRATAMIENTO PRESERVADOR DE FERTILIDAD. CASO CLÍNICO REVISIÓN DE LA LITERATURA

RONALD CASTILLO GUZMÁN, MARÍA VICTORIA LÓPEZ MARCANO, DÉBORAH LÓPEZ TORO
WILFREDO PERFETTI GIRÓN, MARÍA MALASPINA, MARÍA GIMENEZ

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

RESUMEN

OBJETIVO: Los tumores de ovario borderline representan 10 %-20 % de los tumores malignos de ovario, y son reconocidos como una categoría independiente de los tumores epiteliales de ovario sin invasión al estroma. Actualmente la cirugía laparoscópica se ha convertido en el *gold standard* en el tratamiento de esta afección. **CASO CLÍNICO**: Paciente de 21 años de edad con tumor de ovario seroso *borderline* en estadio IA. Se realizó protocolo conservador de ovario por vía laparoscópica (un solo puerto umbilical). **DISCUSIÓN**: Los pacientes que no tienen una laparotomía clasificadora o protocolo de ovario, son asociados a una tasa mayor de recurrencia en comparación con los que sí fueron tratados con laparotomía clasificadora (11,8 % vs. 7,1 %, respectivamente). La indicación de cirugía clasificadora a pacientes sin protocolo, se mantiene controversial. **CONCLUSIÓN:** La laparoscopia con portal único cada día cobra más terreno en cirugía, y la cirugía oncológica no escapa de ello. El empleo de técnicas menos invasivas, con menores efectos adversos, presentan una propuesta interesante para el tratamiento de esta patología

PALABRAS CLAVE: Tumor, ovario, *borderline*, protocolo, conservador, laparotomía clasificadora.

SUMMARY

OBJECTIVE: The borderline ovarian tumors account for 10 % - 20 % of the malignant ovarian tumors, and are recognized as a separate category of the epithelial ovarian tumors without invasion of the stroma. Currently the laparoscopic surgery has become the gold standard in the treatment of this condition. **CASE REPORT**: We presented a female patient of 21 years of age with diagnostic of serous borderline ovarian tumor classified as stage IA. The ovarian conservative protocol was performed laparoscopically (single umbilical port). **DISCUSION**: The patients, who do not have a staging surgery, are associated with a higher rate of recurrence compared with those that were treated with the staging surgery (11.8 % vs 7.1 %, respectively). Re staging surgery to this patients without protocol, remains controversial. **CONCLUSION:** The laparoscopy with the single port every day becomes more ground in the surgery and the oncological surgery does not escape to it. The use of the less invasive techniques, with fewer adverse effects, has an interesting proposal for the treatment of this disease.

KEY WORDS: Tumor, ovarian, borderline, protocol, conservative, classified laparotomy.

Recibido: 29/06/2018 Revisado: 17/08/2018
Aceptado para publicación: 15/11/2018

Correspondencia: Dr. Ronald Castillo G. Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño" Antigua Colonia psiquiátrica de Bárbula; Valencia. Tel: 0424 2422507.
E-mail:dr_ronaldcastillo@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

Los tumores de ovario *borderline* (*BOT*, por sus siglas en inglés) representan el 10 %-20 % de los tumores malignos de ovario [1]. Los *BOT* son reconocidos como una categoría independiente de los tumores epiteliales de ovario, y se caracterizan a nivel patológico por presentar proliferación celular, estratificación del revestimiento epitelial de las papilas, atipia nuclear, y actividad mitótica, pero sin invasión al estroma [2]. A su vez, se pueden dividir en seroso, mucinoso, endometroide, células claras, y Brenner [3].

La media de edad para el momento del diagnóstico es de 10-20 años más joven que la de cáncer de ovario, y generalmente se diagnostican en una etapa temprana [4]. El dolor abdominal es el síntoma más común, y el diagnóstico de tumor de ovario normalmente se establece mediante la ecografía abdominal. La alfafetoproteína y CA-125 son los biomarcadores más frecuentemente utilizados para el establecimiento de un diagnóstico y posterior seguimiento de las pacientes [5]. La cirugía es el tratamiento más importante para los *BOT*.

La cirugía conservadora de fertilidad es aceptada como una alternativa valiosa en un número de pacientes jóvenes que desean preservar la fertilidad. Por otro lado, la cirugía laparoscópica se ha convertido en el *gold standard* en el tratamiento de esta afección [6,7].

La radicalidad de los procedimientos quirúrgicos y el tipo de abordaje (laparoscopia vs., laparotomía) juegan un rol muy importante en el tratamiento de esta patología y todavía hay mucha controversia, sobre todo en pacientes jóvenes, quienes desean preservar la fertilidad.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenino de 21 años de edad quien refiere inicio de enfermedad actual presentando dolor lumbar derecho, motivo por el cual acude a facultativo quien solicita estudios de imagen, observan tumor pélvico, planifican laparotomía ginecológica, observando tumor de ovario derecho de 20 cm aproximadamente, realizan ooforosalpingectomía derecha, biopsia intra-operatoria reporta diferido y en vista de resultado de biopsia definitiva, es posteriormente referida a nuestro centro. Antecedentes personales: menarquía a los 10 años, nuligesta, niega sexarquía. Quirúrgicos: laparotomía ginecológica con ooforosalpingectomía derecha. Examen físico: Karnofsky 100 %, abdomen: blando, depresible, no doloroso a la palpación, cicatriz operatoria en buen estado. Al examen ginecológico: vulva de aspecto y configuración normal. Estudios previos a la cirugía: ecografía abdominopélvica: quiste para-uterino derecho 20 cm x 15 cm, TAC de abdomen y pelvis: imagen redondeada hipodensa de bordes bien definidos, supra-vesical, para uterina derecha de 15 cm x 14 cm. Marcadores tumorales: CA-125 (60,30 U/mL), alfa-feto-proteína (1,29 ng/mL), HCG subunidad Beta (0,42mLU/mL), y CEA (0,70 ng/mL). Biopsia definitiva reportó lesión quística de ovario con papilas intraquísticas complejas, con patrón cribiforme focal revestidas por un epitelio cilíndrico, en áreas con pleomorfismo nuclear, hipercromatismo y estratificación. No se observó invasión estromal, ni figuras mitóticas, concluye tumor seroso *borderline* (Figura 1*)*. En vista del resultado de biopsia definitiva, se discute caso clínico y se plantea realizar protocolo conservador de ovario por vía laparoscópica con técnica de un solo puerto (Figura 2A). Durante la laparoscopia, se observó una lesión de 2 cm x 3 cm en remanente de anexo derecho, útero y ovario izquierdo sin lesión, resto de cavidad sin lesión (Figura 2B*)*. Se tomó muestra de líquido peritoneal, resección de lesión en remanente de anexo derecho, muestreo peritoneal, muestreo célulo ganglionar pélvico, para-aórtico y omentectomía. Todas las

muestras reportaron negativo para malignidad. Se estadía a la paciente como IA y se mantiene en observación. Actualmente con 18 meses de seguimiento sin evidencia de enfermedad.

DISCUSIÓN

Los criterios histológicos siguen siendo el único método de distinción entre los tumores *borderlin*e y carcinomas de ovario invasivos [10]. La tasa de supervivencia global a cinco años de los pacientes con tumores *borderline* seroso generalmente oscila entre el 74 % y el 98 % [11].

La afectación de ganglios linfáticos parece no ser un factor de riesgo independiente y varios autores concluyen con estos resultados, que la linfadenectomía puede ser omitida en estos casos. Sin embargo, en los pacientes que no tuvieron una laparotomía clasificadora o protocolo de ovario, son asociados a una tasa mayor de recurrencia en comparación con los que sí fueron tratados con laparotomía clasificadora (11,8 % vs. 7,1 %, respectivamente) [12,13].

Se ha encontrado una tasa de sobrevida libre de progresión mayor en pacientes que se han intervenido para completar el protocolo.

La indicación de protocolo o cirugía clasificadora a pacientes sin protocolo previo, se mantiene controversial. La tasa de recurrencia puede ser de hasta un 44 % dentro de los 15 años después de la primera aparición. Desde el punto de vista histológico, las recaídas son similares al tumor primario [14].

La utilidad de los niveles séricos de CA125 para el seguimiento de tumores serosos es de gran importancia, aunque 60 % de los tumores serosos *borderline* en estadio I tienen niveles de CA125 dentro de límites normales. Por otra parte, pueden existir elevaciones significativas asociadas a procesos benignos, principalmente endometriosis [15].

En este caso el CA125 realizado preoperatoriamente se encontró en valores de 60,30 U/mL, alcanzando niveles de 7,10 U/mL 7 meses después de la resolución quirúrgica del cuadro.

Por otro lado la laparoscopia ha presentado resultados satisfactorios con menos dolor posoperatorio, menor pérdida de sangre, menos días de hospitalización y un reintegro más rápido del paciente a sus actividades [16].

La cirugía laparoscópica a través de un solo portal, parece aumentar los atributos de la laparoscópica convencional, con un efecto estético **óptimo** (Figura 3). Además, la reducción en el número de portales disminuye el porcentaje de infecciones del sitio quirúrgico.

La bibliografía internacional apoya la eficacia y seguridad de cirugía preservadora de fertilidad en tumores de ovario *borderline*, sin embargo, se ha demostrado una tasa mayor de recurrencia en relación con la cirugía radical (10 % a 20 % en comparación a 5 % respectivamente) [17,18].

La cistectomía está asociada a una mayor tasa de recurrencia (>31 %), por esta razón solo debe ser realizada en pacientes con tumores bilaterales o que presenten ovario único [19]. La cistectomía no se recomienda en tumores *borderline* mucinoso por su alto riesgo de recurrencia [19].

La biopsia en cuña del ovario contralateral para excluir metástasis oculta, no está indicada por el riesgo de adherencias peri ováricas que pueden ser un factor mecánico de esterilidad y la baja tasa de diagnóstico que representa tomar una muestra de un tejido macroscópicamente sano [20].

En caso de presentar una recaída en el ovario remanente, la cirugía conservadora se puede plantear en aquellas pacientes que planeen futuros embarazos, sin embargo, este procedimiento debe ser reservado para pacientes menores de 40 años, con deseos de fertilidad y que se comprometan a un largo período de seguimiento.

La cirugía preservadora de fertilidad en tumores de ovarios *borderline* es una excelente

opción en estadios tempranos.

La laparoscopia con portal único, cada día cobra más terreno en la cirugía, y la cirugía oncológica no escapa de ello. El empleo de técnicas menos invasivas, con menores efectos adversos, presentan una propuesta interesante para el tratamiento de esta patología.

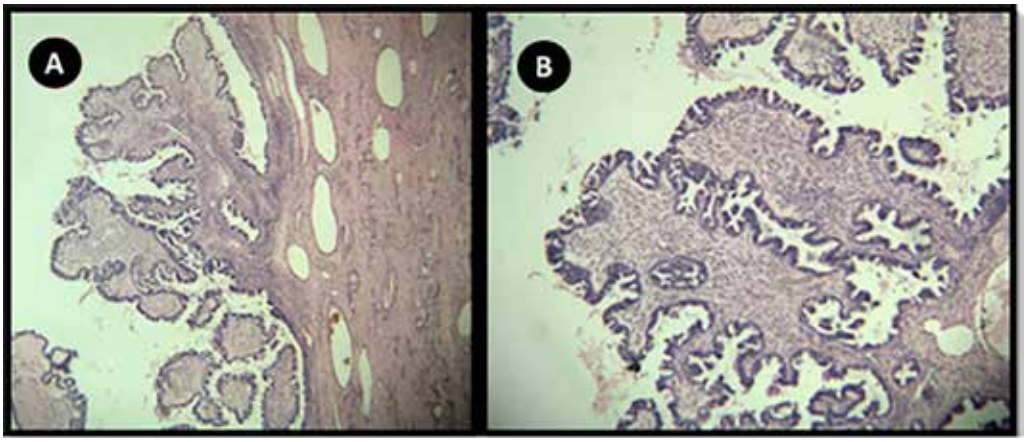


Figura 1. A. Biopsia definitiva: papilas intraquísticas complejas, con patrón cribiforme focal revestidas por un epitelio cilíndrico, en áreas con pleomorfismo nuclear, hipercromatismo y estratificación. No se observó invasión estromal, ni figuras mitóticas. (10 XC, tinción hematoxilina-eosina). **B**. Arquitectura típica. Las papilas forman nidos de células epiteliales que se separan del estroma. La proliferación de papilas no debe interpretarse como invasión del estroma. (40XC, tinción hematoxilina-eosina).

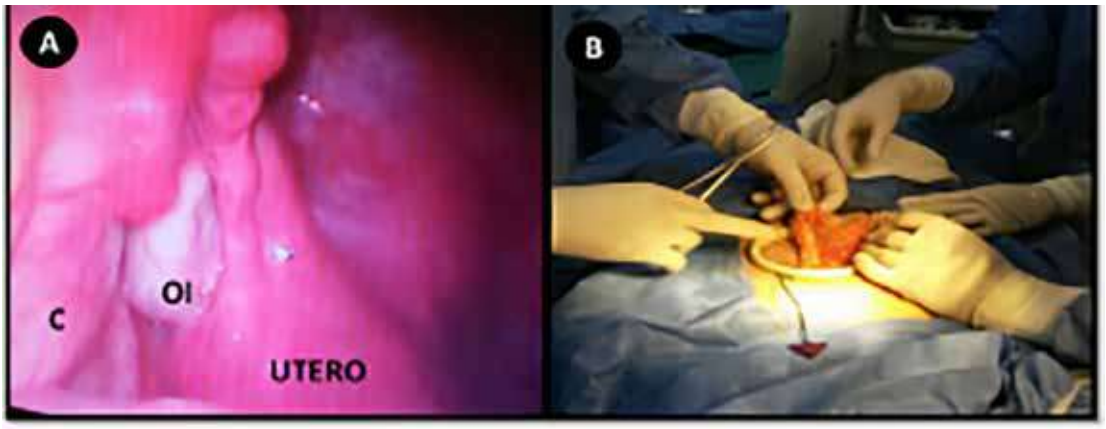


Figura 2. A. Imagen videolaparoscopica de útero y ovario izquierdo sin lesion. **OI**= Ovario izquierdo, **C**= Colon. **B**. Omentectomía a través de dispositivo de un solo puerto.

