



Revista Venezolana de

# Oncoología

Organo Divulgativo Oficial de la  
Sociedad Venezolana de Oncología

Depósito legal: pp 19892DF538

Depósito legal: ppi 201402DC4448

ISSN:0798-0582

ISSN:E 2343-6239

Vol. 33, No. 3

Julio- Septiembre 2021

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



## SUMARIO

### EDITORIAL

Resiliencia. María Teresa Coutinho De Sousa 127

### ARTÍCULOS ORIGINALES

Radioterapia en el carcinoma de endometrio. Experiencia de 10 años. Eneimar D'Anna Galindo, Sara Ott I, Andrés Vera G, Nelson Urdaneta L, Laura Ruan S, Laura Aguirre P, Jesús E Dávila P, Raúl Vera G, Carlos Sucre M. 128

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Drenajes linfáticos para tratamiento del linfedema secundario a cáncer de mama. Fundamentación teórica y mecánica. Elizabeth Patricia Olmos Torres. 143

### CASOS CLÍNICOS

Tumor filodes bilateral a propósito de un caso. Noelia M Cardozo, Leonardo Buhl, Ángel Betancourt, Felipe Saldivia. 155

Liposarcoma mixoide primario de pulmón de bajo grado de malignidad una excepcional neoplasia mesenquimatosa. Juan Carlos Araujo-Cuauro, Milagros Sánchez. 161

### COMUNICACIONES BREVES

Adenocarcinoma cloacogénico primario de vulva. Eduardo Reyna-Villasmil, Manuel Marín-Sostre. 170

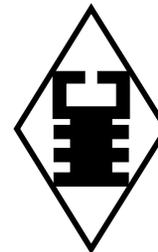
### DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA

Subtipos moleculares del carcinoma de mama en región central de Venezuela. Aldo Reigosa, Eduardo Caleiras, Julio Castro, Liliana Castillo, Felipe Saldivia, Reimer Romero, Yéssica Domínguez, Ángel Fernández. 176

### NOTICIAS

Principales Eventos Nacionales e Internacionales 187

Instrucciones generales para los autores V



## SUMMARY

### EDITORIAL

Resilience. Maria Teresa Coutinho De Sousa 127

### ORIGINAL ARTICLES

Radiation therapy in endometrial carcinoma. 10-year experience. Eneimar D'Anna Galindo, Sara Ott I, Andres Vera G, Nelson Urdaneta L, Laura Ruan S, Laura Aguirre P, Jesus E Davila P, Raul Vera G, Carlos Sucre M. 128

### REVIEW ARTICLES

Lymphatic drains for treatment of lymphedema secondary to breast cancer. Theoretical and mechanical fund mentation. Elizabeth Patricia Olmos Torres. 143

### CLINICAL CASES

Bilateral Phylodes tumor, a purpose of case. Noelia M Cardozo, Leonardo Buhl, Angel Betancourt, Felipe Saldivia. 155

Primary lung myxoid liposarcoma of low degree of malignancy an exceptional mesenchymatous neoplasm. Juan Carlos Araujo-Cuauro, Milagros Sanchez. 161

### BRIEF COMUNICATIONS

Primary cloacogenic adenocarcinoma of vulva. Eduardo Reyna-Villasmil, Manuel Marín-Sostre. 170

### INTEREST IN ONCOLOGY

Molecular subtypes of breast carcinoma in central region of Venezuela. Aldo Reigosa, Eduardo Caleiras, Julio Castro, Liliana Castillo, Felipe Saldivia, Reimer Romero, Yessica Dominguez, Angel Fernandez. 176

### NEWS

Principal National e International Events 187

General instruction for authors. V

# Revista Venezolana de Oncología



VOI. 33

JULIO- SEPTIEMBRE 2021

Nº 3

## EDITORIA:

Dra. Ingrid Nass de Ledo.

## COMITÉ EDITORIAL:

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

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

## EDICIÓN Y PUBLICIDAD:

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

## DISTRIBUCIÓN:

Sociedad Venezolana de Oncología

## DEPÓSITO LEGAL:

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

## ISSN:

0798-0582  
E2343-6239

## ÍNDICES:

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



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

## SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA

### JUNTA DIRECTIVA. 2020 – 2022

#### PRESIDENTE:

Dra. Aisa Manzo Porras

#### VICEPRESIDENTE:

Dra. Doris Barboza Dávila

#### SECRETARIO:

Dr. Juan Carlos Rodríguez Agostini

#### DIRECTORA DE PUBLICACIONES:

Dra. Cristina García Sebastián

#### DIRECTOR DE FINANZAS:

Dr. Augusto Pereira González

#### DIRECTOR DE EDUCACIÓN:

Dr. José Rafael Prince Duno

#### DIRECTOR DE RELACIONES INSTITUCIONALES:

Dr. Alejandro Cordero González

## DIRECCIÓN:

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

## ESTRUCTURA DE LA REVISTA VENEZOLANA DE ONCOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

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

**CARTAS AL EDITOR:** Comunicaciones breves, preguntas y controversias basados en el material publicado recientemente en la revista. Máximo 1 hoja y 5 referencias bibliográficas. Se recomienda que esta haga referencia a un trabajo que tenga un tiempo no mayor a dos números anteriores después de publicado el artículo en cuestión.

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

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

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

---

La Revista Venezolana de Oncología se distribuye en forma gratuita a los miembros de la Sociedad Venezolana de Oncología. Es de acceso abierto. Para mayor información comunicarse con la sede de la Sociedad. Es indispensable que actualice su dirección y se mantenga al día con la Sociedad. Realice sus pagos a través de la cuenta N°: 0134-0015-6101-5304-2578 de Banesco, a nombre de la Sociedad Venezolana de Oncología y envíe su comprobante por fax.

Actualice sus datos a través de la página Web de la Sociedad Venezolana de Oncología ([www.oncologia.org.ve](http://www.oncologia.org.ve)) o envíelos a la Sede de la Sociedad a través del correo electrónico: (E-mail: [svotrabajoslibres@gmail.com](mailto:svotrabajoslibres@gmail.com))

## INSTRUCCIONES GENERALES PARA LOS AUTORES

La REVISTA VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA, es el órgano oficial de divulgación científica de la Sociedad Venezolana de Oncología (S.V.O.), cuyo objetivo fundamental es la publicación de los trabajos presentados en los congresos nacionales de oncología patrocinados por la Sociedad, o por sociedades científicas afines, ya sean trabajos originales, trabajos de revisión, presentación de casos clínicos, descripción de técnicas o cartas al editor. Asimismo, también publica temas y revisiones de oncología básica o clínica que contribuyan, en forma significativa, en el desarrollo de la oncología.

### NORMAS GENERALES DE PUBLICACIÓN

Se aceptarán artículos inéditos relacionados con cualquier aspecto de la oncología y ciencias afines.

Los manuscritos deben ser enviados a la sede de la Sociedad Venezolana de Oncología, enviando el original y una copia. Asimismo, debe enviar copia del trabajo en CD, identificando, en forma clara, el nombre del archivo (utilizar solamente formato Word 2003 o superior). Los artículos pasarán a ser propiedad intelectual de la Revista, una vez sean publicados.

Debe dirigir una carta solicitando la publicación de dicho manuscrito, la cual debe incluir: aceptación de todas las normas de publicación de la revista. Una declaración de relaciones financieras u otras que pudieran producir un conflicto de intereses. Una declaración que refleje que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores. El nombre, la dirección, el teléfono, fax y la dirección electrónica (E-mail) del autor responsable de comunicarse con los demás autores para las revisiones del trabajo antes de su publicación y llenar la hoja de cesión de derechos de autor que está en nuestra página Web. Se les solicita a los autores sus identificadores (ID) de Redalyc y/o de ORCID. (Research Gate, Google Scholar).

La Revista Venezolana de Oncología se guía por los Requisitos Uniformes para Manuscritos enviados a Revistas Biomédicas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. [Rev Venez Oncol. 2001;13:(2)][[www.icmje.org](http://www.icmje.org) - [www.oncologia.org.ve](http://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, especialidad y el nombre de la institución donde se realizó el trabajo y los datos completos de los co-autores. Asimismo, deberá entre los autores tener un especialista en la rama de oncología a la que el manuscrito se refiera.

**Resumen:** La segunda página debe contener un resumen estructurado, no mayor de 240 palabras; y el cual, debe contener el propósito de la investigación, procedimientos básicos, hallazgos principales y conclusiones principales. El resumen debe ser realizado en español e inglés.

**Palabras clave:** Debajo del resumen se debe incluir de 3 a 10 palabras clave para ayudar a su indexación. (En español e inglés). Usar los términos de la lista de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) de BIREME (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), si no hay un término adecuado en esa lista, usar un término común.

**Introducción:** Establecer el propósito del artículo y resumir la justificación del estudio u observación.

**Método:** Describir claramente como se seleccionaron

los sujetos de investigación, sus características, el cómo y por qué se realizó el estudio en una manera particular. Como se colectaron los datos. Identificar los métodos, aparatos y procedimientos. Identificar y describir brevemente los métodos estadísticos.

**Resultados:** Presentarlos en una secuencia lógica en el texto, cuadros e ilustraciones.

**Discusión:** Enfatizar los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones subsiguientes; implicaciones de sus hallazgos y limitaciones. Relacionar sus conclusiones con otros trabajos y con los objetivos del estudio.

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

**Referencias:** De acuerdo con las normas del ICMJE (diciembre 2019).

Las referencias bibliográficas deben citarse en el texto, entre paréntesis y en números arábigos sucesivos. Numere los primeros seis autores seguidos de et al. No deben utilizarse más de 60 referencias para los artículos originales, más de 40 referencias para los artículos de revisión, más de 30 referencias para los casos clínicos y comunicaciones breves, más de 5 referencias para las cartas al editor.

**Artículos en revistas:**

Nass de Ledo I, Marcano D, Quintero AR. Tumores del antro maxilar. Resultados con radioterapia. Rev Venez Oncol. 2000;12(1):9-18.

**Libros y monografías:**

Veronesi U. Cirugía oncológica. Buenos Aires (Argentina): Editorial Médica Panamericana S.A.; 1991.

**Capítulo de un libro:**

Bernardello ET, Margossian J, Otero D, Müller G, Bustos J. El modelo de Gail. Hipótesis de riesgo y prevención. En: Hernández G, Bernardello ET, Pinotti JA, Barros AC, editores. Tratamiento Conservador en cáncer de mama. Caracas: McGraw-Hill Interamericana de Venezuela S.A.; 2001. p. 18-24.

**Unidades:** Se usa el Sistema Internacional (SI) de unidades de medida para las unidades y abreviaturas de unidades. Ejemplos: s para segundo, min para minuto, h para hora, L para litro, m para metro. [www.oncologia.org.ve]

**Abreviaturas:** Deben evitarse las abreviaturas o usarse lo menos posible. Si se van a usar, deben ser definidas cuando se mencionen por primera vez. No deben aparecer abreviaturas en el título, y si fuera posible, tampoco en el resumen.

---

La Revista Venezolana de Oncología se publica digitalmente, en forma trimestral en la Editorial Ateproca C.A., en Caracas, Venezuela. La Revista es arbitrada, por lo que los manuscritos enviados, serán revisados por especialistas independientes del Comité Editorial antes de ser publicados. Los manuscritos enviados no serán devueltos. Se les notificará, en forma oportuna, si han sido aceptados para su publicación.

En caso de que el manuscrito fuese publicado por otra revista nacional o internacional, el Comité Editorial notificará a la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME), quien tiene previsto como sanción la no publicación de futuros artículos del autor involucrado.

Envíe sus manuscritos a la siguiente dirección:

Revista Venezolana de Oncología

Torre del Colegio, piso 2, Of. C-2,

Av. José María Vargas, Santa Fe Norte,

Caracas 1080, Venezuela.

Tel.: (212) 979-8635 - Fax: (212) 976-4941 - e-mail: svotrabajoslibres@gmail.com

## RESILIENCIA

MARÍA TERESA COUTINHO DE SOUSA

*EX -PRESIDENTE SVO*

El período 2018-2020 de la Sociedad Venezolana de Oncología estuvo marcado por varios eventos inéditos. Por una parte, la declaración de pandemia en marzo 2020 que significó confinamiento en casa y la limitación para reuniones presenciales y por la otra, como consecuencia de la primera, el uso creciente de una nueva forma de realizar los eventos científicos en modalidad virtual.

Es así como la Sociedad Venezolana de Oncología se adaptó a los tiempos que corren y continuó realizando sus reuniones en modalidad virtual y cumplió con su misión de educación médica, realizando los eventos científicos en dicho formato y se mantuvo operativa, sobrepasando las circunstancias.

La realización del III Congreso Venezolano Integrado de Oncología en formato virtual, el primero de nuestra historia en esa modalidad, fue nuestro mayor reto. Después de postergar dos veces la realización del Congreso presencial con prácticamente todo listo, entendimos que debíamos empezar de nuevo e incursionar en ese terreno desconocido para nosotros, el virtual,

siempre tratando de mantener la estructura de nuestro Congreso y su calidad científica como premisa fundamental. Esta tarea no fue fácil, significó innumerables reuniones, tareas de investigación, superar cantidad de obstáculos, el compromiso de muchas personas en diferentes áreas: informática, científica, patrocinadores, organizativa... Adicionalmente, realizar nuestra primera Asamblea Ordinaria y elecciones en dicha modalidad.

El trabajo de todos rindió sus frutos. Los comentarios recibidos acerca del Congreso así lo demuestran. Es motivo de gran satisfacción y orgullo formar parte del equipo que hizo esto posible y haber podido realizar nuestro primer Congreso Venezolano de Oncología virtual, elemento fundamental del éxito de esta gestión. Particularmente, agradezco la oportunidad que me fue concedida por los miembros de la Sociedad para liderar este período 2018-2020. Ha sido un gran aprendizaje.

Sociedad Venezolana de Oncología... una Sociedad científica resiliente, transformada y fortalecida.

*Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons  
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0  
International License*

## RADIOTERAPIA EN EL CARCINOMA DE ENDOMETRIO. EXPERIENCIA DE 10 AÑOS

ENEIMAR D'ANNA GALINDO, SARA OTT I, ANDRÉS VERA G, NELSON URDANETA L, LAURA RUAN S, LAURA AGUIRRE P, JESÚS E DÁVILA P, RAÚL VERA G, CARLOS SUCRE M

SERVICIO DE RADIOTERAPIA DR. ENRIQUE M. GUTIÉRREZ CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD. FÍSICA MÉDICA C.A., SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA ARSUVE CMDLT, CARACAS, VENEZUELA

### RESUMEN

**OBJETIVO:** Presentar la experiencia de 10 años con radioterapia externa y braquiterapia con o sin quimioterapia, como tratamiento adyuvante o neoadyuvante a la cirugía en el carcinoma del endometrio. **MÉTODO:** Revisión de 109 pacientes sometidos a tratamiento con radioterapia y braquiterapia, con o sin quimioterapia en el período 2006-2016. La mayoría tratadas con radioterapia posoperatoria 50(45,9 %), 28(25,7 %) con radioterapia adyuvante + quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) 19(17,4 %) pacientes con radioterapia +braquiterapia adyuvante, 9(8,3 %) pacientes radioterapia adyuvante con o sin braquiterapia y quimioterapia concurrente (cisplatino), y 3(2,8 %) con radioterapia+braquiterapia+quimioterapia no concurrente (carboplatino-paclitaxel. La técnica más utilizada radioterapia conformada 3D (RTC 3D) 45 Gy – 46 Gy a pelvis y reducción a cúpula vaginal hasta 54 Gy. **RESULTADOS:** Supervivencia global en estadios I y II a 5 años 97,1 %, y libre de enfermedad 88,7 % en estadios III supervivencia global y libre de enfermedad 68,9 % y 57,3.% respectivamente a los 5 años. El control local fue 100 % en el grupo de bajo riesgo, 95 % riesgo intermedio y 87 % alto riesgo. La toxicidad más frecuente fue gastrointestinal, aguda grado II en 56,8 % y crónica grado II en 1 paciente (0,9 %) y grado III en 2(1,8 %). **CONCLUSIONES:** La radioterapia adyuvante a la cirugía, es una modalidad terapéutica de utilidad en el cáncer de endometrio en estadios iniciales con factores de mal pronóstico y en estadios avanzados en conjunto con la quimioterapia.