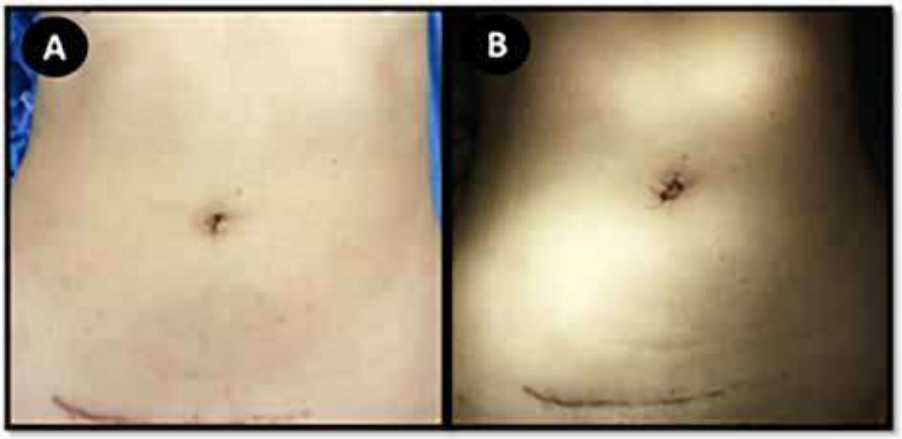


Figura 3. A. Imagen preoperatoria. **B**. Posoperatorio inmediato.

REFERENCIAS

1. Suh-Burgmann E. Long-term outcomes following conservative surgery for borderline tumor of the ovary: A large population-based study. Gynecol Oncol. 2006;103:841-847.
2. Acs G. Serous and mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. Am J Clin Pathol. 2005;123(Suppl):S13-57.
3. Kleppe M, Bruls J, Van Gorp T, Massuger L, Slangen BF, Van de Vijver KK, et al. Mucinous borderline tumors of the ovary and the appendix: A retrospective study and overview of the literature. Gynecol Oncol. 2014;133:155-158.
4. Gotlieb WH, Chetrit A, Menczer J, Yechezkel GH, Lubin F, Friedman E, et al. Demographic and genetic characteristics of patients with borderline ovarian tumors as compared to early stage invasive ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2005;97:780-783.
5. Liu H, Wang X, Lu D, Liu Z, Shi G. Ovarian masses in children and adolescents in China: Analysis of 203 cases. J Ovarian Res. 2013;6:47.
6. Huang Y, Zhang W, Wang Y. The feasibility of fertility-sparing surgery in treating advanced-stage borderline ovarian tumors: A meta-analysis. Taiwan J Obstet Gynecol. 2016;55(3):319-325.
7. Tinelli R, Tinell, A, Tinelli FG, Cicinell, E, Malvasi A. Conservative surgery for borderline ovarian tumors: A review. Gynecol Oncol. 2006;100:185-191.
8. Tulpin L, Rouzier R, Morel O, Malartic C, Daraï E, Barranger E. Borderline ovarian tumors: An update. Gynecol Obstet Fertil. 2008;36(4):422-429.
9. Ţarcă E, Ciomaga I, Savu B, Mihăilă D, Plămădeală P, Aprodu SG. Borderline ovarian cyst treated by laparoscopic surgery: Clinical case report and literature review. Rom J Morphol Embryol. 2015;56(4):1529-1534.
10. Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, Kempson RL, Hendrickson MR. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): Outcome-based study of 276 patients with long-term (> or =5-year) follow-up. Am J Surg Pathol. 2005;29(6):707-723.
11. Song T, Lee YY, Choi CH, Kim TJ, Lee JW, Bae DS, et al. Risk factors for progression to invasive carcinoma in patients with borderline ovarian tumors. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(7):1206-1214.
12. Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: A critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. Hum Pathol. 2000;31:539-557.
13. Dube V, Roy M, Plante M, Renaud MC, Têtu B. Mucinous ovarian tumors of Mullerian-type: An analysis of 17 cases including borderline tumors and intraepithelial, micro-invasive, and invasive carcinomas. Int J Gynecol Pathol. 2005;24:138-146.
14. Prat J, De Nictolis M. Serous borderline tumors of

the ovary: A long-term follow-up study of 137 cases, including 18 with a micro papillary pattern and 20 with micro invasion. Am J Surg Pathol. 2002;26(9):1111-1128.

15. Engelen MJ, de Bruijn HW, Hollema H, ten Hoor KA, Willemse PH, Aalders JG, et al. Serum CA 125, carcinoembryonic antigen and CA 19-9 as tumor markers in borderline ovarian tumors. Gynecol Oncol. 2000;78:16-20.

16. Wahab NA, Chalermchockchareonkit A, Chaisilwattana P, Mustafa KB. Unexpected ovarian malignancy after conservative laparoscopic surgery: Five case series in a half decade of experience. Arch Gynecol Obstet. 2012;285(6):1695-1698.

17. Ramirez PT, Slomovitz BM, Soliman PT, Coleman RL, Levenback C. Total laparoscopic radical hysterectomy and lymphadenectomy: The MD Anderson Cancer Center experience. Gynecol Oncol. 2006;102:252-255.

18. Trillsch F, Mahner S, Ruetzel J, Harter P, Ewald-Riegler N, Jaenicke F, et al. Clinical management of borderline ovarian tumors. Expert Rev Anticancer Ther. 2010;10:1115-1124.

19. du Bois A, Ewald-Riegler N, du Bois O, Harter P. Borderline tumors of the ovary: A systematic review. Geburtsh Frauenheilk. 2009;69:807- 833.

20. Tropé C, Davidson B, Paulsen T, Abeler VM, Kaern J. Diagnosis and treatment of borderline ovarian neoplasms "the state of the art." Eur J Gynaecol Oncol. 2009;30:471-482.

Rev Venez Oncol 2019;31(1):56-59

USO DE ANFOTERICINA B: PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN CÉLULAS B TIPO BURKITT POR *HISTOPLASMA CAPSULATUM*

NILDA ROJAS, FRANCIS SPOSITO, MANUEL CAMACHO, YUBISAY MUNDARAIN

INSTITUTO ONCOLÓGICO "DR. LUIS RAZETTI" CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

El linfoma no Hodgkin comprende un grupo de enfermedades relacionadas entre sí. Cada variedad histológica de linfoma no Hodgkin se caracteriza por la transformación maligna de las células linfoides, con morfología, inmunofenotipo, genética y clínica diferente. Entre la etiología encontramos: virus de Epstein-Barr, virus linfotrófico humano tipo 1, herpes virus humano 8, *Helicobacter pylori*. Los linfomas difusos de células B grandes (30 % 40 %) son los más comunes, seguidos de linfoma de células B folicular (22 %). Todos los demás tipos de linfoma tienen una frecuencia menor de 10 %. El diagnóstico de los linfomas es histopatológico. Actualmente se ha observado un incremento de las infecciones causadas por *Histoplasma capsulatum*, particularmente en pacientes inmunocomprometidos. El objetivo del estudio fue determinar las características de la histoplasmosis y el uso de la anfotericina B en pacientes con linfoma no Hodgkin de células B tipo Burkitt por *Histoplasma capsulatum*.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, linfoma, células B, tratamiento, anfotericina B, histoplasmosis.

SUMMARY

The lymphoma non Hodgkin comprises a group of diseases related to each other. Each histological variety of the non-Hodgkin lymphoma is characterized by the malignant transformation of the lymphoid, morphology, the immune, the genetics and the different clinic cells. Among the etiology: The Epstein-Barr virus, the virus lymphotropic human type 1, the human herpes virus 8, the Helicobacter pylori. The diffuse large B-cell lymphomas (30 % 40 %) are the most common, followed by the follicular B-cell lymphoma (22 %). All other types of lymphoma have one less than 10 % of frequency. The diagnosis of lymphomas is histological. Currently there has been an increase in infections caused by the histoplasma capsulatum, particularly in the immunocompromised patients. The objective of the study was to determine the characteristics of histoplasmosis and the use of the amphotericin B in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma type Burkitt by histoplasma capsulatum.

KEY WORDS: Cancer, lymphoma, B cells, treatment, amphotericin B, Histoplasomosis.

Recibido: 21/10/2018 Revisado:01/11/2018
Aceptado para publicación:13/11/2018

Correspondencia: Dr. Yubisay Mundarain. Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti". Calle Real de Cotiza, Caracas. Tel: 0414-2072210 E-mail: jmundarain@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El linfoma no Hodgkin (LNH) comprende un grupo de enfermedades relacionadas entre sí. Cada variedad histológica de LNH se caracteriza por la transformación maligna de las células linfoides, con morfología, inmunofenotipo, genética y clínica diferente. Hay más de 30 tipos diferentes de LNH, aproximadamente 90 % son linfomas de células B y en esta línea celular se encuentran 14 variedades; el otro 10 % corresponde a linfoma de células T. Los linfomas se originan del tejido linfoide y se desarrollan como consecuencia de la expansión clonal de una u otra línea (o sublínea) linfoide (linfocitos B o T y más raro NK) dando los dos grandes grupos: linfoma Hodgkin (LH) y LNH, los primeros casos registrados de linfoma corresponden al año 1832. La prevalencia aumenta con la edad y es 50 % mayor en hombres que en mujeres, siendo más alta en América del Norte y Europa Occidental y más baja en el Este de Europa y Asia. Durante los últimos 20 años, la incidencia ha ido en constante aumento en todos los grupos de edad y en ambos sexos, en alrededor de 3 %-5 % por año. En la mayoría de los casos de LNH, la causa es desconocida. Algunos subtipos están asociados con infección (por ejemplo, virus de la hepatitis C), factores ambientales, virus de Epstein-Barren, linfoma de Burkitt, con deficiencias inmunológicas constitucionales (síndrome Purtilo) o postrasplante de órganos, y virus humano T-linfotrópico en células T del adulto que causa leucemia y linfoma. La inmunosupresión es el factor de riesgo más claramente definida, lo que lleva a 50,100 veces el exceso de riesgo [1-3].

CASO CLÍNICO

Se trata de escolar masculino de 6 años de edad, natural de Acarigua, (Venezuela) con antecedentes de Diabetes Mellitus Tipo 1 (no tratada), cuya madre refiere inicio de enfermedad actual el día 28/06/2017 al presentar dolor abdominal, difuso, de moderado a fuerte intensidad de carácter urente, concomitante distención abdominal, inapetencia, por lo es evaluado por gastropediatra el cual indica tratamiento sintomático y enema evacuante, para el día 01/07/2017 se asocia a cuadro emesis en n° 03 de contenido bilioso fétido; motivo por el cual es referido a centro hospitalario en San Carlos Cojedes (Venezuela) donde es evaluado y se deciden su ingreso bajo la premisa de: 1. Abdomen agudo inflamatorio 2. Íleo paralítico 3. Hernia inguinal derecha. Es llevado a mesa operatoria, se practica incisión para rectal derecha, apertura de peritoneo, aspiración de líquido claro, localización de masa tumoral, infiltrando techo de vejiga, ciego, epiplón, íleo distal, resección de epiplón (ganglionar) de coloración rosada y de ganglios mesentéricos, tumoración de techo de vejiga de aspecto hemorrágico, necrótico. Para el (25/07/2017) se recibe resultado de biopsia con diagnósticos de inmunohistoquímica para linfoma tipo Burkitt CD20+, CD10+ en el 95 % de las células tumorales se le realizan a su vez estudios de extensión (28/07/17) que reportan: TAC DE TÓRAX: foco de condensación en el tercio medio y anterior del pulmón izquierdo y en las bases pulmonares, TAC abdomen y pelvis: localización de masa tumoral, infiltrando techo de vejiga, ciego, epiplón, íleo distal, líquido cefalorraquídeo: sin evidencia de neoplasia, aspirado de médula ósea: sin evidencia de neoplasia. En vista de hallazgos se cataloga (Estadio II) Grupo B, por lo que se programa para quimioterapia sistémica: recibe esquema COP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona y metotrexate intratecal) (25/07/17) con re-evaluación de sitios de enfermedad con respuesta completa, COPADM-1 (ciclofosfamida, adriamicina, metotrexate, vincristina y prednisona) (02/08/17) con una segunda evaluación con respuesta

completa, COPADM-2 (vincristina, metotrexate intratecal con metotrexate e hidrocortisona) (29/08/17): con re-evaluación de TAC de tórax, abdomen y pelvis, sin evidencia de neoplasia. En vista de la respuesta clínica >90 % se programa para su 1er ciclo de consolidación con quimioterapia el cual cumple por 6 días con excelente respuesta clínica, se le toma líquido cefalorraquídeo posterior a tratamiento con intra-tecal el cual se reporta a los 10 días de su toma positivo para infiltración neoplásico se interconsulta caso con hemato-oncólogos pediatras quienes sugieren intra-tecal triple con (metrotexate-citarabina-hidrocortisona) que se realizó en 3 oportunidades y realizar prueba específica citometría de flujo, la cual se realiza con posterior reportes de líquidos negativos para infiltración neoplásica. En vista de tal escenarios se decide pasar a Grupo C y recibe su 1er ciclo de quimioterapia con CYVE-1 (citarabina, etopósido metotrexate intratecal con hidrocortisona) + intratecal el cual posterior a los 10 días en el nadir de su terapia hace toxicidad hematológica con contajes absolutos de neutrófilos <100 por lo recibe antibioticoterapia de amplio espectro. Se le realizan estudios de evaluación tipo TAC de tórax donde llama la atención nódulos pulmonares presentes en área mediastínica (4 en total) con paquipleuritis bilateral (Figura 1,2,3) bajo la sospecha de infección oportunista por estado de inmunosupresión se inicia tratamiento con anti fúngico tipo Anfotericina B y se le indican realizar estudio de galactomanano para descartar aspergilos por la asociación de la misma con LNH (no se realiza por no haber reactivos en nuestro país) se discute caso con infectólogo pediatra quien menciona mantener Anfotericina B por 21 días en vista de que paciente presenta mejoría clínica y desde el punto de vista tomográfico (se le logra realizar estudios micológico en la Universidad Central de Venezuela) se recibe resultado de frotis de sangre (examen micológico) que reporta positivo para *Histoplasma Capsulatum*.