**PALABRAS CLAVE:** Endometrio, adenocarcinoma, adyuvante, radioterapia, braquiterapia, quimioterapia.

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** Report our 10 years' experience with external beam radiation therapy and brachytherapy with and without chemotherapy as adjuvant or neoadjuvant to surgery in treatment of endometrial carcinoma. **METHOD:** Review 109 patients with endometrial carcinoma treated with radiotherapy, brachytherapy, with or without chemotherapy, during the period 2006-2016. Majority of patients, 50(45.9 %) were treated with postoperative radiotherapy, 28(25.7 %) with adjuvant radiotherapy+ neoadjuvant or adjuvant chemotherapy, 19(17.4 %) received adjuvant radiotherapy + brachytherapy, 9 adjuvant external beam radiotherapy with or without brachytherapy+ concurrent chemotherapy (cisplatin) and 3 radiotherapy+ brachytherapy and non-concurrent chemotherapy (carboplatin-paclitaxel). The most common technique was conformal 3D radiation therapy (3DCRT), 45 - 46 Gy to pelvis, with boost to vaginal cuff a total of 54 Gy. **RESULTS:** Overall 5 years survival in stages I and II was 97.1 %, disease free survival 88.7 %, while in stage III overall survival and free survival 5 years was 68.9 % and 57.3 % respectively. Local control was 100 % in patients with low risk, 95 % in intermediate risk and 87 % in high risk group. Most frequent toxicity observed occurred in the gastrointestinal tract, acute grade II toxicity was 56.8 % chronic grade II GI toxicity in 1 patient (0.9 %) grade III in 2 (1.8 %). **CONCLUSIONS:** Adjuvant radiation therapy is a useful modality after surgery in management of early stage endometrial carcinoma with adverse risk factors and in more advanced stages in combination with chemotherapy.

**KEY WORDS:** Endometrium, carcinoma, adjuvant, radiotherapy, brachytherapy, chemotherapy.

---

Recibido: 12/01/2021 Revisado: 22/02/2021

Aceptado para publicación: 26/04/2021

Correspondencia: Dra. Eneimar D'Anna. Servicio de Radioterapia La Trinidad, Centro Médico Docente La Trinidad, Av. Intercomunal La Trinidad- El Hatillo,

---

Unidad Santa Inés, Sótano 2, Caracas. Tel: 0414-

3360666 E-mail: enedanna@gmail.com

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

---

## INTRODUCCIÓN

**E**n EE.UU para el año 2018 el cáncer de endometrio fue la neoplasia ginecológica más común con una incidencia de 63 230 casos y 11 350 defunciones por esta causa <sup>(1)</sup>. En Venezuela el último registro para el año 2012 reportó 1 630 defunciones (14,39 %) y una incidencia de 951 nuevos casos (4,31 %) <sup>(2)</sup>.

En la actualidad el carcinoma de endometrio (CE) se divide en tipo I y II. Los carcinomas endometrioides o tipo I (grado I o II) representan el 80 %, suelen tener un pronóstico favorable, el principal factor de riesgo es la exposición prolongada a estrógenos endógenos y exógenos aumentando el riesgo de hiperplasia endometrial al año en un 20 %-50 % en general y en mujeres posmenopáusicas o mayores 55 años posterior a los 2 años de tratamiento con terapia estrogénica sin una adecuada contraposición de progestágenos <sup>(2-4)</sup>. Otros factores de riesgo incluyen obesidad, diabetes, hipertensión, nuliparidad, menopausia tardía, uso de tamoxifeno por más de 5 años en mujeres con cáncer de mama <sup>(5-7)</sup>. Los tumores de endometrio tipo II (10 %- 20 %) incluyen: tumores endometrioides grado III, carcinoma seroso papilar, células claras, mucinosos, células escamosas, de transición, mesonefricas e indiferenciadas, suelen ser de alto grado, mal pronóstico, no están asociados a estrógenos y rara vez se identifica una lesión precursora <sup>(8)</sup>.

La histerectomía abdominal total con ooforosalingectomía bilateral es el tratamiento inicial en estadios precoces y nos permite la estadificación quirúrgica según el sistema de clasificación AJCC 2017/ FIGO 2018 <sup>(9-11)</sup>. Se identifican entre los factores pronósticos: tipo y grado histológico, profundidad de invasión del miometrio, extensión al estroma cervical o glándulas endocervicales, invasión a espacios

vasculares y factores extrauterinos que incluyen metástasis a ganglios linfáticos pélvicos, ganglios incluyendo retroperitoneales, anexos y diseminación intraperitoneal. La radioterapia juega un papel fundamental como tratamiento posoperatorio, por tal motivo la Sociedad Americana de Radioterapia Oncológica (ASTRO) emitió una guía basada en la evidencia con el fin de optimizar el tratamiento adyuvante <sup>(15-17)</sup>.

El siguiente trabajo tiene como finalidad reportar nuestra experiencia de 10 años, con radioterapia externa (RTE) y braquiterapia (BQT) con o sin quimioterapia (QT) como tratamiento adyuvante o neoadyuvante a la cirugía en el CE.

## MÉTODO

Se realizó una revisión de 116 historias de pacientes con diagnóstico de CE que recibieron tratamiento radiante durante el período 2006 hasta 2016 (10 años) en el Servicio de Radioterapia Oncológica Dr. Enrique M. Gutiérrez (GURVE) en el Centro Médico Docente La Trinidad (CMDLT). A través de una base de datos en formato *Microsoft Excel*® 2013, se tabularon las variables inherentes a las pacientes y factores pronósticos relacionados con los hallazgos anatomopatológicos; adicionalmente, datos sobre la técnica del tratamiento radiante, sea conformada 3D o intensidad modulada (IMRT), dosis, BQT y tipo de fármaco utilizado en el tratamiento sistémico.

Posteriormente se realizó estadística descriptiva para caracterizar la población, mediante el uso de métodos estadísticos tales como media, mediana, desviación estándar y análisis porcentual, y se hizo un análisis de supervivencia empleando el método estadístico de Kaplan Meier. Se utilizó *Microsoft Excel*® 2013.

De los datos obtenidos se identificaron 109 pacientes que recibieron RTE posoperatoria o

como tratamiento primario. Se determinaron las cifras de supervivencia global (SG), control local (CL) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) en función del estadio de la enfermedad, además de identificar la toxicidad aguda y crónica del tratamiento. Fueron excluidas 7 pacientes con sarcomas uterinos, pacientes que recibieron tratamiento radiante en otra institución y aquellas que no culminaron el tratamiento. Adicionalmente, para el cálculo de supervivencia se excluyeron a las pacientes con enfermedad metastásica (estadio IV).

Para determinar el seguimiento se utilizaron los datos de la historia clínica de radioterapia y de Oncología Médica (ARSUVE) y en aquellas pacientes incluidas en el estudio que no habían acudido a la consulta de radioterapia, se les realizó contacto directo con los médicos tratantes, vía telefónica y/o personalmente.

## RESULTADOS

Se revisaron 116 historias con diagnóstico de CE en nuestro centro, de las cuales 109 (94 %) correspondían a pacientes con CE y 7 se excluyeron debido a que en la revisión de la anatomía patológica se evidenció otra patología (5 cuello uterino, 1 recto) y 1 paciente no se trató en el servicio (Cuadro 1).

**Cuadro 1.** Población total incluida y excluida en el estudio

Población	N	%
Estudio	109	94,0
Excluidos	7	6,0
Total	116	100,0

En relación al grupo etario la mediana fue de 62 años, con un rango entre 61 - 80 años en 62 pacientes (56,9 %) seguido del grupo entre 41 y 60 años con 44 pacientes (40,4 %) (Cuadro 2 y 3).

**Cuadro 2.** Promedio de edades de la población en estudio

	años
Máximo	81
Mínimo	38
Mediana	62
Promedio	61,7

**Cuadro 3.** Grupos etarios de la población

Grupos etarios	N	%
< 40	1	0,9
[41-60)	44	40,4
[61-80)	62	56,9
> 80	2	1,8
Total	109	100,0

Entre los factores de riesgos adversos se encontró que 95 de nuestras pacientes (87,7 %) eran menopáusicas, lo cual fue estadísticamente significativo ( $P < 0,05$ ) presentando la menopausia en 83 de ellas (76,1 %) a los 45 años. La edad mayor a 60 años en 62 pacientes (56,9 %), uso de anticonceptivos orales (ACO) 16 pacientes (14,7 %), diabetes mellitus tipo II 20 (18,3 %), hipertensión arterial 50 (45,9 %), nuliparidad 14 (12,8 %), uso de tamoxifeno 2 (1,8 %) y el peso siendo la mayoría 54 (49,5 %) comprendidas entre 61 -80 kg y 29 (26,6 %)  $\geq$  80 kg; no tuvieron significancia estadística ( $P > 0,05$ ) (Cuadro 4).

El subtipo histológico más frecuente fue de tipo I en 86 pacientes (78,9 %), mientras que el subtipo II se observó en 23 pacientes (21,1 %), siendo el más común de ellos, los de

tipo mixtos en 12 pacientes (11 %), seguido de los carcinoma seroso papilar 8 pacientes (7,3 %) y el carcinoma de células claras en 3 pacientes (2,8 %) (Cuadro 5).

**Cuadro 4.** Descripción de los factores de riesgo

	FACTORES DE RIESGO	N	%	Significancia estadística
EDAD	>60 años	62	56,9	P> 0,05
ACO	Si	16	14,7	P> 0,05
	No	81	74,3	
	Ne	12	11,0	
DM – I	Si	20	18,3	P>0,05
	No	83	76,1	
	Ne	6	5,5	
HTA	Si	50	45,9	P>0,05
	No	55	50,5	
	Ne	4	3,7	
Menopausia	Si	95	87,2	P<0,05
Edad de presentación (años)	≥45	83	76,1	P>0,05
	<45	5	4,6	P>0,05
	Ne	1	0,9	
	No	14	12,8	
Nuliparidad	Si	14	12,8	P>0,05
	No	93	85,3	
	Ne	2	1,8	
Peso (kg)	≤ 60	26	23,9	P>0,05
	[61 -80)	54	49,5	P>0,05
	≥ 80	29	26,6	P>0,05
Uso de Tamoxifeno	Si	2	1,8	P>0,05
	No	107	98,2	

**Cuadro 5.** Clasificación histológica

Histología	Subtipo histológico	N (%)	Total	%
ADC Endometriode (tipo I)	Con dif. escamosa (adenoacantoma)	1 (0,9)	82	75,2
	Con dif. escamosa (simple)	2 (1,8)		
	Con dif. escamosa (adenoescamoso)	4 (3,7)		
	Túbulo-papilar	4 (3,7)		
	Papilar o villoglandular	12 (11,0)		
	Clásico	59 (54,1)		
Mucinoso (tipo I)	-	-	4	3,7
Mixtos (tipo II)	Adenoideo quístico	1 (0,9)	12	11,0
	Células claras + villoglandular	1 (0,9)		
	Células claras + dif trofoblástica focal	1 (0,9)		
	Endometriode + villoglandular	1 (0,9)		
	Endometriode + seroso-papilar	1 (0,9)		
	Endometriode + células claras	2 (1,8)		
	Tu mixto Mülleriano	5 (4,6)		
Seroso papilar uterino (tipo II)	-	-	8	7,3
Células claras (tipo II)	-	-	3	2,8
		Total	109	100,0

Según la clasificación por estadios (*AJCC* 2017 y *FIGO* 2018), la mayoría fueron estadios precoces I y II en 75 pacientes (68,8 %), el IA en 13 casos (11,9 %), IB 46 (42,2 %) y el II 16 (14,7 %). Los estadios avanzados III y IV estuvieron presente en 34 pacientes (31,2 %), siendo el estadio III (A-B-C) 27 casos (24,8 %) y 7 (6,4 %) IV (A-B) (Cuadro 6).

Según la clasificación en grupos de riesgo de recidiva para estadios tempranos de acuerdo a *ESGO* (*European Society of Gynaecological Oncology*), se evidenció en su mayoría pacientes con riesgo intermedio en 38 casos (50,7 %), 30 (40,0 %) con riesgo alto y 7 (9,3 %) de bajo riesgo. Las pacientes de bajo riesgo que recibieron RTE fue debido a que la cirugía no se realizó con protocolo oncológico, 4 eran mayores a 60 años y 3 presentaron invasión linfovascular (ILV) en la pieza quirúrgica (Cuadro 7).

Del total de las pacientes en estudio (109), 95 pacientes (87,2 %) fueron sometidas a cirugía con protocolo oncológico, 11 (10,1 %) recibió protocolo no oncológico y en 3 pacientes (2,8 %) estadio IIIB no se practicó cirugía. Según los reportes de la anatomía patológica se identificó que solo 9 pacientes (8,7 %) presentaban ganglios pélvicos positivos, 16 (14,7 %) ILV y vasculolinfática (IVL) y líquido peritoneal (LP) positivo en solo 6 (5,5 %) (Cuadro 8).

La técnica de radioterapia (RT) utilizada con mayor frecuencia fue la RT Conformada 3D (RTC 3D) en 98 pacientes estudiadas (89,9 %), dirigida a la pelvis con un fraccionamiento diario de 1,8 - 2 Gy para un total de 54 Gy, con reducción a la cúpula vaginal a los 45 Gy - 46 Gy, energía de 18 MV, solo 9 casos (8,3 %) tratadas con técnica IMRT y 2 pacientes (1,8 %) RT con planificación 2D en los primeros años (Cuadro 9).

**Cuadro 6.** Clasificación por estadio del carcinoma de endometrio según AJCC 2017 y FIGO 2018

Estadio	TNM	N	N	%
IA	T1AN0M0	13	13	11,9
IB	T1BN0M0	46	46	42,2
II	T2N0M0	16	16	14,7
		Subtotal	75	68,8
IIIA	T3AN0M0	12	12	11,0
IIIB	T3BN0M0	3	8	7,3
	T3BN1M0	1		
	T3BNXM0	1		
	T3N0M0	3		
IIIC1	T1AN1M0	1	4	3,7
	T3C1N1M0	3		
IIIC2	T3C2N2M0	3	3	2,8
IVA	T4AN0M0	1	2	1,8
	T4AN0MX	1		
IVB	T4BN1M1	1		
	T4BN2M1	1	5	4,6
	T4BNXM1	1		
	TXNXM1	1		
		Subtotal	34,0	31,2
		Total	109,0	100,0

**Cuadro 7.** Clasificación por grupo de riesgo.

Riesgo	TNM	Estadio	% Invasión	Dif. celular	N	Total	%	
Bajo	T1AN0M0	IA*	<50	G1	1	7	9,3	
				G2	6			
Intermedio	T1BN0M0	IB	50	G2	3	38	50,7	
				>50	G1			12
					G2			16
				T2N0M0	II			G1
		G2	3					
Alto	T1AN0M0	IA**	<50	G1	1	30	40,0	
				G2	4			
				G3	1			
	T1BN0M0	IB	>50	>50 ***	G3	12		
					G1	1		
					G2	2		
					T2N0M0	II	G3	7
				G1	1			
				G2	1			
					Total	75	100,0	

\* Incluye a 7 pacientes sometidas a cirugías no oncológicas, 4 son pacientes mayores de 60 años y 3 con invasión vasculolinfática (IVL) positivo. \*\* 6 pacientes estadio IA (T1AN0M0) GI, II, III con histología tipo II. \*\*\* 3 pacientes estadio IB (T1BN0M0) GI, II y 2 estadio II (T2N0M0) GI, II con histología del tipo II.

**Cuadro 8.** Tratamiento y hallazgos quirúrgicos.

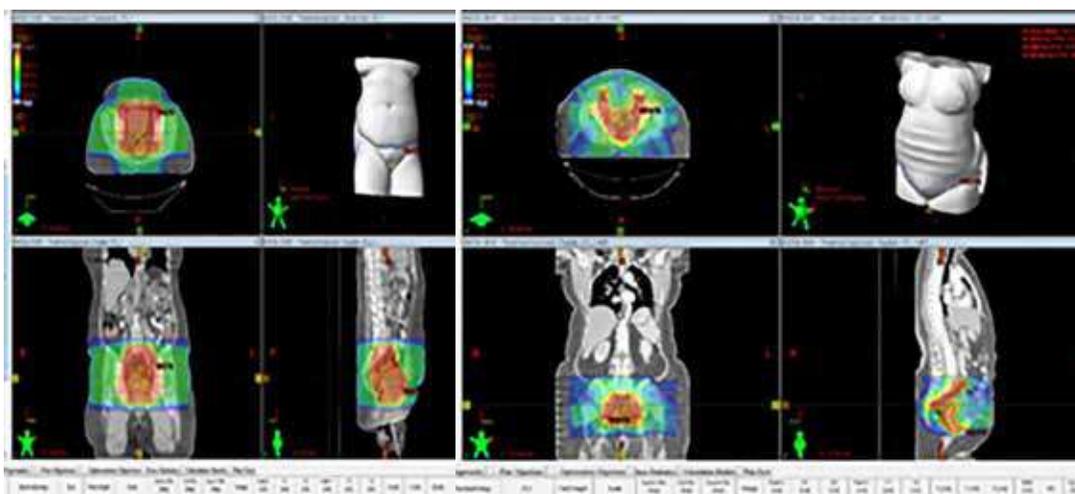
Tratamiento quirúrgico	N (%)
No cirugía	3 (2,8)
Protocolo	
Oncológico	95 (87,2)
No oncológico	11 (10,1)
Hallazgos	
Ganglios pélvicos (+)	9 (8,7)
Invasión vasculolinfática (+)	16 (14,7)
Líquido peritoneal (+)	6 (5,5)

**Cuadro 9.** Técnica de radioterapia más frecuente utilizada.

Radioterapia (Técnica)	N (%)
RTC 3D	98(89,9)
IMRT	9(8,3)
CONF 2D	2(1,8)
Fraccionamiento (cGy)	
180	83(76,2)
200	25(22,9)
Energía (MV)	
6	6(5,5)
18	98(89,9)
18-6	4(4,6)

A continuación se muestran imágenes tomográficas de pacientes con diagnóstico de cáncer de endometrio tratadas en decúbito supino, apreciándose en la imagen de la izquierda la distribución porcentual de la dosis en un tratamiento con RTE conformada y planificación 3D (RTEC3D) y en la imagen de la derecha un tratamiento con RT técnica de IMRT, donde las diferentes tonalidades de colores representan la distribución porcentual de la dosis, de acuerdo a la escala de colores observadas en la barra superior izquierda, en los diferentes planos axial, coronal y sagital (Figuras 1 y 2).

La mayoría de las pacientes 50 (45,9 %) fueron tratadas con RTE adyuvante, 28 (25,7 %) con RT y QT (neoadyuvante /adyuvante), 19 (17,4%) con RT más BQT, 5 (4,6 %) RT más QT concurrente (cisplatino); 4 (3,7 %) RT con BQT más QT en concurrencia y 3 (2,8 %) con tratamiento neoadyuvante/adyuvante (carboplatino /paclitaxel) (Cuadro 10).

**Figura 1 y 2.**

**Cuadro 10.** Protocolo de radioterapia y dosis empleadas en los tratamientos

N (%)	Protocolo	Dosis RT (Gy)	Dosis BQT (Gy)	Riesgo	n
50 (45,9)	RT	54		Bajo* Intermedio Alto** >St. III	7 23 15 5
19 (17,4)	RT+BQT	45	15	Intermedio Alto >St. III	13 5 1
4 (3,7)	RT+BQT+QT (C)	45	15	Intermedio >St. III ***	1 3
3(2,8)	RT+BQ+QT (NC)	45	15	Alto >St. III	1 2
5 (4,6)	RT+QT (C)	54		Alto >St. III***	1 4
28 (25,7)	RT+QT (NC)	54		Alto Intermedio >St. III	8 1 19

RT Radioterapia BQT Braquiterapia QT Quimioterapia St. Estadio de la enfermedad C Concurrente NC no concurrente \* Incluye 7 pacientes sometidas a cirugía no oncológica, 4 son mayores de 60 años y 3 poseen IVL. \*\* Incluye a 6 pacientes estadio IA (T1N0M0) Grado I, II, III con histologías tipo II. \*\*\* Incluyendo una paciente de las 3 estadio IIIB que no recibieron cirugía

La BQT intra-cavitaria se practicó con técnica de alta tasa de dosis con Ir<sup>192</sup>, se practicó en 26 (23,9 %) pacientes del total de 109 casos estudiados. Se utilizaron aplicadores vaginales tipo cilindro, siendo el tratamiento estándar 3 aplicaciones de 5 Gy cada una, semanales,

para un total de 15 Gy, adicionalmente 1 sola paciente (0,9 %) estadio IIIB recibió tratamiento preoperatorio con RTE y BQT con aplicador tipo *Fletcher-Suit* 4 aplicaciones de 7 Gy para una dosis total de 28 Gy, más QT concurrente (Cuadro 11).

**Cuadro 11.** Dosis y aplicadores empleados en la Braquiterapia.

Tipo de Aplicador	Nº de aplicaciones	Fx (Gy)	Dosis total	N (%)
Cilindro	3	5	15	26 (23,9)
<i>Fletcher-Suit</i>	4	7	28	1 (0,9)
No BQT				82 (75,2)

Fx. Fraccionamiento. BQT Braquiterapia. Gy Gray.

La mayoría de las pacientes no presentaron complicaciones de importancia, siendo catalogadas como Grado 0 según la clasificación de la *RTOG (Radiation Oncology Group)* y en aquellas que presentaron complicaciones agudas, la mayor proporción fueron grado I en piel (39,4 %), genitourinarias (15,5 %), hematológicas (8,2 %) mientras que las

gastrointestinales grado I se observaron en 15,5 % y grado II en 56,8 % de los casos. Entre las complicaciones crónicas la más frecuente fue grado I en piel 22,9 %, seguida de las genitourinarias 8,2 % y gastrointestinal 7,3 %, sin embargo, la mayor proporción de pacientes no presentó complicaciones tardías (Cuadro 12).

**Cuadro 12.** Complicaciones agudas y crónica observada en la población

Grado (RTOG)	AGUDAS N (%)				CRÓNICAS N (%)			
	Piel	Gastrointestinal	Genitourinarias	Hematológicas	Piel	Gastrointestinal	Genitourinarias	Hematológicas
0	47(43,1)	22(20,1)	71(65,1)	89(81,6)	72(66)	85(77,9)	87(79,8)	95(87,1)
I	43(39,4)	17(15,5)	17(15,5)	9(8,2)	25(22,9)	8(7,3)	9(8,2)	1(0,9)
II	14(12,8)	62(56,8)	17(15,5)	6(5,5)	0(0)	1(0,9)	0(0)	0(0)
III	1(0,9)	4(3,6)	0(0)	1(0,9)	0(0)	2(1,8)	0(0)	0(0)
NE	4(3,6)	4(3,6)	4(3,6)	3(2,7)	12(11)	13(11,9)	13(11,9)	13(11,9)

En relación al seguimiento la mediana fue de 58,6 meses, con un rango entre 1,1 y 152,2 meses respectivamente, donde el 48,6 % de la población estudiada obtuvo un seguimiento mayor a 60 meses (Cuadro 13 y 14).

**Cuadro 13.** Seguimiento de la población observada

Tiempo de seguimiento (meses)	
Mediana	58,6
Máximo	152,2
Mínimo	1,1
Promedio	58,2

**Cuadro 14.** Seguimiento de la población observada

Seguimiento (meses)	VSE	VCE	MCE	Total	%
0-6	3	7	1	11	10,1
6-12	1	3	3	7	6,4
12-24	2	2	1	5	4,6
24-48	13	2	3	18	16,5
48-60	14	1	0	15	13,8
>60	50	2	1	53	48,6
Total	83	17	9	109	100,0

En todo el estudio poblacional de acuerdo al riesgo; el control local en el grupo de riesgo bajo (estadios IA GI-II o con histologías tipo I) y con factores de mal pronóstico (presencia de invasión ILV/IVL, edad  $\geq 60$  años o con cirugías sin protocolo oncológico) fue del 100 %; en las pacientes de riesgo intermedio (estadios IA GIII, IB o II GI-II con histologías tipo I) se identificaron 2 pacientes (1,8 %) con recaída local y 2 (1,8 %)

a distancia, mientras que, en las de riesgo alto (estadios IB o II GIII con histologías tipo I o cualquier histología de tipo II) 4 pacientes (6,7 %) recayeron localmente y 2 (1,8 %) a distancia. En los estadios III (alto riesgo), se observó que 8 pacientes (7,3 %) presentaron recaídas a distancia y 2 (1,8 %) con recaída local y 3 persistencia de enfermedad al culminar tratamiento (Cuadro 15).

**Cuadro 15.** Relación del riesgo/estadio con recaídas

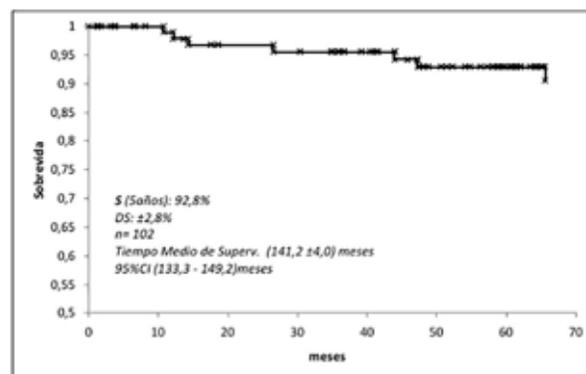
Riesgo/Estadio Recaídas	Bajo	Intermedio	Alto	>Est-III
Local		2 (1,8)	4 (6,7)	2 (1,8)
Distancia		2 (1,8)	2 (1,8)	8 (7,3)
Persistencia				3 (2,8)
Total	0	4 (3,7)	6 (5,5)	13(11,9)

Est -III Estadio III.

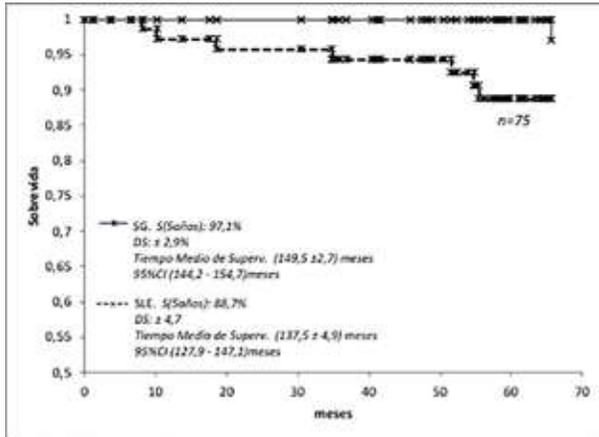
Para el cálculo de las curvas de supervivencia se utilizó el método estadístico de Kaplan-Meier, se excluyeron las pacientes con estadios IV, quedando para esto un total de 102 pacientes.

La SG para todos los estadios I, II, III, fue de 92,8 % a los 5 años, con un tiempo medio de supervivencia de 141,2 meses con un IC: 95 % (133,3 - 149,2 meses) (Figura 3).

Para los estadios iniciales I y II, la SG y la SLE a los 5 años fueron 97,1 % y 88,7 % respectivamente, con un tiempo medio de supervivencia de 149,5 meses y un IC: 95 % de (144,2 - 154,7 meses) para la SG y de 135,7 meses con un IC: 95 % (127,9-147,1 meses) para la SLE (Figura 4).

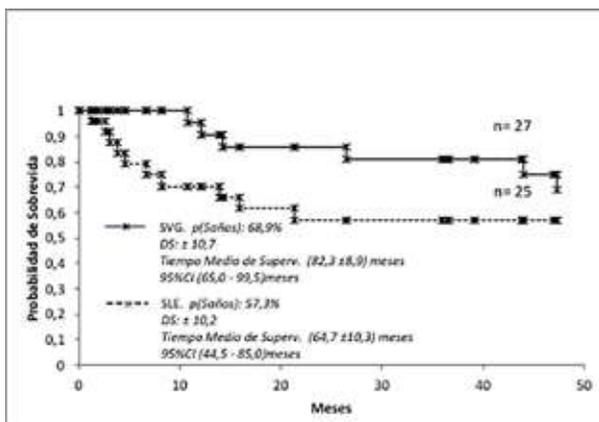


**Figura 3.** Supervivencia global cáncer de endometrio tratados con RT.



**Figura 4.** Supervivencia global y libre de enfermedad EST I y II. Cáncer de endometrio tratados con RT.

Para el estadio III, la SG y SLE fue de 68,9 % y 57,3 % respectivamente a los 5 años respectivamente a los 5 años, con un tiempo medio de supervivencia de 82,3 meses en un IC:95 % (65,0 - 99,5 meses) para la SG y para la SLE el tiempo medio de supervivencia fue de 64,7 meses en un IC:95 % (44,5 - 85,0 meses) (Figura 5).



**Figura 5.** Supervivencia global y libre de enfermedad estadio III. Cáncer de endometrio tratados con RT.

## DISCUSIÓN

La investigación tuvo como objetivo determinar la eficacia de la RT como tratamiento adyuvante a la cirugía o como tratamiento primario en pacientes inoperables con CE, planteándose la posibilidad, que es un tratamiento que puede mejorar el control local, SG y SLE en pacientes con estadios I, II, III.

En este trabajo se observó que las pacientes con estadios I, II, III tratadas con RT adyuvante a la cirugía la SG a los 5 años fue de 92,8 % con una desviación estándar de 2,8 %.

Para los estadios iniciales (I y II), la SG a los 5 años fue de 97,1 % y SLE 88,7 %, mientras que, para los estadios avanzados (III) a los 5 años la SG y SLE fue de 68,9 % y 57,3 % respectivamente.

En todo el estudio poblacional, entre los factores de riesgos adversos, la menopausia estuvo presente en 95 pacientes (87,7 %) ( $P < ,05$ ), sin embargo, no se evidenció significancia estadística para la edad al igual que para el resto de los factores de riesgo tales como anticonceptivos orales, diabetes mellitus tipo II, hipertensión arterial, nuliparidad, uso de tamoxifeno o peso ( $P > ,05$ ).

Se detectó que el control local en pacientes en estadios tempranos de riesgo bajo (estadios IA GI-II histologías tipo I) con factores de mal pronóstico tales como ILV/IVL, edad  $\geq 60$  años o con cirugías sin protocolo oncológico) fue del 100 %. En las pacientes con riesgo intermedio (estadios IA GIII, IB o II GI-II histologías tipo I) se registró 2 pacientes (1,8 %) con recaída local y 2 (1,8 %) con recidiva a distancia y en el grupo de alto riesgo (estadios IB o II GIII con histologías tipo I o cualquier histología de tipo II) 4 pacientes (6,7 %) recayeron localmente y 2 (1,8 %) a distancia. Adicionalmente en aquellos estadios III, se observó que 8 pacientes (7,3 %) presentaban recaídas a distancia, con un control local importante con solo 2 pacientes (1,8 %) identificadas con recaída local y 3 pacientes

con persistencia de enfermedad posterior a culminación del tratamiento.

Estos parámetros son semejantes a lo descrito en la literatura, entre ellos, Creutzberg y col. <sup>(13)</sup> encontraron con una mediana de seguimiento de 52 meses las tasas de recurrencia locorregional a 5 años en 4 % para el grupo de RT con dosis de 46 Gy y 14 % en el grupo de cirugía sin tratamiento adyuvante ( $P < 0,001$ ) y con tasas de SG a 5 años similares en los dos grupos: 81 % (RT) y 85 % (cirugía) con  $P = 0,31$  y aquellas que recayeron fueron rescatadas con RT definitiva con tasas de supervivencia a 2 años posterior a la recidiva vaginal del 79 % y del 21 % para recurrencias pélvicas o metástasis a distancia.

Las complicaciones gastrointestinales relacionadas con el tratamiento ocurrieron en el 25 % de los pacientes con radioterapia y en el 6 % con cirugía ( $P < 0,0001$ ), siendo dos tercios de las complicaciones grado I y en 7 pacientes complicaciones grado III-IV (2 %) <sup>(13)</sup>.

En las complicaciones agudas del tratamiento radiante en este estudio se evidenció que en general fue bien tolerado por la mayoría de las pacientes y en aquellas en las que se registraron complicaciones, la mayoría fueron grado I en piel (39,4 %), genitourinarias (15,5 %), hematológicas (8,2 %), mientras que, las gastrointestinales estuvo presente en el 15,5 % grado I y el 56,8 % grado II. Entre las complicaciones crónicas grado I se registró en piel 22,9 %, genitourinarias 8,2 % y gastrointestinales 7,3 %, sin embargo, la mayor proporción de pacientes no presentó complicaciones tardías. Este beneficio en la disminución de las toxicidades se logró con la utilización de técnicas avanzadas de RT (3D/IMRT) con fotones de alta energía (MV) que contribuyen a reducir la dosis que reciben los órganos a riesgo durante el tratamiento radiante.