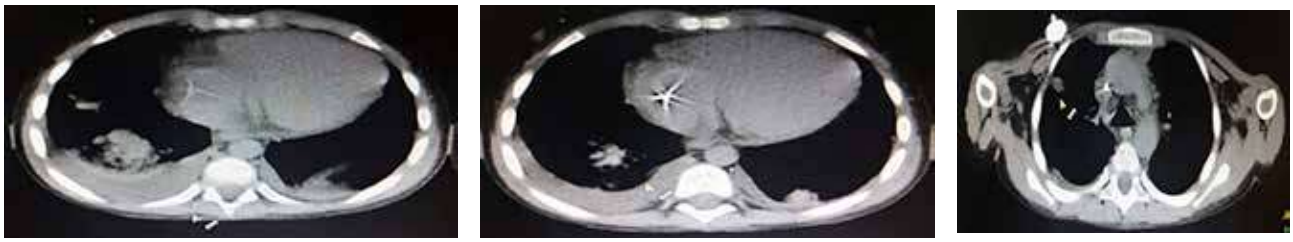


Figura 1, 2, 3. Previo tratamiento con anfotericina B.

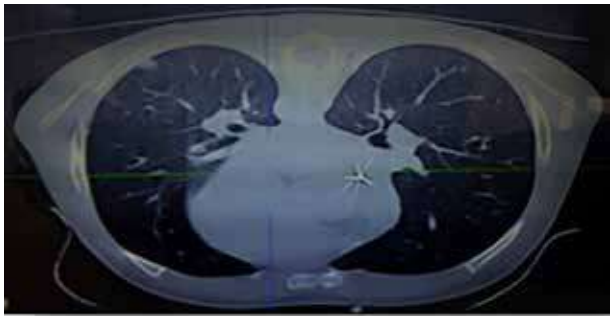


Figura 4. Posterior a tratamiento con anfotericina B (21 días).

DISCUSIÓN

En años recientes se ha observado un incremento de enfermedades fúngicas profundas, con una amplia variedad de presentaciones clínicas, particularmente en pacientes que sufren de neoplasias hematológicas [2]. En Venezuela, en estos pacientes, es necesario tomar en cuenta las micosis profundas endémicas, producidas principalmente por *Histoplasma capsulatum*. A pesar del incremento de las infecciones fúngicas en los últimos años, el panorama epidemiológico de las principales micosis sistémicas en el mundo ha sufrido pocos cambios y aún persisten grandes vacíos en su información, especialmente, en lo referente a la delimitación de zonas de alta y baja prevalencia para ciertas micosis y en las contradicciones asociadas al foco infeccioso que permitirían definir el origen preciso de la fuente de infección [1-3]. En las investigaciones sobre epidemiología y patogénesis, se ha utilizado una amplia variedad de técnicas inmunológicas, bioquímicas y genéticas, las cuales han ayudado a identificar aislamientos de hongos obtenidos de casos clínicos y del ambiente. La tipificación de estos aislamientos conduce a la caracterización fidedigna de ellos, y sirve para apoyar datos epidemiológicos fehacientes. La utilización de una característica particular, para tipificar aislamientos o cepas, está relacionada con la estabilidad y la diversidad de esta dentro de la misma especie. Hasta hace algún tiempo el estudio epidemiológico de la enfermedad se restringía a informes de casos clínicos, a datos de inmunocontactos sensibilizantes con el agente etiológico determinado por la prueba cutánea con el antígeno específico histoplasmina, o bien por escasos aislamientos del hongo en la naturaleza [4,5]. Con el advenimiento de las técnicas moleculares y el subsiguiente empleo de estas en la epidemiología de histoplasmosis capsulati, nombre actual de la enfermedad asociada a *H. capsulatum* var *capsulatum*, se lograron mayores aportes y un importante incremento en la información sobre esta enfermedad, tanto en la ubicación de nuevas zonas endémicas como en la relación paciente-fuente de infección [4].

REFERENCIAS

1. Taylor ML, Granados J, Toriello C. Biological and sociocultural approaches of histoplasmin in the state of Guerrero, México. Mycoses. 2004;39:375-379.
2. Hajjeh RA. Disseminated histoplasmosis in persons infected with human immunodeficiency virus. Clin Infec Dis. 2001;21(Suppl 1):S108-110.
3. Kwon-Chung K, Weeks RJ, Larsh HW. Studies on *Emmonsiella capsulate* (*Histoplasma capsulatum)*. II. Distribution of the two mating types in 13 endemic states of the United States. Am J Epidem. 2000;99:44-49.
4. Villalobos MA, Rodríguez SM. Histoplasmosis diseminada, reporte de casos desde el año 2008 al 2012 en el Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. MÉD.UIS. 2014;27(3):19-26.
5. Silva N, Calvache N, Arrieta E, Bravo JC, Salazar C, Rosales J, et al. Disseminated histoplasmosis as a first clinical manifestation in a patient with small lymphocytic lymphoma: A case report. Biomedica. 2018;38(3):298-302.

Rev Venez Oncol 2019;31(1):60-78

TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE VS. ADYUVANTE EN ADENOCARCINOMA DE RECTO. EXPERIENCIA DE 15 AÑOS

ROSARIO REYES REYES, NELSON URDANETA LAFEE, LAURA AGUIRRE PACHECO, CARLOS HERNÁNDEZ, ANDRÉS VERA GIMÓN, SARA OTT ITRIAGO, LAURA RUAN SANTANDER, RAÚL VERA GIMÓN, CARLOS SUCRE MÁRQUEZ

UNIDAD DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA GURVE INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA. SERVICIO DE RADIOTERAPIA DR. ENRIQUE M. GUTIÉRREZ CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD. FÍSICA MÉDICA C.A. SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA ARSUVE

TRABAJO GANADOR PREMIO "DR. FERNANDO RODRÍGUEZ MONTALVO" 2018

RESUMEN

OBJETIVO: Experiencia 15 años tratamiento neoadyuvante vs., adyuvante ADC recto. **MÉTODO:** 223 pacientes ADC recto tratamiento RT QT período 2000-2015, divididos 3 grupos: 1. Tratamiento adyuvante (110), 2. Tratamiento neoadyuvante (93), 3. Tratamiento neoadyuvante no operados (20). RT administrada técnica conformada 3D todos los pacientes excepto 3 RT intensidad modulada, dosis 4 500-4 600 cGy fracciones diarias 180-200 cGy, a pelvis técnica 4 campos, reducción sitio lesión macroscópica (RT neoadyuvante) o área de anastomosis (RT adyuvante) 5 000-5 040 cGy. Esquemas QT más utilizados 5FU, 5FU-leucovorina, capecitabina sola o combinación oxaliplatino. **RESULTADOS: M**ayoría estadio III, mayor IIIB grupo neoadyuvante, 44 % vs. 30 % grupo adyuvante. Sobrevida global 5 años grupo RT-QT adyuvante 69,03 % vs. 81,24 % grupo RT-QT neoadyuvante, resultado no estadísticamente significativo (P=0,37) sobrevida libre enfermedad 5 años 80 % grupo RT-QT neoadyuvante vs. 56 % pacientes grupo RT-QT adyuvante, diferencia estadísticamente significativa (P=0,000392). 20 tratamiento neoadyuvante no cirugía, sobrevida global 5 años 50 %, resultados inferiores a tratamiento adyuvante y neoadyuvante. 59,2 % grupo neoadyuvante 86,4 % adyuvante se pudo preservar el esfínter. Toxicidad aguda más frecuente gastrointestinal, grado II-III, mayor grupo adyuvante (57 % vs. 45 %). Complicaciones crónicas GI, grado III, 2 pacientes grupo adyuvante 1 grupo neoadyuvante, grado IV. 2 grupo adyuvante 1 neoadyuvante. **CONCLUSIONES:** En 223 pacientes ADC recto, no se encontraron diferencias significativas SG tratamiento adyuvante vs., neoadyuvante pero SLE fue superior grupo tratamiento neoadyuvante. Toxicidad parece menor con tratamiento preoperatorio.

PALABRAS CLAVE: Radioterapia, quimioterapia, neoadyuvante, adyuvante, adenocarcinoma, recto.

SUMMARY

OBJECTIVE: 15 years' experience treatment ADC rectal with adjuvant RT-CT vs., neoadjuvant RT-CT. **METHOD**: 223 patients rectal ADC treated with RT-CT surgery, during 2000-2015. Divided 3 groups: 1. Adjuvant therapy (110). 2. Neoadjuvant therapy (93) 3. Neoadjuvant therapy without surgery (20). Three D conformal RT used all patients except 3 treated with intensity modulated RT, doses 4 500-4 600 with 180-200 cGy daily fractions pelvis 4 field technique, 5 000-5 040 cGy boost rectal tumor or the anastomosis. Chemotherapy more frequently was 5FU, 5FU-leucovorin, capecitabine alone or oxaliplatin. **RESULTS**: Majority stage III, IIIB was more frequent neoadjuvant group, 44 % vs., 30 % adjuvant group. 5 years overall survival was 69.03 % adjuvant RT-CT vs. 81.24 % with neoadjuvant RT-QT (P=0.37 disease free survival was higher neoadjuvant therapy, 80 % vs. 56 %, (P=0.000392). 20 treated neoadjuvant RT-CT no surgery, had 50 % OS 5 years, lower than adjuvant or neoadjuvant therapy. Grade II-III acute gastrointestinal toxicity was more common in patients with adjuvant therapy, 57 % vs. 45 % neoadjuvant therapy. One patient in each group grade IV, acute GI toxicity. Chronic grade III GI toxicity occurred, 2 with adjuvant therapy one neoadjuvant therapy, grade IV also 1 patient with preoperative RT-CT in 2 postoperative RT-CT. **CONCLUSIONS**: 223 rectal ADC, did not show significant difference in OS between adjuvant RT-CT and neoadjuvant RT-CT but DFS was higher with preoperative therapy. Toxicity seems lower in group treated with neoadjuvant therapy.

KEY WORDS: Radiotherapy, chemotherapy, neoadjuvant, adjuvant, adenocarcinoma, rectal.

Recibido: 26/09/2018 Revisado: 14/10/2018
Aceptado para publicación: 12/11/2018

Correspondencia: Dra. Rosario Reyes R. CMDLT Av. Intercomunal del Hatillo. Servicio de Radioterapia. Tel:0414-7947529. E-mail: rreyes@radioterapia.com.ve

INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon y recto es la tercera neoplasia maligna más común y la cuarta causa de muerte por cáncer a nivel mundial, con una incidencia estimada de 1 400 000 casos nuevos y 700 000 muertes en el año 2012 [1]. En EE.UU, para el año 2018 ocupa el tercer lugar de morbilidad y mortalidad por cáncer, con 140 250 nuevos pacientes por año y una mortalidad de 50 630 casos, de estos la incidencia anual estimada de cáncer de recto fue de 43 030 pacientes [2].

En nuestro país las estadísticas más recientes corresponden al año 2012, para ese momento se reportaron 3 135 casos de cáncer colorrectal y 1 557 defunciones; comparado con cifras mundiales fue la cuarta causa de morbilidad y mortalidad por cáncer en ambos sexos [3].

La cirugía es el tratamiento curativo de elección en cáncer de recto, sus resultados son favorables en enfermedad precoz, con cifras de recaída local menores del 10 % en estadio I; sin embargo, en estadios II y III las recidivas locales en varios estudios oscilan entre 25 % y 50 % en pacientes con tumores T3-T4 o ganglios positivos, siendo las recidivas a distancia igualmente importantes [4].

En vista del pronóstico desfavorable en lesiones más avanzadas tratadas sólo con cirugía, desde hace más de 50 años se ha venido utilizando la radioterapia y posteriormente la quimioterapia como tratamientos neoadyuvantes o adyuvantes al tratamiento quirúrgico. Los trabajos iniciales en los años 1970 con radioterapia preoperatoria [5-7] y posteriormente los resultados de trabajos con radioterapia posoperatoria, dieron resultados variables que sirvieron de base para realización de nuevos estudios clínicos [8,9].

En los años 1980 y 1990 se publican estudios prospectivos aleatorios de tratamientos combinados de quimioterapia y radioterapia del GITSG [10], NCCTG [11] y NSABP [12] como tratamientos adyuvantes posteriores a la cirugía. En base a estos estudios el NIH en una conferencia de consenso en 1990, recomienda la quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) posoperatoria a la pelvis como tratamiento estándar después de la resección quirúrgica en cáncer de recto estadios II y III [13]. En 2004 se reportan los resultados de un estudio fundamental realizado en Alemania donde se demuestra la superioridad del tratamiento preoperatorio con RT-QT comparado con la terapéutica posoperatoria, en cuanto al control local y la toxicidad [14]. Desde entonces ha cambiado el paradigma y se está regresando a la terapia neoadyuvante en cáncer de recto [15].

El objetivo del presente trabajo es reportar nuestra experiencia de 15 años en el tratamiento neoadyuvante y adyuvante con RT-QT en adenocarcinoma de recto, por medio de un análisis retrospectivo.