Keys y col. <sup>(14)</sup> en un estudio fase III con pacientes estadios iniciales y riesgo intermedio de recurrencia, irradiaron la pelvis con dosis de 50,4 Gy encontrando a los 2 años un impacto

sustancial en las recidivas pélvicas o vaginales del 12 % en el grupo de cirugía vs. 3 % en el grupo de cirugía + RT ( $P = 0,007$ ); sin observar diferencia significativa entre la SG 86 % para cirugía vs. 92 % cirugía + RT ( $P = 0,557$ ); reportándose más complicaciones con RT pélvica y observándose diferencias estadísticamente significativas ( $P < 0,001$ ) en la frecuencia y gravedad de las toxicidades hematológicas, gastrointestinales, genitourinarias y cutáneas entre los dos brazos de tratamiento, sin embargo, no hubo diferencia estadística con respecto a la obstrucción intestinal en ambos grupos <sup>(14)</sup>.

Recientemente Klopp A y col. <sup>(15-17)</sup> en conjunto con la ASTRO 2014, presentaron las pautas de tratamiento de RT posoperatoria para el CE basado en la evidencia científica. Incluyeron pacientes que no recibieron RT adyuvante y aquellas con RT pélvica o BQT vaginal con o sin QT sistémica, evaluando control local, tasas de supervivencia y calidad de vida. Concluyeron que las pacientes con lesiones grado I o II sin invasión miometrial o menor del 50 % estadios IA G I-II, sin factores de alto riesgo (edad mayores 60 años, ILV), se pueden mantener en observación posterior a la cirugía. La BQT a la cúpula vaginal es tan eficaz como la RT pélvica para prevenir recurrencia vaginal en lesiones grado I o II con invasión miometrial (IM)  $\geq 50$  % (estadio IB GI-II) o tumores grado III con invasión miometrial  $< 50$  % (estadio IA GIII). Las pacientes con IM  $\geq 50$  % grado III (estadios IB GIII) o con invasión del estroma cervical (estadio II) se benefician de la RTE pélvica para reducir la recurrencia local. Hay evidencia limitada para demostrar el beneficio de la BQT a la cúpula vaginal después de la RT pélvica. Se recomienda tratamiento multimodal RT más QT para pacientes con enfermedad avanzada, es decir, con afectación de la serosa o anexos, vagina, parametrios o peritoneo pélvico, ganglios linfáticos pélvicos o para-aórticos, vejiga o recto (estadios IIIA, IIIB, IIIC1, IIIC2, IV).

Lo anteriormente descrito por la Klopp y col. <sup>(15-17)</sup> se observó en este estudio, siendo útil la RTE con o sin BQT en estadios iniciales con presencia de factores de riesgo intermedio-alto (edad  $\geq$  60 años, ILV, histologías tipo II, grado de diferenciación celular G-III) e incluso en cirugías sin protocolo oncológico, reduce la probabilidad de recidivas local y a distancia; en estadio III en combinación con QT favorecen el tiempo de supervivencia en relación con parámetros de SG y SLE.

Ballester M y col. <sup>(18)</sup>, en Francia, durante el año 2015 encontraron que el CE fue el primer cáncer ginecológico en términos de incidencia observando que se trata de una patología heterogénea donde la SG a 5 años puede variar del 92 % al 42 % en estadio I dependiendo de sus características histológicas, siendo esta gran heterogeneidad causante de importantes disparidades en su manejo quirúrgico, así como en las indicaciones para terapias adyuvantes <sup>(19)</sup>.

Ket y col. <sup>(20)</sup>, en el 2019, refieren que el CE en estadios tempranos posee una SG superior a 80 %, siendo uno de los factores de peor pronóstico la presencia de invasión al espacio IVL asociándose con una disminución del 20 % en la SG a 5 años. Adicionalmente, se relaciona con un aumento en las metástasis ganglionares disminuyendo la SG y SLE, requiriéndose de un tratamiento adicional como la RT adyuvante.

Wortman B y col. <sup>(21)</sup>, evaluaron los resultados a diez años del ensayo PORTEC-2 para el CE con factores de riesgo intermedio- alto con el fin de mejorar la selección de pacientes para la terapia adyuvante, comparando la RTE a pelvis dosis de 46 Gy en 2 Gy por fracción con técnica en caja vs., BQT con cilindro 21 Gy en 3 aplicaciones de 7 Gy semanal. Posterior a la revisión patológica obtuvieron que 9,1 % fueron de bajo riesgo, 82,7 % riesgo intermedio-alto y 8,2 % de alto riesgo con una mediana de seguimiento de 116 meses. Las recaídas vaginales se presentaron en 3,4 % para BQT vs. 2,4 % para RT (P=,55).

La recurrencia o recidiva pélvica (RP) tuvo significancia estadística siendo más frecuente en el grupo de BQT 6,3 % vs. 0,9 % RT (P=,004), en su mayoría combinadas con metástasis a distancia (MD) mientras que, las RP aisladas fueron de 2,5 % para BQT vs. 0,5 % RT, (P=,10) y las MD fue 10,4 % BQT vs. 8,9 % RT (P= 0,45), siendo la SG de 69,5 % en BQT vs. 67,6 % para la RT en 10 años (P=,72).

Adicionalmente se observó que la expresión del gen L1CAM, la mutación del p53 y la ILV fueron factores de riesgo para RP y MD, donde la RT redujo las recaídas pélvicas en los casos donde estuvo presente estos factores desfavorables <sup>(21)</sup>.

De Boer S y col. <sup>(22,23)</sup> realizaron un estudio multicéntrico aleatorizado fase III PORTEC-3 en mujeres con CE de alto riesgo para investigar el beneficio de la QT adyuvante con RT vs., RT sola, utilizando dosis 48,6 Gy en 1,8 Gy por fracción y en los casos con compromiso del estroma cervical o glandular se utilizó la BQT como *boost* con dosis equivalente de 14 Gy en 2 fracciones, iniciando a las 4-6 semanas de la cirugía pero no mayor a 8 semanas y el grupo de QT recibió dos ciclos de cisplatino en la primera y cuarta semana de la RT seguida de cuatro ciclos de carboplatino y paclitaxel a intervalos de 21 días; se obtuvo una mediana de seguimiento de 72,6 meses, con una SG a los 5 años significativamente mejor en las mujeres tratadas en combinación con QT adyuvante y RT (81,4 %) en comparación con las tratadas con RT sola 76,1 % (P=,034). En relación con la supervivencia libre de recaídas (SLR) a 5 años fue del 76,5 % para QT adyuvante y RT vs. 69,1 % RT sola (P=,016).

Adicionalmente, se observó que el mayor beneficio se encontró para las mujeres con CE en estadio III o con carcinoma seroso papilar. La mayoría de las recaídas fueron MD, con una probabilidad a 5 años de 21,4 % en el grupo de quimio-radioterapia vs. 29,1 % para RT sola (P=0,047). El control pélvico fue excelente

en ambos grupos, la recurrencia vaginal fue el primer sitio de recaída en ambos con un 0,3 %, igual ocurrió para las RP con un 0,9 % para los dos grupos <sup>(22,23)</sup>.

A los 5 años, los eventos grado III informados a los 60 meses no difirieron significativamente entre los dos grupos, ocurriendo en 8 % en el grupo de quimio-radioterapia vs. 5 % para RT y solo se notificó una sola complicación grado IV (íleo/ obstrucción intestinal) en el grupo de quimio-radioterapia; mientras que las complicaciones grado II fue de 38 % en el grupo de quimio-radioterapia vs. 23 % en RT (P=0,002). La neuropatía sensorial persistió posterior a la quimio-radioterapia, con tasas a 5 años de neuropatía grado II de 6 % vs. 0 % en RT; no se informaron muertes relacionadas con el tratamiento <sup>(22,23)</sup>.

Con base en nuestra experiencia y en relación con la bibliografía consultada podemos concluir que la RTE y/o BQT vaginal adyuvante a la cirugía, es una modalidad terapéutica de utilidad en el CE en estadios iniciales con factores de mal pronóstico representando un papel importante en el control locoregional y en estadios avanzados en conjunto con la QT, favoreciendo parámetros de SG y SLE, adicionalmente la utilización de técnicas avanzadas en RTE permite la reducción significativa de toxicidades relacionadas con el tratamiento.

#### AGRADECIMIENTOS

A todo el equipo médico, Departamento de Física Médica y estadístico, Departamento de Registros Médicos, del Servicio de Radioterapia Oncológica Dr. Enrique M. Gutiérrez por el apoyo brindado en el proceso de investigación, así como, al Departamento Oncología del Centro Médico Docente La Trinidad por aportar información en relación al tratamiento sistémico en nuestra población en estudio recibido en su servicio y al Departamento de Registros Médicos por facilitar las historias clínicas para su revisión

detallada y exhaustiva.

#### REFERENCIAS

1. Uterine neoplasms, NCCN clinical practice guideline in oncology [internet], [citado 11 Feb 2019], version 3.2019. Disponible en: URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf)
2. Capote N. Resumen de las estadísticas de cáncer en Venezuela en el año 2012. SOGV [Internet], [citado 04 Feb 2015]. Disponible en: URL: <http://www.sogvzla.org/sogvzlaweb2014/saciverfotonoticia.php?id=0000000142>
3. Purdie DM, Green AC. Epidemiology of endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2001;15:341-354.
4. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(8):CD000402.
5. Sponholtz TR, Palmer JR, Rosenberg L, Hatch E, Adams-Campbell L, Lauren A, et al. Body size, metabolic factors, and risk of endometrial cancer in black women. *Am J Epidemiol.* 2016;183:259-268.
6. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: A meta-analysis. *Diabetologia.* 2007;50:1365-1374.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet.* 2011;378,9793:771-784.
8. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control.* 2010;21:1851-1856.
9. AJCC Cancer Staging Manual. En: Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington, MK, et al, editores. *Corpus uteri-carcinoma and carcinosarcoma.* 8ª edición. Nueva York, NY: Springer; 2017.p.661-669.
10. Freeman S, Ahmed M, Masako Y, Addley H, Reinhold C, Sala E, et al. The Revised FIGO staging system for uterine malignancies: Implications for MR imaging. *RadioGraphics.* 2012;32:1805-1827.
11. Edward C, Halperin D, Wazer E, Perez CA, Luther W,

- Brady L. Endometrial cancer. Principles and Practice of Radiation Oncology. 6ª edición. Filadelfia: Lipincott Williams & Wilkins; 2013.
12. Urdaneta N, Vera A, Peschel E, Wilson RD. Cáncer de endometrio, Radioterapia Oncológica. Enfoque multidisciplinario. 2ª edición. Disinlimed: Caracas; 2000.
  13. Creutzberg CL, Van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis C, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage 1 endometrial carcinoma. *Lancet*. 2000;355:1404-1411.
  14. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Blosset JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2004;92(3):744-751.
  15. Klopp A, Smith B, Alektiar K, Cabrera A, Damato A, Erickson B, et al. The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline, 2018,4(3):137-144. Disponible en: URL: [https://www.practicalradonc.org/article/S1879-8500\(14\)00005-8/pdf](https://www.practicalradonc.org/article/S1879-8500(14)00005-8/pdf)
  16. Klopp A, Smith B, Alektiar K, Small W Jr, Yashar C, Viswanathan A, et al. ASTRO issues guideline on the role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer, April 2014. Disponible en: URL: <https://www.esmo.org/oncology-news/ASTRO-Issues-Guideline-on-the-Role-of-Postoperative-Radiation-Therapy-for-Endometrial-Cancer>
  17. Jones E, Beriwal S, Beyer D, Chino J, Jhingran A, Lee L, et al. An Analysis of appropriate delivery of post-operative radiation therapy for endometrial cancer using the RAND/UCLA Appropriateness Method: Executive summary. *Adv Radiat Oncol*. 2015;1(1):26-34.
  18. Ballester M, Bendifallah S, Darai E. European guidelines (ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference) for the management of endometrial cancer. *Bull Cancer*. 2017;104(12):1032-1038.
  19. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2103;24(Suppl 6):vi35-vi39.
  20. Harris K, Maurer K, Jarboe E, Werner TL, Gaffney D. LVSI positive and NX in early endometrial cancer: Surgical restaging (and no further treatment if N0), or adjuvant RT? *Gynecol Oncol*. 2020;156(1):243-250.
  21. Wortman B, Creutzberg C, Putter H, Jürgenliemk-Schulz M, Jobsen JJ, Lutgens LCHW, et al. Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: Improving patient selection for adjuvant therapy. *Br J Cancer*. 2018;9(9):1067-1074.
  22. De Boer S, Powell M, Mileskin L, Katsaros D, Paul Bessette P, Haie-Meder C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): Patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):295-309.
  23. De Boer S, Wortman B, Bosse T, Powell ME, Singh N, Hollema H, et al. Clinical consequences of upfront pathology review in the randomized PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(2):424-430.

# DRENAJES LINFÁTICOS PARA TRATAMIENTO DEL LINFEDEMA SECUNDARIO A CÁNCER DE MAMA. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA Y MECÁNICA

ELIZABETH PATRICIA OLMOS TORRES

CENTRO DE REHABILITACIÓN NEUROMUSCULAR. CARACAS, VENEZUELA

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Exponer fundamentos teóricos y mecánicos del drenaje linfático y su intervención como método de tratamiento para linfedema secundario a cáncer de mama. El drenaje linfático manual es una técnica utilizada en edemas, ha mostrado buenos resultados en la reabsorción de líquidos y para reducir inflamación de origen postraumático y posquirúrgico. También, se ha aplicado para el tratamiento del linfedema secundario a cáncer de mama por más de ocho décadas, sin embargo, la literatura y los estudios llevados a cabo hasta la fecha no reportan un fundamento científico. Los tratamientos para el cáncer de mama, como la disección ganglionar axilar, y la radiación, pueden causar obstrucción de vasos linfáticos a nivel axilar, que provoca aparición de linfedema. El tratamiento conservador de primera línea son los drenajes linfáticos, cimentados en los conocimientos de la biomecánica, porque utiliza las fuerzas externas (gravedad - fricción) de modo conveniente para producir efectos terapéuticos en tejidos blandos (piel, tejido subcutáneo y sistema fascial). **CONCLUSIONES:** La complejidad en la patogenia y las diferencias individuales (disección ganglionar axilar, radioterapia, infecciones) son factores de riesgos para desarrollo del linfedema. Sin embargo, las variaciones anatómicas en vías de drenaje linfático juegan un papel importante en la restitución. Esta compleja cadena de eventos impredecibles que circunda al linfedema determinan los resultados del drenaje linfático manual.

**PALABRAS CLAVE:** Sistema linfático, fenómenos biomecánicos, drenaje linfático manual, tejido conectivo.

## SUMMARY

**OBJECTIVE:** To expose the theoretical and the mechanical foundations of the lymphatic drainage and its intervention as a treatment method for the lymphedema secondary to the breast cancer. The manual lymphatic drainage is a technique used in edema, which has shown good results in the fluid reabsorption and to reduce the inflammation of post-traumatic and postsurgical origin. Also, it has been applied for the treatment of the breast cancer secondary lymphedema for more than eight decades, however, the literature and studies conducted to date do not provide a scientific basis. The treatments for breast cancer, such as oncology surgery (axillary ganglion dissection), and the radiation, can cause blockage of the lymph vessels at the axillary level, which causes lymphedema to appear. The conservative first line treatment is the lymphatic drains, based on the knowledge of biomechanics, because it uses external forces (gravity - friction) in a convenient way to produce therapeutic effects on the soft tissues (skin, subcutaneous tissue, fascial system). **CONCLUSIONS:** The complexities in pathogenesis and individual differences (axillary ganglion dissection, the radiation therapy, and the infections) are risk factors for the lymphedema development. However, anatomical variations in lymphatic drainage pathways play an important role in restitution. This complex chain of unpredictable events surrounding the lymphedema determines the results of the manual lymphatic drainage.

**KEY WORDS:** Lymphatic system, biomechanical phenomena, manual lymphatic drainage, connective tissue.

---

Recibido: 12/02/2021 Revisado: 15/03/2021

Aceptado para publicación: 19/04/2021

Correspondencia: Elizabeth P Olmos T.

E-mail: patriciaolmos1@yahoo.es

---

---

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

---

## INTRODUCCIÓN

**E**l drenaje linfático manual (DLM) es un procedimiento terapéutico utilizado en edemas, definido como la acumulación de líquido en los tejidos corporales, el cual ha mostrado buenos resultados en la reabsorción de los mismos y para reducir la inflamación de origen postraumáticos, posquirúrgicos, gestacional y en enfermedad articular inflamatoria crónica como la artritis y la artrosis. También ha sido aplicado para el tratamiento del linfedema secundario a cáncer de mama por más de ocho décadas, sin embargo, la literatura y los estudios llevados a cabo hasta la fecha no reportan un fundamento científico.