MÉTODO

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de los pacientes con adenocarcinoma (ADC) de recto tratados en la Unidad de Radioterapia Oncológica GURVE del Instituto Médico La Floresta y del Servicio de Radioterapia Dr. Enrique M. Gutiérrez del Centro Médico Docente La Trinidad durante los años 2000-2015. Se presenta una estadística descriptiva de la población en estudio, evaluando las diferentes modalidades de tratamiento radiante y quimioterapia utilizadas. Se realizó un análisis de los aspectos clínicos, y los resultados de sobrevida global (SG), sobrevida libre de enfermedad (SLE), control local (CL) y toxicidades agudas y crónicas.

Los datos obtenidos de las 508 historias clínicas revisadas fueron registrados en una hoja de cálculo en *Microsoft Office Excel®*. Se excluyeron 285 pacientes del estudio en vista de

no haber recibido tratamiento combinado de RT-QT, y en el grupo de tratamiento neoadyuvante aquellos individuos en los cuales no se registraron datos sobre la cirugía, los clasificados como estadios IV al momento del diagnóstico, otros con estadios precoz sin criterio para tratamiento radiante, pacientes pediátricos, con diagnóstico de carcinoma de canal anal y aquellos con recaída local (RL) locorregional (RLR); por último 12 pacientes de los 285, fueron tratados solo con RT y en 10 de ellos se administró QT concurrente, este grupo tampoco fue incluido en el presente análisis.

En cuanto a la RT, la técnica más utilizada fue la conformada con planificación tridimensional (RTC 3D), sólo en 3 pacientes se empleó la técnica de intensidad modulada (RTIM). Se utilizaron 4 campos, dos laterales, uno anterior y otro posterior, que inicialmente incluían toda la pelvis, con fracciones diarias de 180-200 cGy hasta una dosis de 4 500-4 600 cGy, realizando posteriormente reducción al sitio de lesión macroscópica (RT neoadyuvante) o al área de anastomosis (RT adyuvante) hasta completar 5 000-5 040cGy (Cuadro 1 y Figura 1, 2, 3, 4).

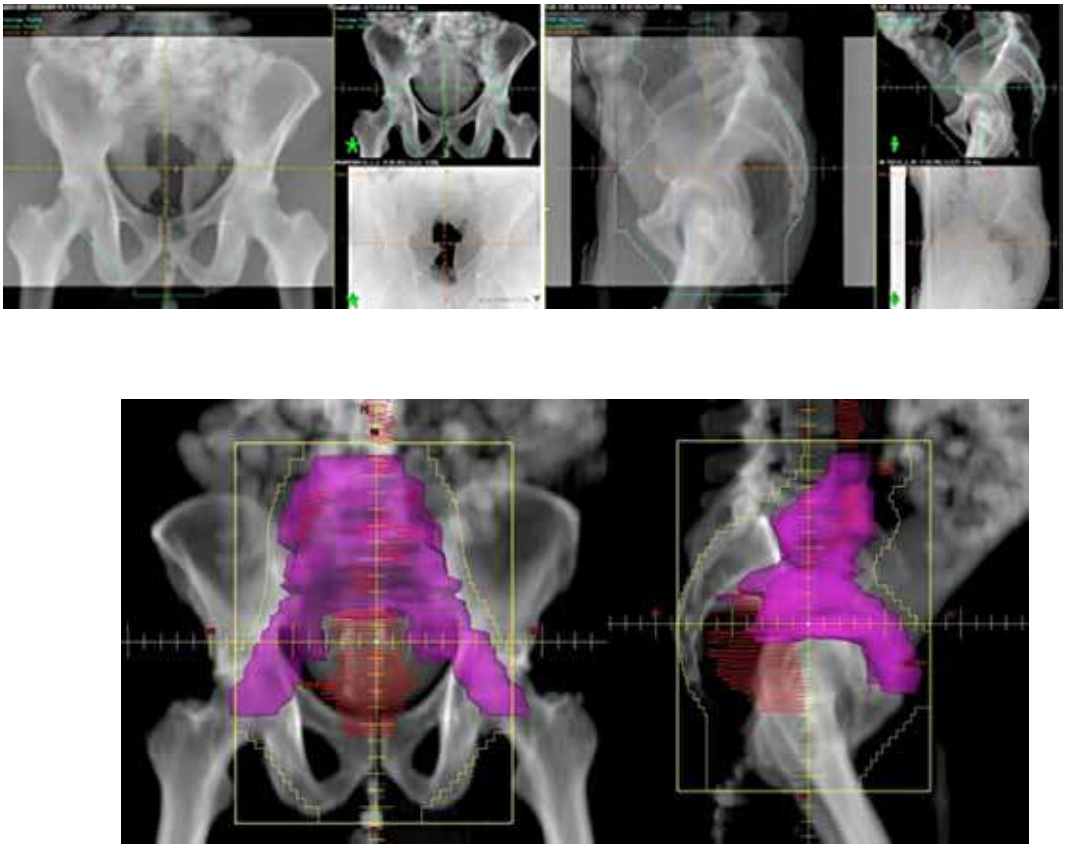
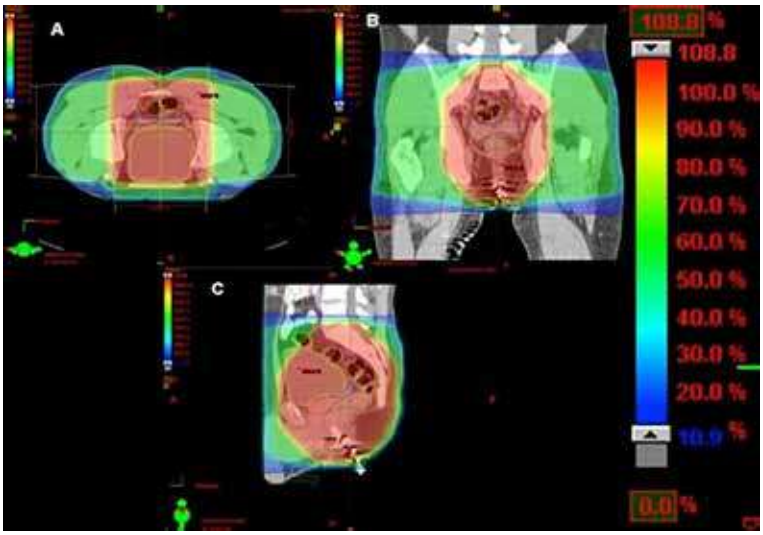
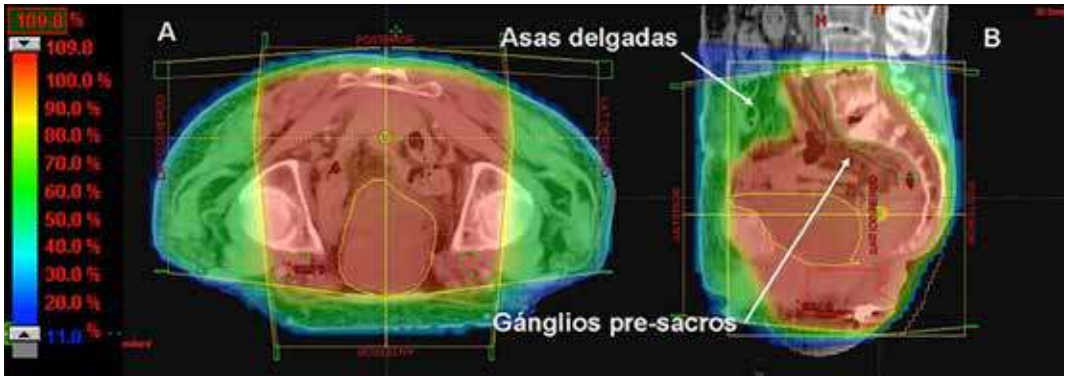


Figura 1 y 2. Diseño de los campos de tratamiento en el sistema de planificación Eclipse se pueden observar los límites de los campos anterior posterior y laterales establecidos por el colimador multiláminas. Igualmente se señalan los contornos de los ganglios linfáticos pélvicos y del tumor (GTV).





Figuras 3 y 4. Distribución porcentual de la dosis indicada por las diferentes tonalidades de colores cuyos valores se pueden observar en la columna de la derecha e izquierda, en los planos axial, coronal y sagital. Las asas delgadas reciben una dosis significativamente menor. El paciente fue tratado en posición prona.

La QT fue administrada utilizando distintos esquemas de tratamiento de acuerdo al criterio de los oncólogos médicos referentes. En el grupo de tratamiento neoadyuvante los esquemas más utilizados fueron a base de 5FU o 5FU-Leucovorina (36 %), seguido de capecitabina sola o en combinación con oxaliplatino (20 %). Mientras que en el grupo de tratamiento adyuvante, el agente más utilizado fue la capecitabina sola o en combinación con oxaliplatino alrededor de 40 % de los casos, seguida de 5FU o 5FU-Leucovorina (12 %) y en el grupo no operado igualmente la capecitabina sola o en combinación con oxaliplatino. En 84 pacientes (37 %) no se pudo obtener información sobre el esquema de QT administrado (Cuadro 1).

Para caracterizar la población se utilizaron datos estadísticos como: media, mediana y

desviación estándar. Para el análisis de sobrevida se utilizó el método estadístico de Kaplan Meier [16], a fin de obtener curvas de SG y SLE y el método empleado para comparación en la curvas fue el *Long Rank Test*. Para el seguimiento se utilizaron los datos de la historia clínica de RT o de Oncología Médica (ARSUVE); y con los pacientes incluidos en el estudio que no habían acudido a la consulta de RT, se realizó contacto directo con los médicos tratantes y médicos referentes, con los pacientes y/o familiares (vía telefónica y personalmente).

RESULTADOS

Los pacientes se dividieron en 3 grupos: tratamiento neoadyuvante 93 pacientes, tratamiento adyuvante 110 pacientes y además se incluyeron 20 pacientes que recibieron tratamiento combinado preoperatorio y no fueron sometidos a la cirugía planificada. El grupo total incluye 223 pacientes, los cuales representan la población de estudio del presente trabajo.

El tiempo de seguimiento en el grupo neoadyuvante osciló entre 1,6-212 meses, con un promedio de 62,5 meses y una mediana de 51,5 meses y en el grupo adyuvante osciló entre 0,60-202 meses, con un promedio de 48,10 meses y una mediana de 33,3 meses y en los 20 pacientes sometidos a tratamiento neoadyuvante no operados, el tiempo de seguimiento osciló entre 1,1-146 meses con un promedio de 49,9 meses y una mediana de 43,2 meses. Del total de 223 pacientes, 56 (25 %) están perdidos de control, a pesar de intentar contactarlos por vía telefónica o a través de los médicos referentes.

La distribución por edad en los 3 grupos fue muy parecida con una mediana de 62-66 años, predominando los pacientes de sexo masculino excepto en el grupo de pacientes no operados (Cuadro 1).

La evaluación inicial de los pacientes incluyó por lo general endoscopia, ultrasonido endoscópico, biopsia, perfil de laboratorio y tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis.

De acuerdo a la localización anatómica de la lesión, según hallazgos de la endoscopia, ultrasonido endoscópico, examen físico o hallazgos de la pieza operatoria, se dividieron los pacientes en 3 grupos: recto alto, medio y bajo. En el grupo de RT adyuvante predominaron las lesiones de recto alto 38 % y en recto bajo 28 %, mientras que el grupo neoadyuvante 51,6 % de las lesiones estaban localizadas en el recto bajo y solo 8,6 % en el recto alto y en el grupo de 20 pacientes no operados 65 % de las lesiones eran de localización baja (Cuadro 1).

En cuanto a la histología, según el grado de diferenciación, los ADC poco diferenciados fueron más frecuentes en el grupo neoadyuvante 11,8 % vs 5,5 % en el adyuvante y los moderadamente diferenciados más frecuentes en el grupo adyuvante 58 % vs. 48 % (Cuadro 1).

Para la clasificación por estadios se utilizó la octava edición del sistema de la *AJCC*, año 2017 [17] observando que más del 50 % de los pacientes de cada grupo fueron clasificados como estadio III, pero hubo mayor número de estadios IIIB en el grupo neoadyuvante, 44 % vs., 30 % en el grupo adyuvante (Cuadro 1).

En relación al tratamiento quirúrgico vale la pena señalar que en el grupo de tratamiento adyuvante el 75 % de las intervenciones fueron resección anterior (RA) del recto, sin embargo, es bueno destacar que en este grupo el 62 % de los pacientes presentaban lesiones en recto alto o medio, por el contrario en el grupo de tratamiento neoadyuvante 58 % de las intervenciones fueron RA y sólo 32 % resección abdominoperineal (RAP), a pesar que 60 % de estos pacientes presentaban lesiones que afectaban el recto bajo. En 12 pacientes del grupo de tratamiento adyuvante se practicó una resección transanal (RTA) y sólo en 1 individuo del grupo de tratamiento adyuvante.