Los tratamientos para el cáncer de mama, como la cirugía oncológica (disección de los ganglios linfáticos axilares), y la radiación, pueden causar obstrucción de los vasos linfáticos a nivel axilar que provoca la aparición de linfedema<sup>(1)</sup> y los procesos infecciosos de la piel y tejido subcutáneo a la progresión de cambios degenerativos de los troncos colectores linfáticos, que endurecen el tejido (fibroesclerosis)<sup>(2)</sup>, exacerbando los síntomas si ya lo tienen. El linfedema se manifiesta por la retención del líquido linfático y proteínas plasmáticas en los espacios intersticiales, que produce un aumento progresivo de la extremidad con disminución de su capacidad funcional e inmunológica, aumento de peso y modificaciones morfológicas<sup>(3)</sup>.

Citamos a continuación algunas investigaciones realizadas sobre el DLM y su efecto en el linfedema secundario al tratamiento de cáncer de mama. Tsai-Wei Huang y col., en una revisión de 10 ensayos controlados aleatorios (ECA), dos estudios evaluaron el resultado preventivo del DLM, y grupos de tratamiento estándar. Siete estudios evaluaron la reducción en el volumen del brazo, entre los grupos de tratamiento DLM y estándar. No encontraron diferencias

significativas en el resultado preventivo, como tampoco en la reducción en el volumen entre los grupos de DLM y de tratamiento estándar. Concluyendo, la evidencia actual de los ECA no respalda el uso de DLM para prevenir o tratar el linfedema. Sin embargo, las inconsistencias clínicas y estadísticas entre los diversos estudios confundieron su evaluación del efecto de DLM en el linfedema relacionado con el cáncer de mama<sup>(4)</sup>.

Andersen y col., investigaron si la terapia estándar (prenda de compresión, ejercicios, información sobre el linfedema y cuidados de la piel) o terapia estándar más DLM, podía mejorar el resultado del tratamiento en mujeres con linfedema después del tratamiento del cáncer de mama. No encontraron diferencias entre los dos grupos de tratamiento con DLM y el estándar y evidenciaron que el DLM no contribuyó significativamente a reducir el volumen del edema<sup>(5)</sup>.

Devoogdt y col., una revisión de 10 ECA, un pseudo-ECA y 4 ensayos experimentales no aleatorios, evaluaron los efectos de diferentes tratamientos físicos en el linfedema en pacientes con disección de ganglios linfáticos axilares por cáncer de mama (DLM, ejercicios, compresión neumática intermitente, vendaje multicapa y mangas de compresión). En conclusión, la fisioterapia combinada fue eficaz en el tratamiento del linfedema, pero la eficacia de sus diferentes componentes siguió siendo incierta. No hubo consenso sobre la eficacia del DLM. Se requiere más investigación<sup>(6)</sup>.

Enzzo J y col., evaluaron la eficacia y seguridad del DLM en el tratamiento del linfedema posterior a cáncer de mama. En ECA se compararon DLM y manga con un tratamiento sin DLM y manga, los resultados volumétricos fueron inconsistentes dentro del mismo ensayo y se requiere más investigación. Concluyendo que el DLM es seguro y puede ofrecer un beneficio adicional al vendaje de compresión para reducir

el edema <sup>(7)</sup>.

Este trabajo tiene como objetivo exponer los fundamentos teóricos y mecánicos del drenaje linfático y su intervención como método de tratamiento para el linfedema secundario a cáncer de mama. Se aborda la biomecánica, por ser un área inmersa en la fisioterapia dedicada al estudio y análisis de la acción de las fuerzas mecánicas y los efectos de su aplicación sobre el cuerpo humano, además ha contribuido a generar nuevas áreas del conocimiento y a re-direccionar las ya existentes.

## SISTEMA LINFÁTICO (SL)

### 1. ANATOMÍA

El SL está formado por corrientes linfáticas, ganglios linfáticos y linfa <sup>(8)</sup>. En las extremidades se divide en: a. El superficial o epifascial es el que transporta más volumen de linfa. El 80 % de ese volumen fluye a través de los colectores superficiales <sup>(9)</sup> y b. El profundo o subfascial drena la linfa producida en los músculos, huesos, articulaciones y nervios.

### CORRIENTES LINFÁTICAS DEL MIEMBRO SUPERIOR <sup>(10-13)</sup>

- a. **Corrientes linfáticas superficiales.** Los vasos linfáticos superficiales recogen la linfa de la dermis y del tejido celular subcutáneo (TCS) y la conducen a la región del hombro. Se inician a partir de una extensa red superficial que cubre la cara palmar de los dedos y de unos vasos linfáticos de la cara dorsal de los mismos, confluyen hacia los colectores situados en la cara dorsal de los metacarpiano, adoptan un trayecto rectilíneo que les hace converger hacia la muñeca para forman cuatro grupos: anteriores y posteriores.
- Corrientes linfáticas del antebrazo: dos anteriores: radial anterior o antero-externa: formado por 3 a 10 vasos linfáticos. Cubital anterior o antero-interna: formado por 5 a 8

vasos. Y dos posteriores; la corriente radial posterior o póstero-externa: 5 a 15 vasos linfáticos y corriente cubital posterior o póstero-interna: formado por 5 a 15 vasos linfáticos.

- Corrientes linfáticas del brazo: anterior o bicipital: formado entre 9 y 17 vasos linfáticos, se extiende desde el codo hasta llegar a diferentes grupos ganglionares de la axila. Interna o basílica: 2 o 3 vasos linfáticos, es la continuación de las corrientes cubitales anterior y posterior, se pueden definir dos trayectos, una se continúa con la corriente humeral profunda y llega a los ganglios profundos de la axila y el otro llega a los centros ganglionares axilares. Externa o cefálica: formados por 1 - 2 vasos. Es la continuación de las corrientes radiales anterior y posterior. Va desde el tercio inferior del brazo, corre por el canal bicipital externo y sigue por el surco delto-pectoral, se pueden describir tres variantes: a. Desembocar a la región axilar b. A la región supraclavicular pasando por delante de la clavícula para terminar en los ganglios de la cadena cervical transversa (vía descrita por Mascagni 1787 y posteriormente por Sappey 1888) c. Al grupo clavi-pectoral de la vena cefálica, de ahí pueden partir dos colectores, uno siguiendo la vía cefálica hasta la axila y el otro cruzando la cara anterior de la clavícula hasta alcanzar los ganglios supraclaviculares.
- b. **Corrientes linfáticas profundas.** Los linfáticos se inician en zonas profundas (músculos y periostio) de los dedos y la mano.
  - Corrientes linfáticas del antebrazo: existen tres corrientes linfáticas anteriores: - radial o externa; - cubital o interna; - media o interósea anterior. Y una - posterior o interósea posterior. Todas ellas se reúnen a nivel del pliegue del codo para formar una corriente terminal, la corriente humeral.
  - Corriente linfática del brazo: corriente

humeral común profunda. Formada por 1 a 4 vasos linfáticos, desembocan en los centros ganglionares de la axila.

## **CENTROS GANGLIONARES DEL MIEMBRO SUPERIOR** <sup>(10-13)</sup>

### **Centros ganglionares superficiales**

- Cadena basílica (supra-epitrocleares): Son 1 a 3 ganglios. Recibe el drenaje del dedo índice, anular y meñique y la región antero-interna y pósterio-interna de la mano y el antebrazo. Drenan directamente en el hueco axilar.
- Cadena cefálica (del surco delto-pectoral): Son 1 a 3 ganglios. Estos ganglios se pueden encontrar: a. En el canal bicipital externo, un ganglio bicipital externo o de Echeverry. b. En el tercio superior del brazo, un ganglio delto-bicipital o de Caplán. c. En el surco delto-pectoral, 1 o 2 ganglios delto-pectoral o de Aubry, y d. En el triángulo delto-pectoral, 1 a 3 ganglios clavipectoral.
- Cadena cubital superficial: 1 o 2 ganglios. Recibe el drenaje linfático del dedo meñique, drenan en la cadena basílica a nivel de la región del codo.

**Centros ganglionares profundos:** Existen seis centros ganglionares:

- Cadena ganglionar axilar.- Cadena humeral.
- Cadena radial.- Cadena cubital.
- Cadena interósea anterior. - Cadena interósea posterior.
- Cadena ganglionar axilar: representa el centro principal del drenaje linfático del miembro superior, la mama y de las regiones antero y pósterio-laterales de la pared torácica. A nivel axilar cuatro grupos, tres verticales y una horizontal.  
Cadenas ganglionares verticales:
- Cadena mamaria externa: 3 a 8 ganglios, representa el centro más importante del drenaje linfático del miembro superior, la mama y la piel de la región anterior del tórax.

Drenan en los ganglios torácicos superiores y en los ganglios axilares.

- Cadena torácica superior: 2 o 3 ganglios. Recibe el drenaje linfático de la cadena mamaria externa, drena los ganglios inferiores de la vena axilar (cadena infraclavicular de los autores clásicos).
- Cadena subescapular inferior: 2 o 7 ganglios. Drena su linfa en los ganglios de la vena axilar.
- Cadena horizontal de la vena axilar: 8 o 10 ganglios, es la más constante. Formada por cuatro sub-cadenas secundarias: anterior, posterior, superior e inferior: 5 a 7 ganglios linfáticos, recibe el drenaje de todas las regiones del miembro superior y de la pared anterior y posterior del tórax y de los tres grupos verticales descritas.

### **Corrientes linfáticas derivativas** <sup>(10,11,13,14)</sup>

Se caracterizan porque no tienen estación ganglionar axilar. Se clasifican en extra-axilares e intra-axilares.

#### **Extra-axilares**

- Corriente cefálica o de P Mascagni.
- Corriente escapular posterior o de I Caplan, o Deltotricipital: se inicia en los dedos índice o pulgar o en el quinto dedo, se sitúa en la cara pósterio-externa del brazo siguiendo el surco deltotricipital, drena en el ganglio circunflejo escapular, descrito por Bourgerly 1896. Ubicado en el triángulo de los redondos: límites: redondo menor por arriba, redondo mayor por abajo y húmero por fuera. La porción larga del músculo tríceps braquial divide a este triángulo en 2 formaciones, el triángulo homo-tricipital y el cuadrilátero húmero tricipital o de Velpau <sup>(14)</sup>.

#### **Intra-axilares**

- Corriente radio-húmero-cervical o JLCiucci. Formada por 1 solo vaso linfático.  
Nace en la corriente radial superficial, perfora la aponeurosis en tercio inferior de brazo, a nivel del canal bicipital interno continuando junto a

la corriente humeral. En paralelo con la vena axilar, asciende por detrás de la clavícula sin hacer estación ganglionar en axila y termina en la cadena yugular interna.

## 2. CIRCULACIÓN LINFÁTICA (LINFOCINÉTICA)

Los linfáticos iniciales son el sitio de formación de linfa. Las células endoteliales del capilar linfático están unidas por filamentos que se anclan al tejido conectivo circundante. En las uniones de las células endoteliales adyacentes, el borde de una célula endotelial se superpone al borde de la célula adyacente, de tal manera, que forman una válvula diminuta que se abre hacia el interior del capilar linfático <sup>(15)</sup>.

El líquido intersticial, junto con sus partículas en suspensión, puede empujar la válvula para abrirla y fluir directamente hacia el capilar linfático, pero este fluido tiene dificultad para salir, porque cualquier reflujo cierra la válvula de aleta <sup>(16)</sup>. La progresión se ve facilitada por los gradientes de presión del líquido intersticial y el que penetra al interior de los linfáticos iniciales <sup>(17,18)</sup> y por presiones tisulares circundantes (estiramiento de la piel, contracciones de los músculos y el pulso arterial) <sup>(19)</sup>. Alrededor de los capilares linfáticos se disponen fibrillas de colágeno, estos filamentos de proteoglicanos actúan como un espaciador entre las células <sup>(15)</sup> y sirven para mantener abierta la luz de los capilares linfáticos cuando por algún proceso inflamatorio, el tejido perivascular se edematiza y aumenta la presión hidrostática sobre las paredes endoteliales <sup>(20,21)</sup> y nuevas vías linfáticas (preexistentes) pasan a ser funcionales <sup>(22)</sup>. Los linfáticos iniciales se transforman en pre-colectores, formando vasos de calibre cada vez mayor. Estas estructuras presentan válvulas en su interior dando lugar a los linfangiones. El flujo linfático continúa por medio de un bombeo progresivo en el que intervienen las contracciones de las células musculares linfáticas y las válvulas que evitan

el reflujo de la linfa. El “linfangión” <sup>(23)</sup> es el segmento de un vaso linfático comprendido entre dos válvulas con actividad contráctil propia (Unidad anatómico-funcional) <sup>(24)</sup>. Los colectores pre-nodales llevan la linfa a uno o más ganglios linfáticos, donde se filtra de antígenos, iniciándose así el primer eslabón de la respuesta inmune. Los colectores pos-nodales forman el tronco yugular, el subclavio y el bronco-mediastínico, formando el conducto linfático derecho o gran vena linfática. Drena la linfa del miembro superior derecho, la mitad derecha la cabeza, del cuello y del tórax. Desembocando en el ángulo formado por la yugular-subclavia derecha. El conducto torácico se inicia en la parte superior del abdomen por fusión de los troncos: lumbar derecho, lumbar izquierdo y el tronco intestinal y se unen formando la cisterna de Pecquet. Asciende por delante de la columna vertebral, a nivel de la base del cuello, drena la linfa de la parte restante del cuerpo, en el ángulo venoso yugulo-subclavio izquierdo <sup>(11)</sup>.

De lo expuesto, se resume que el flujo linfático está determinado principalmente por: a- la presión del líquido intersticial y b- la actividad de la bomba linfática. Esta se vuelve muy activa durante el ejercicio, aumentando el flujo linfático de 10 a 30 veces <sup>(15)</sup>.

Por otra parte, las presiones generadas por las contracciones linfáticas constituyen la principal fuerza del flujo linfático. Todas las demás fuerzas, son secundarias o de apoyo a las creadas por las contracciones linfáticas espontáneas <sup>(25)</sup>. Se consideran fuerzas adyuvantes: la contracción de los músculos esqueléticos, los movimientos respiratorios, el estiramiento de la piel y las fuerzas mecánicas externa ejercida sobre los tejidos: cambios de posturas y drenajes <sup>(9,15,21,26-28)</sup>.

## RESEÑA HISTÓRICA DEL DLM

Émil Vodder en 1932, reconocido como el fundador del DLM, descubre esta técnica de forma intuitiva, que tiene como objetivo activar

la circulación linfática, sobre todo la subcutánea y el automatismo tanto de los vasos como de los ganglios linfáticos facilitando la eliminación del líquido intersticial y de la linfa. En 1936 publicó "*Le Drainage lymphatique*" donde estableció la práctica del drenaje linfático como uno de los mejores métodos de tratamiento médico.

El DLM es utilizado actualmente por diferentes escuelas de pensamiento como Casley-Smith, Leduc y Földi, quienes han continuado con las investigaciones y han hecho nuevos aportes al método original de Vodder.

- Método Casley-Smith. Crean la terapia física compleja, incluye el estudio de la microcirculación, el uso de benzopironas para tratar la filiarisis linfática y otros edemas altos en proteínas. El tratamiento combina DLM, secuencias de ejercicio descongestionantes, respiración profunda, cuidados de la piel, vendajes de baja elasticidad y/o prendas de contención <sup>(29)</sup>.
- Método Leduc. Utiliza dos tipos de maniobras: la maniobra de reabsorción, en la que el líquido y las macromoléculas del tejido intersticial penetran en la luz del vaso linfático inicial. Y la maniobra de llamada, en la que se estimula la contracción de los colectores linfáticos para su evacuación. Emplea DLM, vendajes multicapas, presoterapia secuencial intermitente y ejercicios respiratorios específicos <sup>(30)</sup>.
- Método Földi. En la década de los 80, lidera el campo del tratamiento conservador con la terapia descongestiva compleja <sup>(31)</sup>. El método está dividido en tres componentes:
  - a. Miolinfokinesis: ejercicios para ayudar a circular la linfa
  - b. Aplicación de DLM
  - c. Sistema de compresión que se lleva a cabo mediante vendajes hechos con técnicas específicas; vendajes multicapas primero y luego medias o mangas.

Es la terapéutica más utilizada para el tratamiento del linfedema <sup>(32)</sup>.

Las tres escuelas emplean fisioterapia combinada, que consiste en varios procedimientos que se combinan en un solo tratamiento.

## BIOMECAÁNICA

La biomecánica es la ciencia que estudia la relación entre las estructuras biológicas y el medio ambiente. Su aplicación en el análisis del movimiento, ha permitido determinar la influencia de fuerzas internas que actúan sobre los músculos esqueléticos (cinética) y de fuerzas externas: la gravedad y la fricción, las cuales producen efectos que modifican su estado <sup>(33)</sup>. Hecho que ha impulsado a generar nuevas áreas del conocimiento que están siendo desarrolladas y las ya existentes son re-direccionadas.