Cuadro 1. Características clínicas de los pacientes y modalidad de tratamiento

	RT-QT Adyuvante (n = 110)		RT-QT Neoadyuvante (n=93)			RT-QT No operados (n=20)		
					P			P
Características	No.	%	No.	%		No.	%	
Edad (Años)								
Mediana	64		62		0,3180	66		0,8330
Rango	(29 - 87)		(30 - 82)			(43 - 87)		
Sexo								
Femenino	44	33,6	41	44,1	0,2676	14	70,0	0,0010
Masculino	66	51,6	52	55,9	0,0655	6	30,0	0,0342
Localización Anatómica								
Alto	42	38,2	8	8,6	0,0000	2	10,0	0,0061
Alto – Medio	8	7,3	6	6,5	0,0125	-	-	-
Bajo	31	28,2	48	51,6	0,0003	13	65,0	0,0000
Bajo - Medio	5	4,5	6	6,5	0,0000	2	10,0	0,0000
Medio	19	17,3	21	22,6	0,1436	3	15,0	0,3981
Bajo - Medio - alto	-	-	2	2,2	-	-	-	-
No se precisa	5	4,5	2	2,2	-	-	-	-
Histología								
Adenocarcinoma	110	100	93	100	-	20	100	-
Diferenciación								
Bien	32	29,1	27	29,0	0,4940	5	25	0,3546
Moderado	64	58,2	45	48,4	0,0823	12	60	0,4404
Poco	6	5,5	11	11,8	0,0000	2	10	0,2210
NE	8	7,3	10	10,8		1	5	-
Estadio								
I	16	14,5	12	12,9	0,3711	2	0,9	0,2562
IIA	31	28,2	12	12,9	0,0040	3	1,4	0,0061
IIB	1	0,9	-	-	-	-	-	-
IIC	1	0,9	-	-	-	-	-	-
IIIA	6	5,5	11	11,8	0,0000	5	2,3	0,3181
IIIB	33	30,0	41	44,1	0,0188	7	3,2	0,0084
IIIC	17	15,5	6	6,5	0,0000	1	0,5	0,1055
N/E	5	4,5	11	11,8	-	2	0,9	-

Continúa en pag. 66…

La SG de los pacientes incluidos en el grupo de tratamiento adyuvante y neoadyuvante se presenta en la Figura 5. Aunque parece haber una diferencia en favor del grupo neoadyuvante, sobrevida de 5 años 81 % vs. 69 % en el grupo adyuvante, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (P=0,37). La SLE a los 5 años fue de 80 % para el grupo neoadyuvante vs. 56 % en los pacientes del grupo adyuvante, diferencia que fue estadísticamente significativa (P=0,000392) (Figura 6).

Cuadro 1. (Continuación)

Tipo de Cirugía								
Laparotomía exploratoria.	2	1,8	-	-	-	-	-	-
RA	83	75,5	54	58,1	0,0043	-	-	-
RAP	13	11,8	30	32,3	0,0002	-	-	-
Resección Transanal	12	10,9	1	1,1	0,0023	-	-	-
N/E	-	-	8	8,6	-	-	-	-
Quimioterapia								
Fu	17	15,5	4	4,3	0,0000	2	10,0	0,2611
Fu-Leucovorina	23	20,9	7	7,5	0,0000	-	-	-
Capecitabina	9	8,2	21	22,6	0,0000	5	25,0	0,0129
Capecitabina - Fu	-	-	1	1,1	-	-	-	-
Capox	13	11,8	16	17,2	0,1379	1	5,0	0,1841
Erbitux - oxaliplatino	-	-	1	1,1	-	-	-	-
5Fu-Sandostatin	1	0,9	-	-	-	-	-	-
Fu-Leucovorina-Oxaliplatino	10	9,1	-	-	-	-	-	-
oxaliplatino	1	0,9	1	1,1	0,0000	1	5,0	0,0906
Oxaliplatino-5Fu	1	0,9	-	-	-		0,0	-
Oxaliplatino-Avastin-Capecitabina	1	0,9	-	-	-	-	-	-
5Fu-Oxaliplatino-Erbirtux- Leucovorina	1	0,9	-	-	-	-	-	-
Leucovorina	-	-	1	1,1	-	-	-	-
Capecitabina - oxaliplatino – Leoucovorina			1	1,1	-	-	-	-
N/E	33	30,0	40	42,6	-	11,0	55,0	-
Dosis de Radioterapia (Gy)								
Mediana	50,4		50,4		0,8370	50,4		0,6678
Rango	(27 - 64)		(28,8 - 55,8)			(32,4 - 61,2)		
Técnica de Radioterapia								
Convencional	4	3,6	-	-	-	-	-	-
RTC 3D	104	94,5	92	98,9	0,0435	20,0	100,0	-
RTMI	2	1,8	1	1,1	0,0000	-	-	-

RT - QT: Radio - Quimioterapia. RAP: Resección abdominoperineal. RTC 3D: Radioterapia conformada. 3DN/E: No especificado. RA: Resección abdominal. RTA :Resección transanal. RTIM: Radioterapia de intensidad modulada.

En el grupo de 20 pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante y no fueron sometidos a cirugía, la SG fue 50 % a los 5 años, resultados que al ser comparadas con las cifras de las cohortes de tratamiento adyuvante (69,0 3%) y neoadyuvante (81,2 %) son inferiores, lo que resalta la importancia del tratamiento quirúrgico en cáncer del recto (Figura 7 y 8).

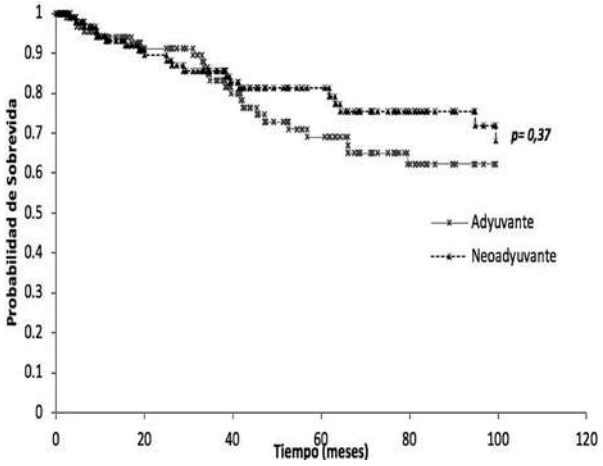


Figura 5. Sobrevida global en pacientes con tratamiento neoadyuvante vs adyuvante.

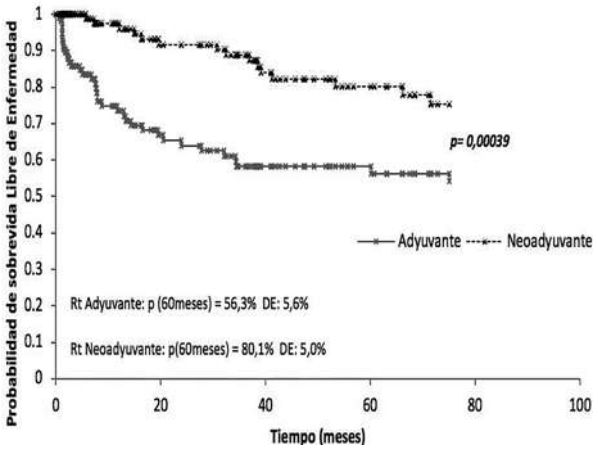


Figura 6. Sobrevida libre de enfermedad en pacientes con tratamiento neoadyuvante vs adyuvante.

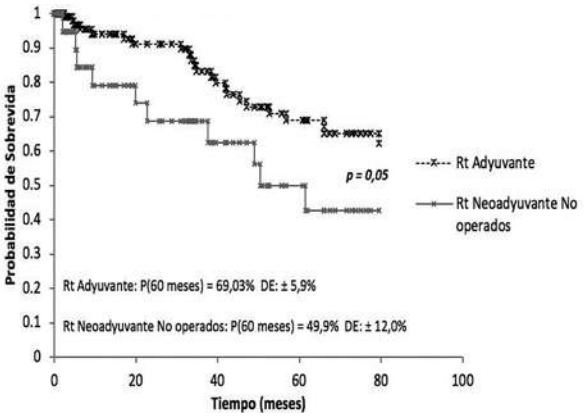


Figura 7. Sobrevida global en pacientes con tratamiento adyuvante vs neoadyuvante no operados.

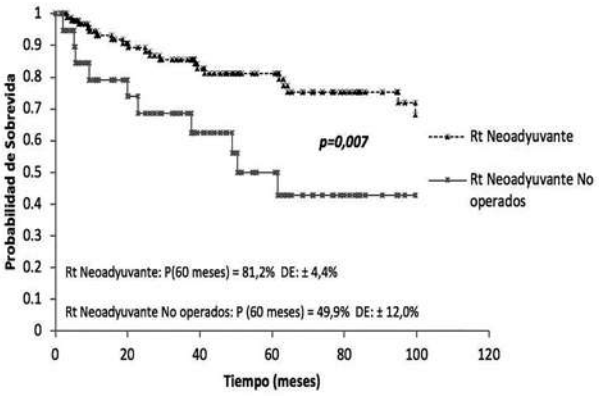


Figura 8. Sobrevida global en pacientes con tratamiento neoadyuvante vs neoadyuvante no operados.

El estado de los pacientes para el momento del análisis, se presenta en el Cuadro 2. Se puede observar que en el grupo de tratamiento adyuvante 54 pacientes (49,1 %) estaban vivos sin enfermedad (VSE), y 2 (1,8 %) murieron sin enfermedad (MSE), en aquellos sometidos a tratamiento neoadyuvante 57 (61,3 %) estaban VSE, y 6 (6,5 %) MSE y de los 20 pacientes sometidos a RT-QT neoadyuvante que no fueron operados, 6 (30 %) VSE, y 2 (10 %) MSE.

En cuanto al CL de la enfermedad en el grupo neoadyuvante fue 72% vs. 52,7 % en el grupo

adyuvante. Asimismo, en el 67,7 % de los pacientes sometidos a tratamiento preoperatorio no se observó recaída de la enfermedad a distancia vs., 47 % en el grupo de tratamiento posoperatorio. Es importante señalar que en alrededor del 40 % que fueron tratados con RT-QT adyuvante y en cerca del 20 % de los incluidos en el grupo con RT-QT neoadyuvante no se pudo conseguir información suficiente para evaluar el estado de la enfermedad. Por tanto no se pudo calcular cifras actuariales de recaída de la enfermedad. En cuanto a los 20 pacientes no sometidos a cirugía, en 8 (40 %) se presentó RL o persistencia de la enfermedad y en 20 % se evidenció metástasis a distancia (Cuadro 3).

Cuadro 2. Estado de los pacientes de acuerdo al grupo de tratamiento

Estado	**RT-QT Adyuvante**		**RT-QT Neoadyuvante**		**RT-QT Neoadyuvante No Operados**	
	N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**
VSE	54	49,1	57	61,3	6	30,0
VCE	12	10,9	9	9,7	1	5,0
MCE	23	20,9	20	21,5	11	55,0
MSE	2	1,8	6	6,5	2	10,0
VIVOS*	19	17,3	1	1,1	-	-
Total	**110**	**100,0**	**93**	**100**	**20**	**100,0**

Cuadro 3. Incidencia de recaídas local y a distancia en los tres grupos de tratamiento

Recaídas n (%)	**RT-QT Adyuvante (n = 110)**			**RT-QT Neoadyuvante (n=93)**			**RT-QT No cirugía (n=20)**			
	Presente	**Ausente**	**NE**	**Presente**	**Ausente**	**NE**	**Presente**	**Ausente**	**Persist.**	**NE**
Local	10 (9,1)	58 (52,7)	42(38,2)	8 (8,6)	67 (72,0)	18 (19,4)	2 (10)	8 (40)	6 (30)	4 (20)
Loco Regional	6 (5,5)	60 (54,5)	44 (40,4)	4 (4,3)	69 (74,2)	20 (21,5)	-	11 (55)	2 (10)	7 (35)
Distancia	18 (16,4)	52 (47,3)	40 (36,4)	15 (16,1)	63 (67,7)	15 (16,1)	4 (20)	9 (45)	-	7 (35)

NE: No se especifica Persist.: Persistencia

En el grupo de tratamiento adyuvante en 12 pacientes de 110 se practicó RTA, de ellos 6 están VSE y uno MSE, siendo la SG a los 50 meses de 68,6 % (Figura 9). Sólo 1 de los 93 pacientes del grupo neoadyuvante fue sometido a RTA y se encuentra VCE.

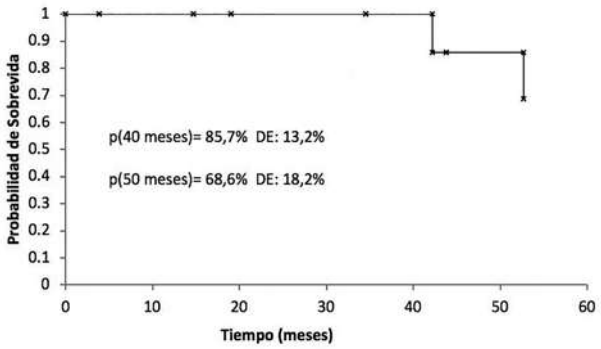


Figura 9. Sobrevida global en pacientes resección transanal y tratamiento adyuvante.

Para la evaluación de la toxicidad se utilizó el sistema de clasificación del grupo de radioterapia oncológica (RTOG) y de la organización Europea para investigación y tratamiento del cáncer (EORTC)[18]. En relación con las complicaciones agudas, las complicaciones gastrointestinales grado II-III fueron mayores en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento adyuvante que en el neoadyuvante, 57 % vs. 45 % y solo un paciente de cada grupo presentó toxicidad grado IV, una de ellas presentó fistula recto-vaginal y otro paciente pseudo-obstrucción intestinal. Las complicaciones hematológicas grado II-III fueron poco frecuentes solo se registraron en 10 % de los pacientes sometidos a tratamiento posoperatorio y en 5 % de los pacientes con tratamiento preoperatorio, en este grupo también se presentó toxicidad hematológica grado IV. Las complicaciones genitourinarias fueron poco frecuentes, no hubo complicaciones grado IV. La toxicidad en piel grado III fue sólo de 3 % en ambos grupos, no hubo toxicidad grado IV. No se registraron muertes relacionadas al tratamiento.

En cuanto a la toxicidad crónica gastrointestinal, en 2 pacientes del grupo adyuvante y en 1 del grupo neoadyuvante se presentó toxicidad grado III, con cuadro de obstrucción intestinal. Asimismo, en 2 pacientes del grupo de tratamiento adyuvante se presentó toxicidad grado IV, uno de ellos desarrolló una fístula recto-uretral con necrosis del recto inferior, este paciente recibió una dosis total de 6 070 cGy, después de RTA, y en el otro caso se presentó una fístula recto-vaginal; y en el grupo neoadyuvante se presentó un caso que desarrolló necrosis intestinal ameritando colostomía (Cuadro 4).

Cuadro 4. Toxicidad aguda y crónica relacionada al tratamiento

	RT-QT Adyuvante (n = 110)				RT-QT Neoadyuvante (n=93)				RT-QT No operados (n=20)			
	n (%)				n (%)				n (%)			
Agudas Grado	GI	GU	Piel	HM	GI	GU	Piel	HM	GI	GU	Piel	HM
0	24 (21,8)	89 (80,9)	58 (52,7)	86 (78,2)	22 (23,7)	70 (75,3)	34 (36,6)	74 (79,6)	5 (25)	17 (85)	9 (45)	15 (75)
I	20 (18,2)	13 (11,8)	20 (18,2)	10 (9,1)	25 (26,9)	12 (12,9)	28 (30,1)	10 (10,8)	4 (20)	1 (5)	5 (25)	2 (10)

Continúa en la pág. 70…

…continuación de Cuadro 4.

	RT-QT Adyuvante (n = 110)				RT-QT Neoadyuvante (n=93)				RT-QT No operados (n=20)			
	n (%)				n (%)				n (%)			
Agudas	GI	GU	Piel	HM	GI	GU	Piel	HM	GI	GU	Piel	HM
Grado												
II	53 (48,2)	4 (3,6)	v (24,5)	9 (8,2)	35 (37,6)	7 (7,5)	25 (26,9)	5 (5,4)	8 (40)	0 (20)	4 (5)	1
III	10 (9,1)	1 (0,9)	3 (2,7)	2 (1,8)	7 (7,5)	1 (1,1)	3 (3,2)	0	1 (5)	0	0	0
IV	1 (0,9)	0	0	0	1 (1,1)	0	0	1 (1,1)	0	0	0	0
NE	2 (1,8)	3 (2,7)	2 (1,8)	3 (2,7)	3 (3,2)	3 (3,2)	3 (3,2)	3 (3,2)	2 (10)	2 (10)	2 (10)	2 (10)
Crónicas												
Grado												
0	25 (22,7)	46 (41,8)	42 (38,2)	-	32 (34,4)	46 (49,5)	40 (43,0)	-	7 (35)	8 (40)	7 (35)	-
I	5 (4,5)	0	6 (5,5)	-	9 (9,7)	6 (6,5)	13 (14,0)	-	1 (5)	0	0	-
II	9 (8,2)	0	0	-	6 (6,5)	2 (2,2)	0	-	0	0	1 (5)	-
III	2 (1,8)	2 (1,8)	0	-	1 (1,1)	0	0	-	0	0	0	-
IV	2 (1,8)	0	0	-	1 (1,1)	0	0	-	0	0	0	-
NE	67 (60,9)	62 (56,4)	62 (56,4)	-	44 (47,3)	39 (41,9)	40 (43,0)	-	12 (60)	12 (60)	12 (60)	-

DISCUSIÓN

La terapéutica del cáncer de recto está en evolución continua. No obstante, los adelantos en el área de diagnóstico de la enfermedad y en la aplicación de las modalidades de tratamiento: la cirugía arma fundamental, y de la RT y el tratamiento sistémico, aún no existe un

tratamiento óptimo para esta afección.

En el presente trabajo se analizan los resultados retrospectivos en dos series de pacientes tratados con RT-QT neoadyuvante (93 pacientes) o RT-QT adyuvante (110 pacientes). Estos pacientes fueron referidos a nuestros centros de RT por diversos cirujanos y oncólogos médicos sin seguir un protocolo pre-establecido, por tanto la localización anatómica de la lesión rectal, y el estadio de la enfermedad no son del todo comparables. El tratamiento radiante en ambos grupos fue bastante similar, sin embargo, en la QT se utilizaron diversos esquemas de acuerdo al criterio de los oncólogos médicos.

Las bases del tratamiento adyuvante RT-QT se establecen con los estudios cooperativos realizados en los años 1980 y 1990. En el estudio del GTSG [10,19] pacientes con lesiones Dukes B y C fueron asignados aleatoriamente en 4 grupos cirugía sola, RT posoperatoria (4 000-4 800 cGy), QT posoperatoria (5FU+ MeCCNU), o combinación de RT-QT; solo en el grupo QT-RT hubo una diferencia significativa en la SLE y la SG en comparación con la cirugía, además en los dos grupos tratados con RT, se observó una disminución significativa en las RL, como sitio inicial de reactivación de la enfermedad. En el estudio Mayo/NCCTG [11] se incluyeron 204 pacientes con tumores con invasión profunda de la pared rectal o metástasis ganglionares, dividiéndolos en 3 grupos: cirugía sola, cirugía + RT (4 500-5 040cGy), o QT-RT, un ciclo de MeCCNU+5FU seguido de RT (4 500- 5 040 cGy) +5FU seguida de otro ciclo de MeCCNU+5FU; observándose mejoría en la SG y SLE y reducción significativa en la incidencia de RL y metástasis a distancia en los pacientes sometidos a QT-RT adyuvante. Posteriormente en dos estudios aleatorios con QT-RT adyuvante, se encontró que el MetilCCNU no produjo un efecto aditivo, cuando se combina con RT+5FU [20,21].

En el estudio de Noruega, en 136 pacientes con cáncer del recto (Dukes B y C) divididos aleatoriamente en 2 grupos: cirugía sola o RT posoperatoria (4 600 cGy) y 5FU en bolus administrado antes de las 6 fracciones de RT, se observó una reducción significativa en las RL, y mejoría en la sobrevida libre de recaída y en la SG [22].

El estudio del NSABP R01, incluyó 555 pacientes con cáncer del recto Dukes B o C resecado, los cuales se dividieron aleatoriamente en 3 grupos: observación, QT adyuvante sola (MetilCCNU, Vincristina y 5FU-MOF) y RT posoperatoria sola (4 600-4 700cGy). Se observó una mejoría en la SLE en el grupo tratado con QT comparado con cirugía sola o RT posoperatoria, y solo una mejoría marginal en la SG; no se observó reducción en las metástasis a distancia ni en las recidivas locales. En los pacientes tratados con RT se encontró una reducción en las RL, pero no hubo mejoría en la sobrevida comparada con cirugía sola [12].

En base en gran parte a estos ensayos clínicos, la conferencia de consenso del NIH en 1990, recomendó el uso de la QT y RT (4 500-5 500cGy) posoperatoria como tratamiento estándar, después de la resección quirúrgica en cáncer del recto estadios II y III. No se especificó el régimen de QT óptimo [13].

En las normas actuales del NCCN, se recomienda el tratamiento combinado de cirugía, RT a la pelvis y QT con regímenes a base de fluoropirimidinas, en el tratamiento de la mayoría de los pacientes con cáncer de recto estadio II y III [23]. La capecitabina es equivalente al 5FU en el tratamiento combinado QT-RT perioperatorio [24]. En cuanto al uso de otras drogas como el oxalipaltino, en conjunto con 5FU+RT o capecitabina+RT, el NCCN no recomienda actualmente su empleo en el tratamiento combinado RT-QT, debido al incremento en la toxicidad sin mejoría significativa en los resultados de sobrevida o recurrencias locales. Además del tratamiento

combinado RT-QT, se recomienda la QT adyuvante en pacientes con cáncer del recto estadio II y III, con esquemas que contengan oxaliplatino, 5FU-leucovorina–oxaliplatino (FOLFOX) o capecitabina+oxaliplatino (CAPOX); otras opciones podrían incluir 5FU-leucovorina o capecitabina. La duración del tratamiento adyuvante (QT+RT seguido de QT adyuvante) no debe ser superior a 6 meses [23].

En cuanto a las técnicas de tratamiento radiante se recomienda el empleo de RT conformada con planificación 3D (RTC3D) con 3 a 4 campos con dosis de 4 500- 5 000cGy, en 25-28 fracciones a la pelvis. La radioterapia con intensidad modulada (RTIM) no se recomienda de rutina, sólo en caso de ensayos clínicos o en casos de re-irradiación y en ciertas localizaciones anatómicas [23,24].

El estudio del Intergrupo (GI INT 0144) [25] en el cual 1 917 pacientes con ADC del recto T3-4, N0, M0 o T1-4 N1-2,M0 después de resección quirúrgica fueron divididos aleatoriamente en 3 grupos: 1. 5FU en bolus por 2 ciclos de 5 días cada 28 días antes y después de la RT+5FU en infusión continua prolongada (ICP), 2. Grupo de ICP solamente, 5FU en ICP 42 días antes y 56 días después de la RT+5FU en ICP, 3) Grupo con 5FU en bolus+Leucovorina (LV) en 2 ciclos de 5 días antes y después de RT+5FU en bolus+LV (se administró levamisole en cada ciclo antes y después de RT). La toxicidad hematológica grado III-IV fue 49 % a 55 % en los grupos con 5 FU en bolus vs. 4 % en el grupo de 5FU en ICP, no encontrándose diferencias en la SG o SLE entre los 3 grupos a los 3 años. Las recidivas locales como primer sitio de recaída fueron 8 % en el grupo 1, 4,6 % en el grupo 2 y 7 % en el grupo 3.

El cambio hacia los esquemas de tratamiento neoadyuvante fue influenciado por el estudio fundamental realizado en Alemania [14], en el cual se incluyeron 823 pacientes T3-T4N+, los cuales fueron divididos aleatoriamente para recibir RT preoperatoria (5 040cGy con fracciones de 180 cGy/día) + 5FU en infusión continua (IC) seguida de cirugía con resección total del mesorecto (RTM) en 421 pacientes, vs., cirugía (RTM) seguida de RT posoperatoria (5 040 cGy con fracciones de 180 cGy/día + dosis adicional de 5 040 cGy) + 5FU (IC), en 402 pacientes. Aunque no se observó diferencia significativa en la SG a los 5 años, 76 % con RT+QT preoperatoria vs. 74 % con RT+QT posoperatoria, se encontró una diferencia significativa en las RL a los 5 años 6 % con tratamiento neoadyuvante vs. 13 % con tratamiento adyuvante (P=0,006). La toxicidad aguda fue mayor con RT+QT posoperatoria 40 % vs. 27 %, así como también la toxicidad crónica 14 % vs. 24 %. Además se logró preservación del esfínter en un mayor número de casos con tratamiento neoadyuvante, 39 % vs. 19 %. En una publicación más reciente se actualizaron los datos de este importante estudio; 799 pacientes elegibles, 404 en el grupo preoperatorio y 395 en el grupo posoperatorio. No se observó diferencia en la sobrevida a los 10 años 59,6 % en los pacientes tratados con RT+QT preoperatoria vs. 59,9 % con RT+QT posoperatoria. Se mantuvo la diferencia en las RL 7,1 % y 10,1 % en los grupos preoperatorio y posoperatorio, respectivamente (P=0,048), no habiendo diferencia en la incidencia de metástasis a distancia y en la sobrevida libre de enfermedad. Los autores plantean implementar tratamientos sistémicos más efectivos para mejorar los resultados de SG y reducir las metástasis a distancia [26].

El estudio de la NSABP R-03 comparó la RT-QT adyuvante vs., la RT-QT neoadyuvante en pacientes cT3-T4 N+. La QT consistió en 5FU y LV, y en la RT se administró una dosis de 4 500 cGy a la pelvis con reducción hasta 5 040 cGy. De un total de 254 pacientes, 123 fueron tratados con RT-QT preoperatoria y 131 con RT-QT posoperatoria. La SLE a los 5 años para el grupo de RT-QT preoperatoria fue de 64,7 % vs. 53,4 % del grupo de RT-QT posoperatoria (P=0,011) y la SG a los 5 años fue de 74,5 % en

el grupo de RT-QT preoperatoria fue de 74,5 % vs. 65,6 % en el grupo de RT-QT posoperatoria (P=0,065). En el grupo de pacientes de RT-QT preoperatoria se alcanzó 15 % de respuestas patológicas completas y ninguno de ellos presentó recurrencias [27].

En un estudio coreano de 240 pacientes con cáncer de recto, T3 potencialmente resecable, cT4 o N+, se asignaron aleatoriamente en dos grupos: RT-QT preoperatoria y RT-QT posoperatoria. La RT-QT consistió en 5 000 cGy en 25 fracciones en concurrencia con capecitabina y RTM. Las características clínicas fueron similares en ambos grupos, excepto que en el grupo de QT-RT preoperatoria había mayor número de pacientes con lesiones de localización baja (<5 cm desde el margen anal) 60 % vs. 46 % en el grupo RT-QT posoperatoria (P=0,041). Las tasas de RL, SLE y SG a los 3 y 5 años fueron similares en ambos grupos, al igual que las toxicidades agudas y crónicas. Sin embargo, en pacientes con tumores de localización muy baja del grupo de RT-QT preoperatoria se obtuvo mayor tasa de preservación del esfínter comparado con el grupo de RT-QT posoperatoria (68 % vs. 42 %, P= 0,008) [28].

Los resultados obtenidos en el presente trabajo revelan una SG a los 5 años en el grupo de RT-QT posoperatoria de 69,03 % vs. 81,24 % en el grupo de RT-QT preoperatoria, este resultado no fue estadísticamente significativo (P=0,37). La SLE a los 5 años fue de 80 % para el grupo de RT-QT preoperatorio vs. 56 % en los pacientes del grupo de RT-QT posoperatorio, esta diferencia si fue estadísticamente significativa (P=0,000392).