Es el caso de la biomecánica ocupacional que analiza una tarea u oficio con el fin de obtener un máximo rendimiento, al diseñar actividades sin riesgo de sufrir daño. Por otra parte, la biomecánica fisioterapéutica aborda la anatomía desde un punto de vista funcional para tratar o disminuir las disfunciones que afectan al sistema músculo esquelético en sus aspectos estáticos y dinámicos <sup>(34)</sup>. Estas dos sub-disciplinas han contribuido al desarrollo de nuevos métodos de tratamiento en diversos ámbitos de la rehabilitación.

En cuanto a la fisioterapia oncológica, donde se evalúan las secuelas dejadas por los tratamientos para el cáncer de mama, que deriva en linfedema e impotencia funcional en el brazo del lado de la mastectomía con consecuencias negativas en la calidad de vida de estos pacientes. Recientemente se han desarrollado nuevas terapias para el linfedema como el drenaje linfático postural (DLP) <sup>(35)</sup>, procedimiento que utiliza los principios fundamentales de la física mecánica (mecánica de la posición: la gravedad /centro de gravedad. Fuerza: intensidad /dirección) para el estudio y análisis de la acción de estas fuerzas mecánicas y los efectos de su aplicación sobre el cuerpo humano <sup>(36)</sup>. Esta técnica está indicada

para la prevención y tratamiento de miembros linfedematosos.

## **DRENAJES LINFÁTICOS**

Los drenajes linfáticos son técnicas que se fundamentan en los conocimientos de la biomecánica, porque utilizan las fuerzas externas de modo conveniente para producir efectos terapéuticos en los tejidos blandos.

Tienen como objetivo activar la circulación de la red linfo-venosa cutánea superficial; proporcionando movilidad a la piel, al TCS y flexibilizar el sistema de fascia. El drenaje linfático se clasifica en: drenaje linfático postural y drenaje linfático manual.

### **a. Drenaje Linfático Postural (DLP)**

Consiste en la correcta posición de los segmentos corporales favorecidos por la fuerza de la gravedad (Newton, Ley de gravitación universal)<sup>(37)</sup>. Esta fuerza, se ejerce vectorialmente de arriba hacia abajo en todo el cuerpo y se establece como método por ser compatible con la anatomía y fisiología del sistema venoso y linfático.

La posición en “decúbito lateral con flexo-elevación del miembro superior afecto” (cambios de postura del brazo) acelera el transporte de las corrientes linfáticas en una sola dirección (desde la mano hasta la base del cuello), iniciando su trayecto en los espacios intersticiales como capilares linfáticos, continúan en colectores linfáticos que alcanzan los troncos y estos, finalmente desembocan a la derecha, en el conducto linfático y a la izquierda en el conducto torácico<sup>(38)</sup>. El DLP sigue el ordenamiento anatómico, la secuencia y dirección de las corrientes linfáticas superficiales, precipitando la linfa a los confluente venosos yugulo-subclavios derecho e izquierdo respectivamente.

### **b. DLM**

Consiste en ejercer con las manos una fuerza

de fricción o deslizamiento sobre la piel y TCS, con el fin de mover la linfa contenida en los espacios intersticiales y/o vasos linfáticos y guiarla hacia territorios linfáticos sanos (obstrucción linfática) para que, a través de vías colaterales, comunicaciones linfo-venosas, o el mismo sistema linfático, pueda ser vertida a la circulación sanguínea.

La técnica se ejecuta con las palmas de la mano y los dedos, haciendo movimientos de forma longitudinal, en semicírculos, o en espiral<sup>(39)</sup>. La eficacia de las maniobras manuales depende de la posición, la intensidad y la dirección. a. La posición: es la alineación con declive de los segmentos, que se adecúa intencionalmente en la misma dirección en que actúa la fuerza de la gravedad b. La intensidad: magnitud de la fuerza ejercida sobre la piel y tejido subcutáneo, esta fuerza se mide por el desplazamiento de la piel sobre la fascia superficial, “no debe producir dolor” c. La dirección o sentido: determina hacia donde se dirige la fuerza, debe seguir la dirección de las corrientes linfáticas superficiales<sup>(33)</sup>.

El DLM está contraindicado en cáncer no tratado, infecciones agudas (celulitis, erisipelas, linfangitis, micosis), reacciones alérgicas, flebitis y tromboflebitis<sup>(39)</sup>.

## **SISTEMA FASCIAL (SF)**

El SF es una estructura de tejido conectivo, que forma una red tridimensional, de importancia en el movimiento y metabolismo celular. Se distinguen tres tipos diferentes de fascias: la superficial que está más conectado a la piel, la profunda a los músculos y la visceral a las vísceras<sup>(40)</sup>.

La microestructura del SF está comprendida por fibras: principalmente de colágeno (60 %-70 %), fibras de elastina y reticulina. Tejido de cohesión: heparina, fibronectina y ácido hialurónico. Células libres: como los fibroblastos, que segregan el colágeno y la sustancia

fundamental: sustancia viscosa formada por agua y glucosa-aminoglicanos que permiten el intercambio celular <sup>(41,42)</sup>.

Entre las funciones del SF está la de sostén y soporte mecánico de los sistemas locomotor, nervioso, vascular y linfático. La función de coordinación hemodinámica: dado que el sistema venoso y linfático son estructuras inestables que no dispone de elementos estructurales propios, la fascia proporciona consistencia y elasticidad, trabajando como una bomba auxiliar para colaborar en el envío de sangre y linfa desde la periferia hacia el corazón <sup>(43)</sup>.

El SF asegura la homeostasis del organismo y para un adecuado intercambio de los líquidos corporales debe haber una correcta movilidad de los tejidos para que no se altere la microcirculación y por tanto el equilibrio de Starling (equilibrio en la dinámica capilar, cuando las fuerzas que intercambian los fluidos entre los espacios intra-vasales e intersticiales hidrostática y coloido osmótica son iguales), se produce endurecimiento de la sustancia fundamental y acumulación de toxinas impidiendo la adecuada nutrición de los tejidos; con producción excesiva de colágeno que fibrosa el tejido, formando áreas de atrapamiento y compromiso vascular de las estructuras contráctiles <sup>(42)</sup>.

Los traumatismos, las cicatrices, las adherencias y el estrés mecánico pueden crear disfunciones, en el cual las capacidades elásticas, plásticas y visco-elásticas de la fascia quedan reducidas o bloqueadas, también la capacidad de movimiento y flexibilidad de estructuras adyacentes <sup>(40,44)</sup>.

## DISCUSIÓN

Los reportes sobre la incidencia del linfedema secundario son muy variables. Al respecto Petrek y col., señalan que la incidencia del linfedema, osciló entre 6 % y 30 % en pacientes con

carcinoma de mama <sup>(45)</sup>. Por su parte Campisi y col., la combinación de radioterapia y disección ganglionar axilar reportó una incidencia de 35 % <sup>(46)</sup> y según Ferrandez y col., de 41 % <sup>(47)</sup>. Tomando como referencia las estadísticas antes mencionadas se deduce que existe aproximadamente entre un 60 % a 70 % que no desarrolla linfedema. Al respecto, Földi autor de las teorías sobre el restablecimiento del drenaje linfático por circulación colateral, considera que este puede establecerse de tres formas: a. Desarrollo de anastomosis linfo-venosas para derivar la linfa hacia las venas vecinas, por medio de uniones directas. b. A través de anastomosis linfo-linfáticas. Como ocurre después de la exéresis quirúrgica de los linfáticos que por neo-angiogénesis formarían nuevos vasos linfáticos y c. La linfa es evacuada por vías colaterales, al igual que la circulación sanguínea.

Estudios basados en imágenes linfaangiográficas reportaron que la incidencia de linfedema posmastectomía está predeterminada y es consecuencia de la ausencia de comunicaciones linfo-venosas que no permiten un drenaje adecuado del brazo después de la disección de los ganglios linfáticos axilares <sup>(48)</sup> Kubik y otros autores coinciden en que la apertura de cortocircuitos linfo-venosos es uno de los métodos de la naturaleza para derivar un bloqueo quirúrgico, esto ha sido confirmado en el ser humano en condiciones normales <sup>(49-53)</sup>.

Investigaciones anatómicas llevadas a cabo por Ciucci y col., han demostrado la existencia de corrientes derivativas o compensatorias del miembro superior sin estación ganglionar axilar. Las corrientes: cefálica, presente en un 80 % de los casos; escapular posterior, presente en un 30 % a 70 % de los casos; y radio-húmero cervical, encontrada en el 2 %. Aun cuando no son constantes en todos los pacientes podrían sustituir el drenaje ante un bloqueo o daño de los vasos linfáticos <sup>(26)</sup>. Estudios efectuados en pacientes con cáncer de mama con ganglios

positivos, respaldan que las inyecciones con verde de indocianina sobre la vena cefálica visualiza de manera confiable la vía Mascagni-Sappey (MS) cuando está presente. La vía MS se visualizó en el 78 % de los pacientes, el destino anatómico más frecuente del canal fue el surco delto-pectoral en el 83 % de los pacientes y la axila en el 17 % restante <sup>(54)</sup>.

La intervención del DLM en el linfedema secundario al tratamiento de cáncer de mama se realiza sobre la base de un sistema linfático que ha sido lesionado, la disección de los ganglios linfáticos que reciben gran parte del drenaje del miembro superior, la glándula mamaria y las regiones antero y pósterolaterales de la pared del tórax, pueden interrumpir el flujo linfático a nivel axilar. Hecho que cambia la anatomía en el sistema linfático y en consecuencia cambia también la orientación del DLM. Se ha confirmado que la linfa estancada encuentra nuevas vías de drenaje, bien sea a través de un camino preexistente o construye un nuevo camino, mediante la formación de nuevos vasos linfáticos a partir de vasos pre-existentes, conocido como linfangiogénesis <sup>(55)</sup>. Estudios por imágenes (gammagrafías) han mostrado que la regeneración de los linfáticos de la axila es común después de una disección axilar y puede prevenir el linfedema. Además, los vasos linfáticos regenerados y el reflujo dérmico (el reflujo de la linfa a la piel) contribuyen a la restauración de la vía original o al desvío de la vía linfática a otros ganglios regionales <sup>(56)</sup>. Podemos concluir en:

- La complejidad en la patogenia del linfedema y las diferencias individuales (extensión de la disección ganglionar axilar, número de ganglios axilares positivos, complicaciones posoperatorias, radioterapia axilar, infecciones e índice de masa corporal) son factores de riesgos para el desarrollo del linfedema relacionado con los tratamientos para el cáncer de mama. Sin embargo, las

variaciones anatómicas en las vías de drenaje linfático juegan un papel importante en la restitución. Esta compleja cadena de eventos impredecibles que circunda al linfedema van a determinar los resultados de la aplicación del DLM.

- Los hallazgos de vías derivativas en el miembro superior han permitido mejorar los procedimientos terapéuticos y a re-direccionar el drenaje linfático superficial local. La aplicación de DLM siguiendo las vías cefálica MS y escapular posterior, ha mostrado buenos resultados (en casos de vaciamiento axilar y/o radioterapia) <sup>(35)</sup> cuando se drena de la zona de bloqueo (región axilar) hacia vías de sustitución: axila-supraclavicular y axila-escapular posterior.
- Es necesario la realización de estudios complementarios (info-gammagrafía isotópica) para establecer la funcionalidad del flujo linfático y los sitios de drenaje, permitiendo un manejo adecuado del linfedema y efectuar las medidas terapéuticas.
- En el linfedema obstructivo, la linfa está presente en los linfáticos sub-epidérmicos y el líquido estancado se acumula principalmente en el tejido subcutáneo (entre los tabiques fibrosos y los lóbulos de grasa) y por encima y debajo de la fascia muscular <sup>(57)</sup>. Por lo tanto, el primer objetivo del DLM es disminuir la dureza (fibrosis) de la fascia superficial (fascia subcutánea o hipodermis) para mover el líquido tisular estancado hacia territorios linfáticos sanos. Motivo por el cual se incluyó el sistema fascial en este estudio por ser un tejido de importancia en la terapia de drenajes, debido a que los sistemas venoso y linfático se ramifican en el espesor de esta fascia y no pueden disociarse dada su estrecha relación anatómica y función hemodinámica.
- La fibrosis posquirúrgica, la fibrosis pos-radiante, las infecciones dérmicas

que conducen a una fibrosis inflamatoria crónica con cambios degenerativos de los tejidos blandos, son factores que inhiben la regeneración linfática y la función linfática <sup>(58,59)</sup> con resultados negativos en el tratamiento conservador.

- El DLP y DLM, son fuerzas mecánicas externas que actúan sobre red linfo-venosa cutánea superficial, que aceleran el flujo linfático activo al confluente venoso yugulo-subclavio.

**AGRADECIMIENTOS:** A la Lic. Nieves Dalila Cadenas Alvarado por su apoyo a la investigación y orientaciones en la realización de este artículo.

## REFERENCIAS

1. Modi S, Stanton AW, Svensson WE, Peters AM, Mortimer PS, Levick JR. Human lymphatic pumping measured in healthy and lymphoedematous arms by lymphatic congestion lymphoscintigraphy. *J Physiol*. 2007;583(Pt 1):271-285.
2. Földi E. Factor bacteriano en la progresión del linfedema. 21 Congress of the European Group of Lymphology (GEL) 4<sup>th</sup> Meeting of the Latin-Mediterranean Chapter of the International Society of Lymphology (LMC-ISL). 1996 mayo 5-8; Roma, Italia.
3. Földi M, Foldi E, editores. *Linfología de Foldi para médicos y terapeutas de linfedema*. Munich: Elsevier GmbH; 2012.
4. Tsai-Wei Huang, Sung-Hui Tseng, Chia-Chin Lin, Chyi-Huey Bai, Ching-Shyang Chen, Chin-Sheng Hung, et al. Effects of manual lymphatic drainage on breast cancer-related lymphedema: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg Oncol*. 2013;11:15.
5. Andersen L, Højris I, Erlandsen M, Andersen J. Treatment of breast-cancer-related lymphedema with or without manual lymphatic drainage-a randomized study. *Acta Oncol*. 2000;39(3):399-405.
6. Devoogdt N, Van Kampen M, Geraerts I, Coremans T, Christiaens M. Different physical treatment modalities for lymphedema developing after axillary lymph node dissection for breast cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;149(1):3-9.
7. Enzzo J, Manheimer E, McNeely ML, Howell DM, Weiss R, Johansson KI, et al. Manual lymphatic drainage for lymphedema following breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(5):CD003475.
8. Kubik S. *Anatomie des Lymphgefäßsystem*. En: *Lehrbuch der Lymphologie* 3. Auflage Fischer Verlag Stuttgart; 1993.
9. Olszewski WL, Engeset A. Intrinsic contractility of pre-nodal lymph vessels and lymph flow in human leg. *Am J Physiol*. 1980;239:H775-783.
10. Ciucci JL, Vadra GD, Soracco J. Investigación anatómica del drenaje linfático del miembro superior. Su importancia en la patología traumatológica. *Rev Asoc Arg Ortop Traumatol*. 1996;62(4):544-571.
11. Latorre J, Ciucci J, Rosendo A. Anatomía del sistema linfático del miembro superior. *An Cir Card Vasc*. 2004;10(3):184-198.
12. Jacomo AL, Junqueira R. Anatomía del sistema linfático. *Cir Vasc*. 1996:1839-1842.
13. Ciucci JL. *Grandes corrientes linfáticas del miembro superior*. Argentina: Universidad Nacional de Buenos Aires; 1988.
14. Testut L, Latarjet A. *Compendio de anatomía descriptiva*. 22<sup>a</sup> edición. España: Elsevier Masson; 1996.
15. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 12<sup>a</sup> edición. Filadelfia: Elsevier Inc; 2011.
16. Scallan JP, Huxley VH. In vivo determination of collecting lymphatic vessel permeability to albumin: A role for lymphatics in exchange. *J Physiol*. 2010;588:243-254.
17. Breslin JW. Mechanical forces and lymphatic transport. *Microvasc Res*. 2014;96:46-54.
18. Scallan JP, Zawieja SD, Castorena-Gonzalez JA, Davis MJ. Lymphatic pumping: Mechanics, mechanisms and malfunction. *J Physiol*. 2016;594(20):5749-5768.
19. Leduc A, Leduc O. *Drenaje linfático. Teoría y práctica*. Barcelona, España: Elsevier; 2006.
20. Montalvo Arenas CE. *Biología celular e histología médica. Tejido linfático y órganos linfáticos*. UNAM. Facultad de Medicina. Disponible en: URL: <http://bct.facmed.unam.mx/wp-content/uploads/2018/08/Tejido-organos-linfoides.pdf>
21. Leduc A. De reportie van de posttraumatische