La mayoría de los pacientes pertenecientes al grupo de RT-QT preoperatoria presentaban lesiones rectales de localización baja, 56 (60 %) y 35 (37,7 %) tumores de recto alto o medio. La cirugía más comúnmente realizada fue la RA (58,1 %) y en un paciente se practicó RTA. En esta cohorte, en 55 pacientes (59,2 %) se pudo preservar el esfínter. Con respecto a las respuestas patológicas completas estas fueron reportadas en 12 pacientes (12,9 %). En relación al grupo de RT-QT posoperatoria fueron más frecuentes las lesiones del recto alto o medio, 69 pacientes (62,8 %) y de ellos 95 (86,4 %) acudieron a nuestros centros después de una RA o una RTA. Estos dos grupos no eran comparables en cuanto a la localización anatómica del tumor para poder evaluar la tasa de preservación del esfínter.

En relación a la toxicidad aguda en pacientes que reciben RT-QT adyuvante, en un análisis de 386 pacientes, 13 pacientes (4 %) desarrollaron enteritis aguda con síntomas como diarrea (68 %), con náuseas, vómitos y dolor abdominal en menor proporción. La enteritis crónica se diagnosticó en 18 pacientes (6 %) uno de ellos tuvo una lesión intestinal aguda. Se encontró proctitis crónica en 38 pacientes (12 %). La incidencia de las complicaciones intestinales se relacionó con la dosis, no observándose complicaciones con dosis media de 5 045 cGy, mientras que los pacientes que presentaron complicaciones recibieron una dosis promedio de 5 400 cGy [29]. Kollmorgen y col., [30] en una serie de 100 pacientes tratados con RA encontraron que aquellos sometidos a QT-RT adyuvante al ser comparados con aquellos sometidos a cirugía solamente presentaron mayor frecuencia de evacuaciones en general, evacuaciones nocturnas, incontinencia fecal, urgencia para la evacuación y uso de pañales. En el estudio del Intergrupo (GI INT 0144) [25] aunque la toxicidad hematológica fue menor en los pacientes tratados con 5FU en ICP, se encontró que la toxicidad aguda intestinal con diarreas severas fue del 21 % en pacientes tratados con RT a la pelvis más 5FU en ICP vs. 13 % con 5FU en bolus y más frecuentes en pacientes tratados con RAP [31].

La RT-QT neoadyuvante, por lo general, no aumenta las complicaciones perioperatorias [14]. Sin embargo, se conoce bien que la incontinencia fecal ocurre mayormente en pacientes que reciben RT-QT preoperatoria y luego RTM, sin embargo,

no hubo efectos adversos en la función eréctil o urinaria [32]. La disfunción sexual también es mayor en pacientes irradiados sin embargo, este efecto secundario se relaciona directamente con el tipo de cirugía, siendo más frecuente en aquellos pacientes sometidos a RAP [33]. Otra de las complicaciones crónicas son las fracturas del sacro las cuales se presentaron en mayor proporción en el sexo femenino, en mujeres mayores de 60 años y en aquellos que padecían de osteoporosis [34].

Al comparar las complicaciones de la RT-QT preoperatoria vs., la RT-QT posoperatoria, Sauer y col., destacan que la toxicidad gastrointestinal grado III-IV fueron similares en ambos grupos, y la tasa de morbilidad posoperatoria no fue mayor en los pacientes sometidos a terapia neoadyuvante. Sin embargo, un pequeño pero significante grupo de pacientes de RT-QT neoadyuvante presentó menos estenosis en la anastomosis comparado con aquellos que recibieron RT-QT posoperatoria (2,7 % vs. 8,5 %) [14].

En la presente serie de 223 pacientes, las complicaciones agudas gastrointestinales grado II-III fueron mayores en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento adyuvante que en el neoadyuvante, 57 % vs., 45 % y sólo un paciente de cada grupo presentó toxicidad grado IV, una de ellas presentó fistula recto-vaginal y otro paciente pseudo-obstrucción intestinal. Las complicaciones hematológicas y genitourinarias fueron poco frecuentes. No se presentaron muertes relacionadas al tratamiento. En cuanto a las complicaciones crónicas gastrointestinales, 2 pacientes del grupo adyuvante y en 1 del grupo neoadyuvante presentaron toxicidad grado III, con cuadro de obstrucción intestinal. Asimismo, en 2 pacientes del grupo de tratamiento adyuvante se presentó toxicidad grado IV, uno de ellos desarrolló una fistula recto-uretral con necrosis del recto inferior, este paciente recibió una dosis total de 6 070 cGy, después de RTA, y en el otro caso se presentó una fístula recto-vaginal; y en el grupo neoadyuvante se presentó un caso que desarrolló necrosis intestinal ameritando colostomía. Dada la naturaleza del presente estudio retrospectivo, es probable que exista un sub-registro en la incidencia de complicaciones, sobre todo en las crónicas, porque no se pudo hacer un estudio detallado de la toxicidad.

En nuestro país en el año 2009, Raúl Vera y col., realizaron un estudio retrospectivo de 50 pacientes con carcinoma de recto, de ellos 33 recibieron tratamiento posoperatorio y 17 preoperatorio. El 64 % recibió radioterapia a la pelvis, a dosis de 4 500 - 5 540 cGy con fracciones de 180/día durante 5-6 semanas concurrente con 5FU en ICP y 36 % también recibió 5FU en bolus con bajas dosis de leucovorina. La mayoría de los pacientes eran estadio III. Las toxicidades grado III-IV más frecuentes en el grupo tratado con 5FU en IC concurrente con RT fueron diarrea y enteritis; en los tratados con 5FU en bolus y leucovorina concurrente con RT fueron diarrea, radiodermatitis y neutropenia. No hubo muertes asociadas al tratamiento. Al 60 % se les realizó RA. El porcentaje de recaídas locales fue 12 % y a distancia 24 %. Para el momento del análisis el 42 % de los pacientes se encontraban vivos sin enfermedad y la principal causa de falla del tratamiento fue la recaída a distancia [35].

Por otra parte, también se ha presentado la experiencia de otras instituciones con el uso de la RT-QT preoperatoria en cáncer de recto en nuestro país, habiéndose reportado respuestas patológicas completas del orden de 50 % después de tratamiento neoadyuvante [36].

En la actualidad el tratamiento estándar de pacientes con diagnóstico de carcinoma de recto localmente avanzado, consiste en RT-QT preoperatoria seguida de RTM y QT posoperatoria. Este enfoque, por lo general, aporta beneficios en cuanto a las tasas de control local, sin repercusión alguna en la SG y la sobrevida libre de enfermedad a distancia.

En este sentido y con objeto de mejorar las posibilidades de curación de la enfermedad, se han intensificado los esquemas de QT preoperatoria previo al tratamiento concurrente RT- QT, lo que se ha denominado terapia neoadyuvante total (TNT) [37].

Un estudio español [38] incluyó 108 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado divididos aleatoriamente en dos grupos: A. QT+RT preoperatoria (CAPOX+RT) seguida de cirugía y cuatro ciclos de CAPOX adyuvante y B. TNT iniciando con CAPOX (capecitabina, oxaliplatino) de inducción luego QT con CAPOX en concurrencia con RT seguido de cirugía, no observándose diferencias entre ambos grupos en cuanto a SG, Sobrevida libre de recaídas, respuestas patológicas completas y márgenes de resección negativos; pero con mayor toxicidad 3 y 4 en el grupo de QT posoperatoria que en el de QT de inducción. Recientemente en el año 2015 [39] con un seguimiento de 69,5 meses estos resultados se han mantenido, en cuanto a la toxicidad grado 3-4, 54 % con QT posoperatoria vs.19 % con QT de inducción (P= 0,0004).

La experiencia del Hospital *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* [40] reunió 61 pacientes tratados con QT de inducción con 7 ciclos de FOLFOX: ácido folínico, fluorouracilo y oxaliplatino). En 4 se observó excelente respuesta a la QT y fueron directamente a cirugía (RTM), los 57 restantes recibieron QT-RT (dosis: 5 000 cGy), sólo 12 no fueron sometidos a cirugía por distintas causas. Del total de 61 pacientes, 22 (36 %) alcanzaron respuestas completas, 13 patológicas y 9 clínicas. De los 49 pacientes sometidos a cirugía todos fueron R0 (100 %), 23 (47 %) alcanzaron reducción del tumor >90 % y 13 (27 %) respuestas patológicas completas. En una publicación más reciente de esta misma institución se reportan 628 pacientes, divididos en dos grupos: 320 con QT+RT preoperatoria y posteriormente QT adyuvante y otro con 308 sometidos a, QT de inducción con FOLFOX o CAPOX seguida de QT+RT preoperatoria. La tasa de respuestas completas (RC) que incluyeron RC patológica y RC clínica a los 6 meses del tratamiento, fue del 21 % en el grupo QT adyuvante y de 36 % en TNT. La mediana de seguimiento fue de 40 meses en el grupo de QT adyuvante y de 23 meses en TNT. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la SLE a distancia entre los dos grupos. Los autores concluyen que la TNT, facilita la administración del tratamiento sistémico planificado, y dada su alta tasa de RC puede ser de utilidad como parte de una estrategia de tratamiento no quirúrgico dirigida a la preservación de órganos [37].

En vista de la morbilidad de la cirugía radical (RAP) en los pacientes con carcinoma de recto bajo se está desarrollando una nueva estrategia terapéutica para omitir el tratamiento quirúrgico en casos que presentan respuestas completas al tratamiento combinado de QT y RT. En este sentido los primeros trabajos fueron realizados en Brasil [41], Habr-Gama y col., reportaron su experiencia más reciente en 183 pacientes tratados con QT a base de 5FU y RT 5 040-5 400 cGy. De estos, 90 (49 %) desarrollaron respuesta clínica completa, y fueron sometidos a un protocolo de vigilancia activa, difiriendo la cirugía, observando recurrencias locales en 28 (31 %) y recidivas a distancia en 13 pacientes (14 %), con un tiempo de seguimiento medio de 60 meses. En 26 pacientes (93 %) se practicó cirugía de rescate con una sobrevida libre de recaída local a los 5 años de 69 % para todos los pacientes con recaídas locales y 94 % en aquellos sometidos a cirugía de rescate. La sobrevida cáncer específica a los 5 años fue de 91 % y la sobrevida libre de enfermedad 68 % para todos los pacientes con respuestas clínicas completas no tratados con cirugía inmediata [42].

Posteriormente se han realizado en EE.UU y en Europa, protocolos similares de vigilancia activa en otras instituciones que confirman la utilidad de esta estrategia terapéutica para

preservación del órgano [43,44]. Igualmente en nuestro país, Gil A y col., reportaron la primera experiencia venezolana en manejo no quirúrgico del cáncer de recto con repuesta clínica completa posterior a terapia neoadyuvante, en 11 pacientes con una mediana de seguimiento de 52 meses no se registró ninguna recaída locorregional ni a distancia, la supervivencia por causa específica fue de 100 % [45].

Igualmente en un meta-análisis reciente, se concluyó que no había diferencia en la SG y la SLE a los 5 años en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado tratados con o sin manejo quirúrgico inicial después de respuesta clínica completa posterior a la RT-QT [45].

En la presente serie se analizaron 20 pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante y no fueron sometidos a cirugía, por diversas causas, comorbilidades, edad avanzada o algunos de ellos rehusaron el tratamiento quirúrgico. La SG fue 50 % a los 5 años, resultados inferiores a la sobrevida de los cohortes de tratamiento adyuvante (69,03 %) y neoadyuvante (81,2 %). Este grupo no puede ser comparado con los pacientes en los cuales se demuestra remisión completa después de tratamiento con RT-QT y son susceptibles a vigilancia activa.

REFERENCIAS

1. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. Gut. 2017;66(4):683-691.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2018. Ca Cancer J Clin. 2018;68:7-30.
3. Capote L. Resumen de las estadísticas de cáncer en el año 2012. Disponible en: URL: http://www.oncologia.org.ve/site/userfiles/svo/Estad%C3%ADsticas%20de%20c% C3%A1ncer%20en%20el%202012.pdf.
4. Libutti SK, Willett CG, Saltz LB, Levine RA. Cancer of the rectum. En: Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editores. Cancer Principles and practice of oncology. 10ª edición. Filadelfia: Wolters Kluwer Health; 2015.
5. Dwight RW, Higgins GA, Roswit B, LeVeen HH, Keehn RJ. Preoperative radiation and surgery for cancer of the sigmoid colon and rectum. Am J Surg. 1972;123:93-103.
6. Kligerman MM, Urdaneta N, Knowlton A, Vidone R, Hartman PV, Vera R. Preoperative irradiation of recto sigmoid carcinoma including its regional lymph nodes. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1972;114(3):498-503.
7. Stearns MW Jr, Deddish MR, Quan SHQ, Leaming RH. Preoperative roentgen therapy for cancer of the rectum and recto-sigmoid. Surg Gynecol Obstet. 1974;138:584-586.
8. Mohiuddin M, Marks G, Kramer S, Pajak. Adjuvant radiation therapy for rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1984;10:977-980.
9. Tepper JE, Cohen AM, Wood WC, Orlow EL, Hedberg SE. Postoperative radiation therapy of rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1987;13:5-10.
10. Gastrointestinal Tumor Study Group. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. N Engl J Med. 1985;312:1465-1472.
11. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, Wieand HS, Collins RT, Beart RW, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. N Engl J Med. 1991;324:709-715.
12. Fisher B, Wolmark N, Rockette H, Redmond C, Deutsch M, Wickerham DL, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: Results from NSABP protocol R-01. J Natl Cancer Inst. 1988;80:21-29.
13. [No author´s listed]. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA. 1990;264:1444-1450.
14. Sauer R, Becker H, Hohenberger W Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative vs. postoperative chemo radiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med. 2004;351:1731-1740.
15. Cercek A, Roxburgh CSD, Strombom P, Smith JJ, Temple LKF, Nash GM, et al. Adoption of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. JAMA Oncol. 2018;4(6):e180071.
16. Matthews DE, Farewel VT. Using and understanding medical statistics. 4ª edición. Londres: Karger AG; 2007.
17. Amin, MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Kay M, et al. Editores. AJCC Cancer Staging

Manual. 8ª edición. Washington: Springer; 2017.