- oedemen. Tijdschrift voor Fysische Therapie. 1974;1:27-29.
22. Casley Smith JR. The role of the endothelial intercellular junctions in the functioning of the initial lymphatics. *Angiologica*. 1972;9:106-131.
  23. Mislin H. Detección experimental de automatismos autóctonos de vasos linfáticos. *Experientia*. 1961;17:29-30.
  24. Földi E, Földi M. En: Földi M, Kubik S, editores. *Physiologie und Pathophysiologie des Lymphgefäßsystems. Lehrbuch der Lymphologie 3. Auflage*, Fischer Verlag, Stuttgart; 1993.p.219-261.
  25. Olszewski WL. Contractility patterns of normal and pathologically changed human lymphatics. *Ann NY Acad Sci*. 2002;979:52-63.
  26. Krapp JC. *Linfedema posmastectomía*. Buenos Aires: Universidad Nacional de Buenos Aires; 1995.
  27. McGeown JG, McHale NG, Thornbury KD. Effects of varying patterns of external compression on lymph flow in the hind limb of the anaesthetized sheep. *J Physiol*. 1988;397:449-457.
  28. Olszewski WL. Contractility patterns of human leg lymphatics in various stages of obstructive lymphedema. *Ann NY Acad Sci*. 2008;1131:110-118.
  29. Casley-Smith JR, Boris M, Weindorf S, Lasinski B. Treatment for lymphedema of the arm-the Casley-Smith method: A noninvasive method produces continuous reduction. *Cancer*. 1998;83(12 Suppl American):S2843-2860.
  30. Leduc O, Leduc A, Bourgeois P, Belgrado JP. El tratamiento físico del edema de miembros superiores. *Cancer*. 1998;83(12 Suppl Americano):S2835-2839.
  31. Foldi E, Foldi M. En: Foldi M, Foldi E, editores. *Textbook of Lymphology*. Munich, Germany: Elsevier GmbH; 2006.
  32. Da Silva B, Leal NF, Angotti H, Vieira F, Ferreira J. Tratamientos fisioterapéuticos para el linfedema después de la cirugía de cáncer de seno: una revisión de literatura. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2009;17(5):730-736.
  33. Repetto Anibal. *Bases Biomecánicas para el análisis del movimiento humano*. Edición en CD-Rom. Disponible en: URL: <http://weblog.maimonides.edu/deportes/archives/basesbiomecanicas.pdf>
  34. Kapandji IA. *Cuadernos de Fisiología Articular. Miembro Superior*. 4ª edición. España: Masson, S.A; 1989.
  35. Olmos EP. Triada terapéutica para el tratamiento del linfedema posmastectomía. *Rev Venez Oncol*. 2018;30(2):137-147.
  36. Dufour M, Pilu M. *Biomecánica Funcional. Miembros, cabeza, troncos*. 2ª edición. España: Elsevier; 2008.
  37. Newton I, Turnbull H. *The Correspondence of Isaac Newton*. Inglaterra: Cambridge University Press; 1960.
  38. Brito J, Duque A, Merlo I, Murillo R, Vasco L, Filho L, editores. *Cirugía Vascular. Cirugía Endovascular Angiología*. 2ª edición. Medellín: Editorial Amolca; 2011.
  39. Földi M, Strobenreuther R. *Fundamentos de drenaje linfático manual*. 3ª edición. Madrid: Elsevier Mosby; 2005.
  40. Pinzón Ríos I. Sistema Fascial: Anatomía, biomecánica y su importancia en la fisioterapia. *Rev Mov Cient*. 2019;12(2):1-12.
  41. Ferrer, J. *Masaje avanzado: valoración y abordaje de las disfunciones del tejido blando*. España, S.A: Editorial Elsevier/Masson; 2011.
  42. Rubio, J, Paredes J. Una aproximación fascial a la fibromialgia. Capítulo II. En: *Fibromialgia. Propuesta de modelo fisiopatológico fascial*. 2004. Disponible en: URL: <https://www.efisioterapia.net/articulos/concepto-sistema-fascial-funcion-y-disfuncion-fascial>
  43. Pilat A. *Terapias miofasciales: inducción miofascial*. España: Editorial McGraw-Hill/ Interamericana de España, S.A; 2003.
  44. Bautista, P. Fascia nervio y disfunción somática osteopática. 2015. Disponible en: URL: <https://pacobautista.wordpress.com/2015/04/27/fascia-nervio-y-disfuncion-somatica-osteopatica/>
  45. Petrek JA, Heelan MC. Incidence of breast carcinoma-related lymphedema. *Cancer*. 1998;83:2776-2781.
  46. Campisi C, Boccardo F, Zilli A, Maccio A, Napoli F, Ferreira Azevedo W Jr, et al. Lymphedema secondary to breast cancer treatment: Possibility of diagnostic and therapeutic prevention. *Ann Ital Chir*. 2002;73(5):493-498.
  47. Ferrandez JC, Serin D, Bouges S. Frecuencia de linfedema del miembro superior después del tratamiento de cáncer de mama. Factores de riesgo. A propósito de 683 casos. *Bull Cancer*. 1996;83(12):989-995.
  48. Aboul-Encin A, Eshrawy I, Arafa S, Abboud A.

- The role of lymphovenous communication in the development of postmastectomy lymphedema. *Surgery*. 1984;95(5):562-566.
49. Kubik S. The role of the lateral upper arm bundle and the lymphatic watersheds in the formation of collateral pathways in lymphedema. *Acta Biol Acad Sci Hung*. 1980;31(1-3):191-200.
50. Edwards JM, Kinmonth JB. Lymphovenous shunts in man. *Br Med J*. 1969;4:579-581.
51. Rusznyák I, Földi M, Szabó G. En: Youlten L, editor. *Lymphatics and Lymph Circulation*, Oxford: Pergamon; 1967.p.517-524.
52. Threefoot SA. The clinical significance of lymphatic venous communications. *Ann Intern Med*. 1970;72(6):957-958.
53. Pressman JJ, Dunn RF, Burtz M. Lymph node ultrastructure related to direct lymphatic venous communication. *Surg Gynecol Obstet*. 1967;124(5):963-973.
54. Johnson A, Granoff MD, Suami H, Lee BT, Singhal D. Real-time visualization of the Mascagni-Sappey Pathway utilizing ICG lymphography. *Cancers (Basel)*. 2020;12(5):1195. doi: 10.3390/cancers12051195.
55. Alderfer L, Wei A, Hanjaya-Putra D. Lymphatic tissue engineering and regeneration. *J Biol Eng*. 2018;12:32.
56. Suami H, Koelmeyer L, Mackie H, Boyages J. Patterns of lymphatic drainage after axillary node dissection impact arm lymphedema severity: A review of animal and clinical imaging studies. *Surg Oncol*. 2018;27(4):743-750.
57. Olszewski WL, Ambujam PJ, Zaleska M, Cakala M. Where do lymph and tissue fluid accumulate in lymphedema of the lower limbs caused by obliteration of lymphatic collectors? *Lymphology*. 2009;4(3):105-111.
58. Avraham T, Clavin NW, Daluvoy SV, Fernandez J, Soares MA, Cordeiro AP, et al. Fibrosis is a key inhibitor of lymphatic regeneration. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(2):438-450.
59. Avraham T, Zampell JC, Yan A, Elhadad S, Weitman ES, Rockson SG, et al. The differentiation is necessary for soft tissue fibrosis and lymphatic dysfunction resulting from lymphedema. *FASEB J*. 2013;27(3):1114-1126.

## TUMOR FILODES BILATERAL A PROPÓSITO DE UN CASO

NOELIA M CARDOZO, LEONARDO BUHL, ÁNGEL BETANCOURT, FELIPE SALDIVIA

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

### RESUMEN

**OBJETIVO:** Presentar el caso de una paciente con tumor filodes bilateral, conocer comportamiento y manejo de dicha neoplasia, así como revisar la literatura actual. **CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 46 años, presenta aumento de volumen en mama izquierda, se observa tumor sólido, móvil, de 30 cm x 30 cm, adenopatías axilares múltiples, ecográficamente imagen nodular sólida 28 cm x 27 cm, hipoecoica, de contornos definidos; mamografía: mamas densas, con calcificaciones gruesas dispersas, se realizó una mastectomía simple izquierda, biopsia reporta tumor filodes benigno; 2 años después presenta tumor en cuadrante superior interno de mama derecha, de 4 cm x 3 cm, móvil, paciente se ausenta. Consulta un año después, al examen físico el tumor abarcaba la totalidad de la mama, de 20 cm x 23 cm, móvil, con mama supernumeraria ipsilateral. En la mamografía, mama densa con calcificaciones gruesas dispersas, se realizó una mastectomía simple con resección de la mama supernumeraria, cuya biopsia reporta: tumor filodes *borderline*. **DISCUSIÓN:** La bilateralidad en este tipo de tumor es infrecuente. Se han reportado pocos casos en los cuales ambos tumores eran benignos; ambos malignos o una combinación de los dos. **CONCLUSIÓN:** El tumor filodes corresponde a los tumores bifásicos de la mama, Puede ocurrir a cualquier edad, se presenta muy raramente en hombres, pueden ser benignos, *borderline*, y malignos, según su comportamiento biológico.

**PALABRAS CLAVE:** Mama, tumor, filodes, benigno, *borderline*, bilateral.

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** To submit the clinical case of a patient with bilateral phyllodes tumor, describe its management and a review the current literature. **CLINICAL CASE:** A 46 year old female patient, who presents with a 30 cm x 30 cm solid mobile tumor, multiple axillary enlarged lymph nodes. Ultrasound a 28 cm x 27 cm hypoechoic well defined solid mass. The mammography with gross disperses calcifications. The core needle biopsy reports phyllodes tumor. A simple left mastectomy was undertaken, which final biopsy concludes: Benign phyllodes tumor. Two years later, she presents with a 4 cm x 3 cm upper inner quadrant mass in the right breast, absenting herself from consultation. A year later, she returns to the consultation, with a 20 cm x 23 cm mobile tumor which compromises the whole breast, and ipsilateral accessory breast. Mammography shows gross disperse calcifications, core needle biopsy concludes biphasic tumor, and a simple mastectomy was performed with supernumerary breast resection. Definitive biopsy reported: Borderline phyllodes tumor. **DISCUSSION:** Bilateral phyllodes tumor is rare. There have been few case reports in which both tumors resulted benign, malignant or a mixture of both. **CONCLUSION:** Phyllodes tumor corresponds to biphasic tumors of the breast; it can present itself in any age, it's very rare in men, and can be benign, borderline or malignant according to its biological behavior.

**KEY WORDS:** Breast, tumor, phyllodes, benign, borderline, bilaterally.

---

Recibido: 16/02/2021 Revisado: 14/03/2021

Aceptado para publicación: 17/04/2021

Correspondencia: Dra. Noelia Cardozo. Ciudad Jardín, Cagua, Valencia, Estado Carabobo, Venezuela. E-mail: noelia.c@hotmail.com

---



---

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

---

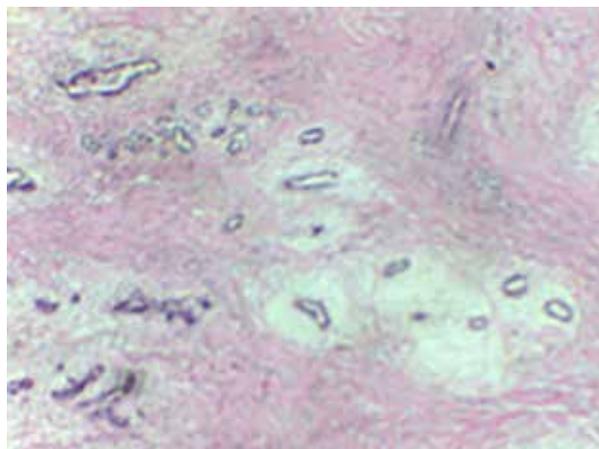
## INTRODUCCIÓN

**E**l tumor filodes es una neoplasia mixta de la glándula mamaria, descrita originalmente en 1838 por Johannes Muller, recibe este nombre por presentar apariencia de hojas, su incidencia es de 0,3 % a 0,9 %, con un amplio abanico de presentación clínica y comportamiento biológico, estos tumores se tratan adecuadamente mediante resección quirúrgica. La bilateralidad en este tipo de tumor es infrecuente. Se han reportado pocos casos en los cuales ambos tumores eran benignos, malignos o una combinación de los dos. La aparición de los tumores bilaterales puede ser en forma sincrónica o metacrónica, siendo esta última la más frecuente. Presentamos el caso de una paciente de 46 años con un tumor filodes benigno de mama izquierda, que 2 años posterior presentó un tumor filodes *borderline* en la mama contralateral.

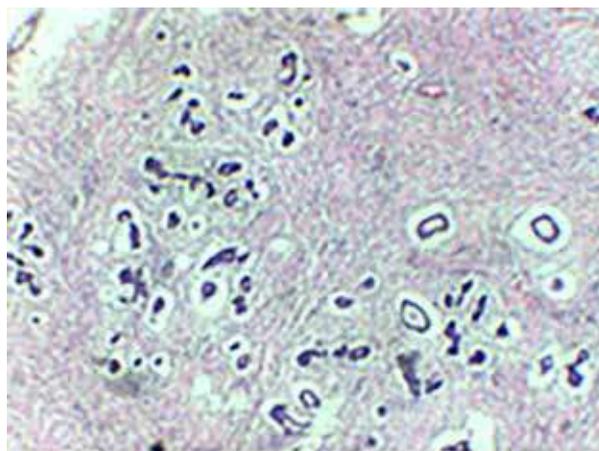
## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 46 años, quien inicia enfermedad actual en 2014, cuando presenta aumento de volumen progresivo en mama izquierda, de 6 meses de evolución, al examen físico se observa un tumor sólido, blando, no adherido a planos profundos, móvil, que abarca la totalidad de la mama, de 30 cm x 30 cm, adenopatías axilares múltiples móviles, blandas, el examen ecosonográfico demuestra una imagen nodular sólida de gran tamaño 28 cm x 27 cm, hipoecoica, de contornos definidos, en la mamografía, mamas densas, se observan calcificaciones gruesas dispersas. La mama derecha era voluminosa, sin signos aparentes de lesiones. Se realizó una biopsia por aguja gruesa (BAG) con el hallazgo histológico de proliferación de componente mesenquimal y epitelial concluyendo como tumor filodes. Se realizó una mastectomía simple izquierda,

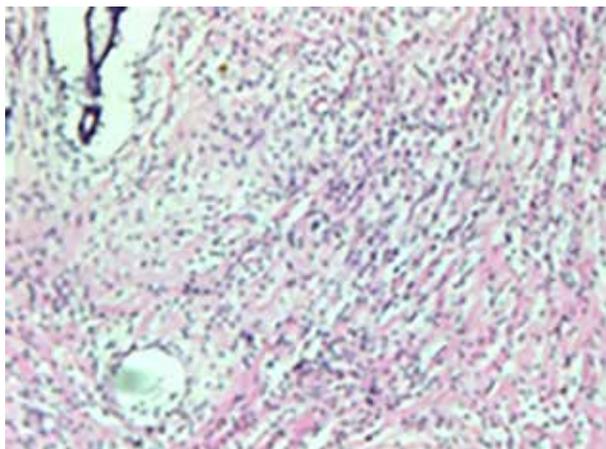
evidenciando tumor de 20 cm x 20 cm que ocupa toda la mama izquierda, con red venosa en relieve con la piel; cuya evaluación histológica reportó un tumor filodes benigno (Figura 1-4) con bordes de resección negativos con márgenes amplios; la paciente continua en control, evidenciándose en el año 2016 una lesión tumoral en cuadrante superior interno (CSI) de la mama derecha, de 4 cm x 3 cm, móvil, no doloroso, se solicitó ecografía y mamografía para evaluar la nueva lesión, sin embargo, la paciente se ausenta.