18. Rockwell S, Collingridge DR. Principios de Radiobiología. En: Urdaneta N, Vera A, Peschel RW, Wilson LD, editores. Radioterapia oncológica enfoque multidisciplinario. Caracas: Disinlimed; 2009.

19. Douglass HO Jr, Moertel CG, Mayer RJ, Thomas PR, Lindblad AS, Mittleman A, et al. Survival after postoperative combination treatment of rectal cancer. N Engl J Med. 1986;315(20):1294-1295.

20. [No author´s listed]. Radiation therapy and fluorouracil with or without semustine for the treatment of patients with surgical adjuvant adenocarcinoma of the rectum. Gastrointestinal Tumor Study Group. J Clin Oncol. 1992;10:549-557.

21. O'Connell M, Wieand H, Krook J, Martenson, J, Macdonald J, Rich T, et al. Lack of value for methyl CCNU (MeCCNU) as a component of effective rectal cancer surgical adjuvant therapy. Interim analysis of intergroup protocol 86-47-51. Prog Proc Am Soc Clin Oncol. 1991;abst134.

22. Tveit KM, Guldvog I, Hagen S, Trondsen E, Harbitz T, Nygaard K, et al. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group. Br J Surg. 1997;84(8):1130-1135.

23. NCCN Clinical practical guidelines in oncology. (NCCN Guidelines). Disponible en: URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf.

24. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, Matzdorff A, Laechelt S, Hartmann JT, Müller L, et al. Chemo radiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: A randomized, multicenter, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012;13(6):579-588.

25. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson S, Robertson JM, Estes NC, Maher T, et al. Phase III trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. J Clin Oncol. 2006;24(22):3542-3547.

26. Sauer R, Torsten L, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, et al. Preoperative versus postoperative chemo radiotherapy for locally advanced rectal cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. J Clin Oncol. 2012;30:1926-1933.

27. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R- 03. J Clin Oncol. 2009;27:5124-5130.

28. Park JH, Yoon SM, Yu CS, Kim JH, Kim TW, Kim JC. Randomized phase 3 trial comparing preoperative and postoperative chemo radiotherapy with capecitabine for locally advanced rectal cancer. Cancer. 2011;117:3703-3712.

29. Miller AR, Martenson JA, Nelson H, Schleck CD, Ilstrup DM, Gunderson LL, et al. The incidence and clinical consequences of treatment-related bowel injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;43:817-825.

30. Kollmorgen CF, Meagher AP, Wolff BG, Pemberton JH, Martenson JA, Illstrup DM. The long-term effect of adjuvant postoperative chemo radiotherapy for rectal carcinoma on bowel function. Ann Surg. 1994;220:676-682.

31. Miller RC, Sargent DJ, Martenson JA, Macdonald JS, Haller D, Mayer RJ, et al. Acute diarrhea during adjuvant therapy for rectal cancer: A detailed analysis from a randomized intergroup trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;54:409-413.

32. Loos M, Quentmeier P, Schuster T, Nitsche U, Gertler R, Keerl A, et al. Effect of preoperative radio (chemo) therapy on long-term functional outcome in rectal cancer patients: A systematic review and meta-analysis. Ann Surg Oncol. 2013;20:1816-1828.

33. Hendren SK, O'Connor BI, Liu M, Asano T, Cohen Z, Swallow CJ, et al. Prevalence of male and female sexual dysfunction is high following surgery for rectal cancer. Ann Surg. 2005;242(2):212-223.

34. Kim HJ, Boland PJ, Meredith DS, Lis E, Zhang Z, Shi W, et al. Fractures of the sacrum after chemo radiation for rectal carcinoma: Incidence, risk factors, and radiographic evaluation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84:694-699.

35. Vera GR, Sucre C, Arbona RE, Vivas L, Salazar H, Rosales T, et al. Tratamiento con radioterapia y quimioterapia en pacientes con carcinoma de recto 10 años de evaluación. Rev Venez Oncol. 2009;21(3):138-145.

36. Figueroa M, Briceño J, Puerta D, Del Valle W, Hurtado M, Sánchez N, et al. Radioterapia y quimioterapia preoperatoria en cáncer de recto. 2015. Rev Venez Oncol. 2015;27(1):11-21.

37. Fernández-Marto C, Pericay C, Aparicio J, Salud A, Safont M, Massuti B, et al. Phase II, randomized study of concomitant chemo radiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin

(Capox) compared with induction Capox followed by concomitant chemo radiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging defined, locally advanced rectal cancer: Grupo Cancer de Recto 3 Study. J Clin Oncol. 2010;28:859-865.

38. Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, Maurel J, Aparicio J, Montagut C, et al. Chemo radiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemo radiation and surgery: Long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial†. Ann Oncol. 2015;26(8):1722-1728.

39. Cercek A, Goodman KA, Hajj C, Weisberger E, Segal NH, Reidy-Lagunes DL, et al. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2014;12(4):513-519.

40. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, et al. Operative versus no operative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemo radiation therapy: Long- term results. Ann Surg. 2004;240(4):711-717.

41. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, Proscurshim I, Sabbagh C, Lynn PB, et al. Local recurrence after complete clinical response and watch and wait in rectal cancer after neoadjuvant chemo radiation: Impact of salvage therapy on local disease control. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2014;88:822-828.

42. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemo radiation for rectal cancer. J Clin Oncol. 2011;29(35):4633-4640.

43. Smith J, Ruby JA, Goodman KA, Saltz LB, Guillem JG, Weiser MR, et al. Non operative management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy. Ann Surg. 2012;256(6):965-972.

44. Gil A, Delgado R, Russo L. Primera experiencia venezolana en manejo no quirúrgico del cáncer de recto con respuesta clínica completa posterior a terapia neoadyuvante. Rev Venez Oncol. 2017;29(1):65-75.

45, Fiorica F, Trovò M, Anania G, Marcello D, Di Benedetto F, Marzola M, et al. Is it possible a conservative approach after radio chemotherapy in locally advanced rectal cancer (LARC)? A systematic review of the literature and meta-analysis. J Gastrointest Canc. 2017;doi: 10.1007/s12029-017-0041-8.

Rev Venez Oncol 2019;31(1):79-80

TENDENCIA DE LA FRECUENCIA DE CÁNCER DE MAMA DETECTADO POR TAMIZAJE EN SEGURO SOCIAL ESSALUD

ANTONI NELSON OSORIO MENDOZA, CLAUDIA FLOR QUIROZ GARCÍA, VÍCTOR HUGO TORRES ANAYA, RISOF ROLLAND SOLIS-CONDOR, CRISTIAN DÍAZ-VÉLEZ

FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD DE SAN MARTÍN DE PORRES, GERENCIA REGIONAL DE SALUD, OFICINA DE INTELIGENCIA E INFORMACIÓN SANITARIA, GERENCIA CENTRAL DE PRESTACIONES DE SALUD, ESSALUD OFICINA DE INTELIGENCIA SANITARIA, HOSPITAL NACIONAL ALMANZOR AGUINAGA ASENJO. CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA Y MEDICINA BASADA EN EVIDENCIAS, UNIVERSIDAD DE SAN MARTÍN DE PORRES, CHICLAYO, PERÚ

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su lucha contra el cáncer de mama, aconseja como métodos de prevención, el diagnóstico precoz y los métodos de cribado o tamizaje, y como técnicas de tamizaje a la autoexploración de mama, examen clínico de mama y la mamografía [(1)].

El Seguro Social de Salud del Perú, estipula como método de tamizaje la mamografía cada dos años a mujeres sin síntomas de 50 a 74 años y el auto examen de mama a mujeres mayores de 25 años.

El Colegio Americano de Gineco-Obstetricia (ACOG) concluye que la mamografía cumple un papel importante en la detección temprana del cáncer de mama y en la reducción de la mortalidad causada por esta enfermedad, que puede llegar a 15 % en mujeres entre 39 a 49 años.

El tamizaje permite encontrar cáncer en personas no sintomáticas y en estadios tempranos de la enfermedad. La mamografía es el estudio más común de tamizaje de cáncer de mama, permitiendo encontrar tumoraciones que son tan pequeños para poder ser detectadas en el autoexamen de mama [(2)].

En estudios realizados en el Seguro Social sobre la carga de enfermedad del cáncer de mama, nos muestra que entre el 2010 y el 2013 el componente años perdidos por discapacidad aumento pasando de 42 % a 57 % y en el 2013 llegó a 74 % [(3)], y a esto se suma una tendencia de aumento de las tasas de incidencia y prevalencia, podemos mencionar que aún nos falta fortalecer la prevención primaria para evitar casos nuevos o identificación temprana para lograr su remisión total y con ellos disminuir el total de la carga de la enfermedad.

Por tal motivo, creemos de vital importancia este estudio, en el que buscamos determinar la frecuencia de cáncer de mama detectado por tamizaje en seguro social de salud Essalud.

Se realizó un análisis de la base de datos del Registro Hospitalario de Cáncer de EsSalud que cuenta con 9 unidades registrales, donde se identificó a casos de cáncer de mama registrados con código CIE-10 C50 con fecha de diagnóstico de 2011 a 2016, seleccionándose a todas las pacientes que fueron diagnosticadas

Recibido: 03/03/2018 Revisado: 15/07/2018
Aceptado para publicación: 25/10/2018

Correspondencia: Dr. Cristian Díaz Vélez. Dirección: Residencial Villas de Bouganville A-4, Reque Chiclayo. E-mail: cristiandiazv@hotmail.com

de cáncer de mama por tamizaje entre 2011 a 2016, revisándose cuál había sido el método de primer diagnóstico.

El análisis muestra cobertura del tamizaje de 7 % a 14,3 % (Figura 1) similares a obtenidas en México donde se encontró un 17 %, pero inferiores a EE.UU que reportan 50 % [4]. Aunque no se tiene información nacional, los resultados obtenidos del Registro Hospitalario de Cáncer de Essalud, sugiere que es necesario implementar acciones que busquen mejorar la cobertura del tamizaje a nivel nacional, entre ellas plantear estrategias basada en evidencia como es la educación que ha demostrado tener impacto en mejorar la participación de la mujer en la detección temprana [5].

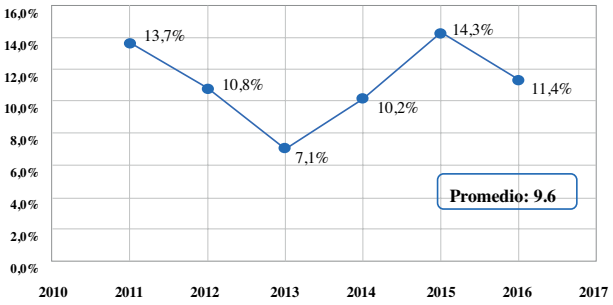


Figura 1. Diagnóstico de cáncer de mama (mujeres), por tamizaje, en hospitales del seguro social Essalud, 2011-2016. Fuente: Registro hospitalario de cáncer Essalud 2011-2016.

REFERENCIAS

1. OMS Cáncer de mama: Prevención y control. (Citado 17 marzo 2018). Disponible en: URL: http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index3.html.
2. Breast Cancer Screening (PDQ®) PubMed Health. (Citado 14 de noviembre 2017). Disponible en: URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0032597/
3. Díaz-Vélez C, Yangua-Jaramillo A. Cambios en la carga de enfermedad del cáncer de mama. Impacto de las intervenciones ¿recuperativas o preventivas? Rev Cuerpo Med. HNAAA. 2015;(6):64-65.
4. Uscanga-Sánchez S, Torres-Mejía G, Ángeles-Llerena A, Domínguez-Malpica R, Lazcano-Ponce E. Indicadores del proceso de tamizaje de cáncer de mama en México: Un estudio de caso. Salud Pública de México. 2014;56(5):528-537.
5. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih Y-CT, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 Guideline update from the American Cancer Society. JAMA. 2015;314(15):1599-1614.

PRINCIPALES EVENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES

1. BGICC 2019 the 11th breast- Gynecological & Inmuno Oncology International Cancer Conference. Del 17 de enero al 18 de enero 2019. Egipto. Mayor información: http://www.bgicc.net/

2. International Symposium on Advanced Ovarian Cancer GEICO and ESMO. 22 de febrero 2019. Valencia, España. Mayor información: https://www.esmo.org/Conferences/Advanced-Ovarian-Cancer-2019

3. 5TH ESO-ESMO LATIN-American Masterclass in Clinical Oncology. Del 03 de abril al 07 de abril 2019. Lima, Perú. Mayor información: www.eso.net

4. 3º Taller Internacional Multidisciplinario de Cáncer de Mama. 1º Simposio de Cáncer Ginecológico. De la práctica a las bases teóricas. Del 07 de abril al 09 de abril 2019 Córdoba, Argentina. Mayor información: https://www.interoncology.com/newpage10

5. ESMO Breast Cancer. Del 02 de mayo al 04 de mayo 2019. Berlín, Alemania. Mayor información: https://www.esmo.org/Conferences/ESMO-Breast-Cancer-2019

6. 65° Congreso Venezolano de Puericultura y Pediatría "Dr. César Isaacura Maiorana". Del 06 de mayo al 09 de mayo 2019. Caracas, Venezuela. Mayor información: http://www.congrexvenezuela.com/evento/65-congreso-venezolano-de-puericultura-y-pediatria-dr-cesar-isaacura-maiorana/

7. I Congreso Internacional Radio-oncología República Dominicana InterOncology. Del 19 al 20 de julio, 2019. Santo Domingo, República Dominicana. Mayor información: https://www.interoncology.com

8. 8ª. Conferencia Interamericana de Oncología. Del 17 de octubre al 18 de octubre 2019. Buenos Aires, Argentina. Mayor información: https://www.slacom.org/calendario_detalle.php?subseccion=actuales&evento=278