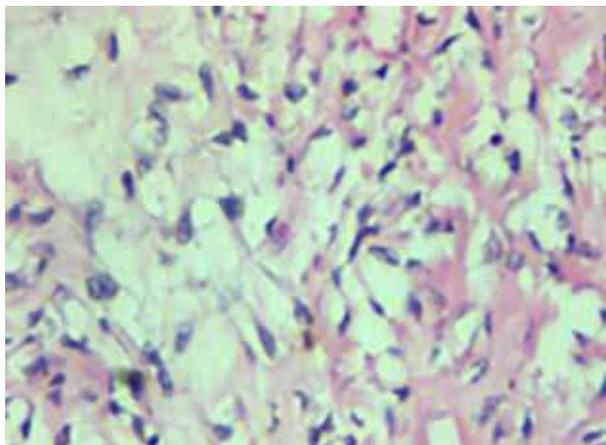
**Figura 1.** Tumor filodes benigno.



**Figura 2.** Tumor filodes benigno, ductos y estroma.



**Figura 3.** Tumor filodes benigno, estroma hiper celular.



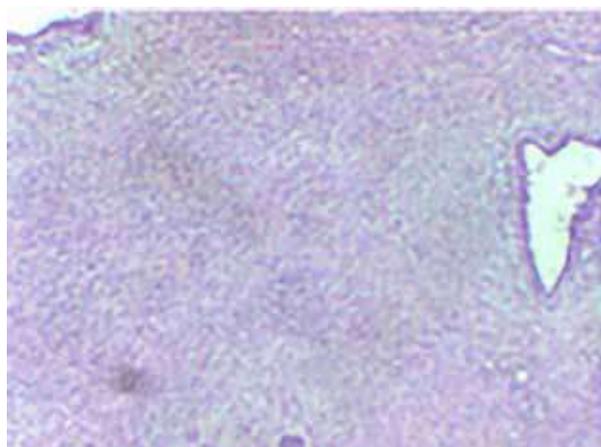
**Figura 4.** Atipias leve del estroma.

Consulta de nuevo en 2017, al examen físico el tumor abarcaba la totalidad de la mama, de 20 cm x 23 cm, móvil no doloroso, con mama supernumeraria ipsilateral (Figura 5). En la mamografía, mama densa, se observaron calcificaciones gruesas dispersas, se realiza BAG con el diagnóstico de tumor estromal y epitelial (tumor bifásico); se realizó una mastectomía

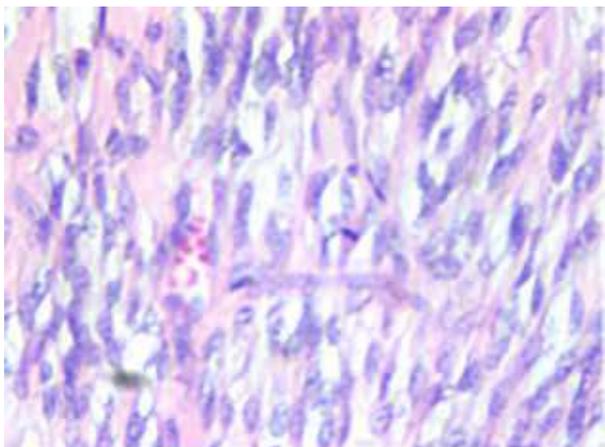


**Figura 5.** Paciente con tumor filodes *borderline*, mama supernumeraria derecha y cicatriz de mastectomía total izquierda por tumor filodes benigno.

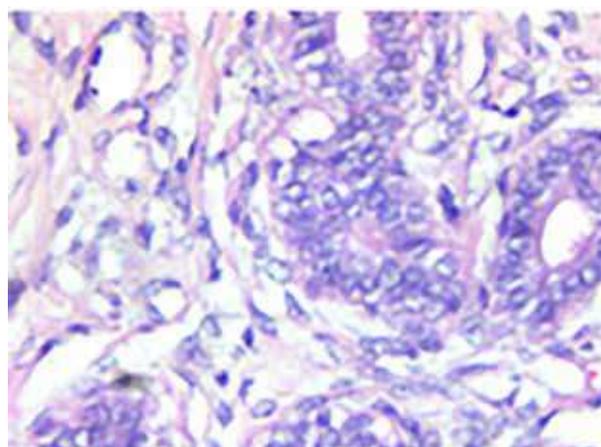
simple con resección de la mama supernumeraria, el diagnóstico definitivo fue tumor filodes *borderline* (Figura 6-8). Actualmente la paciente no presenta signos de enfermedad.



**Figura 6.** Tumor filodes *borderline*, estroma hiper celular.



**Figura 7.** Tumor filodes *borderline*, atipias y mitosis del estroma.



**Figura 8.** Tumor filodes *borderline*, ductos típicos.

## DISCUSIÓN

El tumor filodes corresponde a los tumores bifásicos de la mama, es decir, están constituidos por proliferación del componente epitelial y estroma mamario. Puede ocurrir a cualquier edad, se presenta muy raramente en hombres y se presenta más comúnmente en poblaciones asiáticas (aproximadamente el 7% de los tumores de mama) <sup>(1)</sup>.

Su tamaño es variable la mayoría de las veces 4 cm -8 cm (rango: 1 cm-40 cm) <sup>(2)</sup>. Clínicamente se presenta como un tumor duro, multinodular, bien definido, móvil y raramente doloroso. El tamaño suele ser voluminoso, de crecimiento rápido y con protusión a piel. Menos frecuentemente se puede observar retracción del pezón, ulceración, fijación a la pared torácica, enfermedad bilateral y afectación axilar <sup>(2)</sup>.

No hay criterios absolutos para determinar por ecsonografía o mamografía si existen diferencias entre lesiones benignas y malignas del tumor filodes <sup>(3-5)</sup>.

Macroscópicamente, los tumores más pequeños semejan fibroadenomas con un aspecto fibroso gris y blanco, mientras que los más

grandes semejan sarcomas. Histológicamente se asemejan a elementos epiteliales y del mesenquima de un fibroadenoma, pero se diferencia por el potencial de crecimiento y celularidad del estroma <sup>(6-8)</sup>.

Este tumor por su naturaleza, crece radialmente, comprime el parénquima mamario y crea una pseudocápsula a través de la cual sobresalen lengüetas. El examen del tejido conectivo en secciones múltiples es obligatorio, porque el filodes maligno puede estar presente solamente en una porción del tumor <sup>(6)</sup>.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con el fibroadenoma mediante criterios morfológicos. El tumor filodes benigno se caracteriza por una marcada hiper celularidad estromal y el maligno por una malignización del estroma con cambios metaplásicos <sup>(3,4)</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) los clasifica en tumores benignos, *borderline*, y malignos, según su comportamiento biológico de acuerdo a tres características histológicas: el patrón de crecimiento periférico, si es infiltrativo o expansivo, el índice mitótico del componente mesenquimático y las atipias nucleares.

Hanby A y col., los clasifican por las recidivas frecuentes en bajo grado, grado intermedio y alto grado<sup>(3)</sup>. La bilateralidad en este tipo de tumor es infrecuente. Se han reportado pocos casos en los cuales ambos tumores eran benignos o una combinación de ambos<sup>(9-12)</sup>.

La aparición de los tumores bilaterales puede ser en forma sincrónica o metacrónica, siendo esta última la más frecuente<sup>(9,10)</sup>. Es importante destacar que en nuestro caso particular se trata de una paciente que presentó un tumor filodes benigno de mama izquierda y un tumor filodes *borderline* de mama derecha, metacrónico.

El tratamiento es la cirugía, la escisión local ampliada con márgenes libres histológicos mayores de 1 cm o la mastectomía simple en caso de tumor filodes maligno o de gran tamaño que no permite una resección amplia con resultado estético adecuado. Los tumores filodes benignos, *borderline* y malignos se tratan con cirugía, aunque pueden recidivar en cualquiera de sus formas. El tratamiento adyuvante para el control local de la enfermedad es la radioterapia, aunque no tiene impacto sobre la supervivencia global<sup>(5)</sup>. No existen estudios prospectivos al respecto, su uso podría considerarse siguiendo el protocolo del tratamiento del sarcoma de tejidos blandos en casos seleccionados. Entre el 13 %-40 % desarrollan metástasis a distancia, principalmente pulmonar. La hormonoterapia no ha resultado efectiva en el tratamiento del tumor filodes. No existe evidencia del beneficio de la quimioterapia en la disminución de las recidivas y mortalidad, pero podría tener indicación para el grupo de pacientes con recidiva sistémica. El régimen utilizado contiene ifosfamida y doxorubicina<sup>(5,7)</sup>.

## REFERENCIAS

- Morante Z, Araujo J, Fuentes H, Neciosup S, Mas L, Gómez H. Tumor filodes de la mama, características y pronóstico en una cohorte retrospectiva con 7 años de seguimiento. *Carcinos*. 2015;5(1):10-18.
- Berni R, Notario A, Duarte J, Palácios J, De Bleecker A. Tumores filodes de la mama. Experiencia de 2 años. *Rev Cir Parag*. 2015;39(2):16-19.
- Hanby AM, Walker C, Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics: Tumours of the breast and female genital organs. WHO classification of tumours series - volume IV. Lyon France: IARC Press. Disponible en: URL: <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr788#citeas>
- Rosen PP. Rosen's Breast Pathology. En: Rosen PP, editor. Fibro-epithelial neoplasms. 3ª edición. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009.p.187-229.
- Brenes JM, Furió V, Aranzazu M, Merchán MJ, Ruiz J, Olivares M, et al. Manejo clínico, tratamiento y control local del tumor phyllodes mamario. *Rev Senol Patol Mamar*. 2013;26(2):52-57.
- Jiménez-López J, Márquez-Acosta G, Olaya Guzmán E, Gómez-Pue D, Arteaga Gómez A. Tumor phyllodes. *Perinatol Reprod Hum*. 2013;27(2):106-112.
- Mituś J, Reinfuss M, Mituś JW, Jakubowicz J, Blecharz P, Wysocki WM, et al. Malignant phyllodes tumor of the breast: Treatment and prognosis. *Breast J*. 2014;20(6):639-644. doi: 10.1111/tbj.12333.
- Van Osdol AD, Landercasper J, Andersen JJ, Ellis RL, Gensch EM, Johnson JM, et al. Determining whether excision of all fibro-epithelial lesions of the breast is needed to exclude phyllodes tumor: Upgrade rate of fibro-epithelial lesions of the breast to phyllodes tumor. *JAMA Surg*. 2014;149(10):1081-1085. doi: 10.1001/jamasurg.2014.73.
- Trabelsi A, Abdelkrim S, Hammedi F, Sahraoui W, Abdelkader B, Badreddine S, et al. Synchronous bilateral benign phyllodes tumor of the breast in a 32-year-old Woman. *World J Oncol*. 2010;1(1):45-46.
- Mrad K, Driss M, Maalej M, Ben Romdhane K. Bilateral cystosarcoma phyllodes of the breast: A case report of malignant form with contralateral benign form. *Ann Diag Pathol*. 2000;4(6):370-372.
- Liuzzi J, Fernández A, Velásquez Y, Rincón N. Cistosarcoma phyllodes bilateral un raro caso. *Rev Venez Oncol*. 2010;22(3):187-193.
- Castillo R, Muñoz V, Saldivia F, Prince J, Mora EV, Reigosa A, et al. Tumor filodes asociado a carcinoma. Reporte de dos casos y revisión de la bibliografía. *Rev Venez Oncol*. 2016;28(3):174-180.
- Gradishar W, Anderson B, Balassanian R, Blair S, Burstein H, Cyr A, et al. Breast cancer Version 2.

2015. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(4):448-475.
14. Thind A, Patel B, Thind K, Isherwood J, Phillips B, Dhaliwal K, et al. Surgical margins for borderline and malignant phyllodes tumours. *Ann R Coll Surg Engl.* 2020;102(3):10:165-173.
15. Hasdemir S, Tolunay Ş, Özşen M, Gökğöz MŞ. Phyllodes tumor of the breast: A clinic pathological evaluation of 55 cases. *Eur J Breast Health.* 2019;16(1):32-38.

# LIPOSARCOMA MIXOIDE PRIMARIO DE PULMÓN DE BAJO GRADO DE MALIGNIDAD UNA EXCEPCIONAL NEOPLASIA MESENQUIMATOSA

JUAN CARLOS ARAUJO-CUAURO, MILAGROS SÁNCHEZ

UNIDAD DE CIRUGÍA DE TÓRAX DEL CENTRO CLÍNICO PEDIÁTRICO, ANATOMÍA PATOLÓGICA UNIVERSIDAD DEL ZULIA. MARACAIBO, VENEZUELA

## RESUMEN

El liposarcoma mixoide es un tipo de neoplasia maligna compuesta por acúmulo de células mesenquimales, no lipogénicas, redondas u ovals, uniformes, conjuntamente con un número variable de lipoblastos en el seno de un estroma mixoide con vascularización plexiforme. **OBJETIVO:** Presentar un tipo de neoplasia maligna mesenquimatosa, que es rara e infrecuente en su localización en el parénquima pulmonar. Su diagnóstico y conducta terapéutica, así como la revisión la literatura actualizada. **CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 56 años de edad con una lesión en el pulmón derecho. Los estudios de imagen revelaron enfermedad localizada, con un reporte histopatológico que mostró neoplasia compuesta por lipoblastos atípicos, en un estroma mixoide. Con base en estos hallazgos se realizó el diagnóstico de liposarcoma mixoide primario de pulmón de bajo grado de malignidad. **DISCUSIÓN:** Los liposarcomas mixoides son infrecuentes, su mayor incidencia se registra en la edad adulta. Se clasifican en dos tipos: bajo grado, en el cual el porcentaje de células redondas es menor del 5 % y alto grado, en el cual se aprecia un porcentaje de células redondas mayor del 5 %. Su diagnóstico está fundamentado en la anatomía patológica. El tratamiento se basa en la exéresis tumoral quirúrgica. **CONCLUSIÓN:** Los liposarcomas son infrecuentes, y sobre todo los de origen pulmonar con diagnóstico fundamental basado en la anatomía patológica y tratamiento quirúrgico con o sin terapia adyuvante. **PALABRAS CLAVE:** Cáncer, liposarcoma, mixoide, neoplasia maligna, bajo grado.

## SUMMARY

The mixoid liposarcoma is a type of malignant neoplasm composed of an accumulation of uniform, non lipogenic, round or oval mesenchymal cells, together with a variable number of lipoblasts within a mixoid stroma with plexiform vascularization. **OBJECTIVE:** Our objective is presenting a type of this mesenchymal malignancy, which is rare and infrequent in this location in the lung parenchyma. The diagnosis and the therapeutic behavior, as well as the updated literature review. **CLINICAL CASE:** 56 year old female patient with an injury to the right lung. The imaging studies revealed localized disease, with a histopathological report showing neoplasm composed of atypical lipoblasts, in a mixoid stroma. Based on these findings, the diagnosis of low grade primary mixoid liposarcoma of the lung was made for us. **DISCUSSION:** The mixoid liposarcomas are infrequent; their highest incidence is recorded in adulthood. They are classified into two types: The low grade, in which the percentage of round cells is less than 5 %, and the high grade, in which a percentage of round cells greater than 5 % are observed. The diagnosis is based on the pathological anatomy. The treatment is based on the surgical tumor excision. **CONCLUSION:** The mixoid liposarcomas are infrequent, and especially in the pulmonary origin, with a fundamental diagnosis based on the pathological anatomy and the surgical treatment with or without use of adjuvant therapy.

**KEY WORDS:** Cancer, liposarcoma, mixoid, malignant neoplasm, low grade.

---

Recibido: 19/12/2020 Revisado: 18/03/2021

Aceptado para publicación: 26/04/2021

Correspondencia: Dr. Juan C Araujo. Dr. Adolfo Pons. IVSS. Av. Paul Moreno antigua Av. Fuerzas Armadas Sector Canchancha. Tel: 04146119640. E-mail: jcaraujoc\_65@hotmail.com. Código ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6559-5370>

---



---

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

---

## INTRODUCCIÓN

**E**l tumor torácico puede dividirse en: de la pared, mediastínicos y del parénquima pulmonar, el término es tumores del parénquima pulmonar genérico porque incluye neoplasias primarias malignas y benignas <sup>(1)</sup>.

Los tumores llamados genéricamente sarcomas, (palabra “sarcoma” quiere decir “del aspecto de la carne” describiendo la consistencia de estos tumores).

Los sarcomas son las neoplasias malignas mesenquimatosas de partes blandas relativamente raras e infrecuentes, se estima que solo cada año se diagnostican aproximadamente 5 000 casos, lo que representa un 1 % de todas las neoplasias de los tumores sólidos diagnosticadas en los adultos <sup>(1)</sup>.

El liposarcoma es un tumor maligno de origen mesodérmico derivado del tejido adiposo, representa una de las variantes más comunes o frecuentes del heterogéneo grupo de tumores llamados “sarcomas” o “sarcomas de partes blandas” <sup>(1,2)</sup>.

Estos tumores del tejido adiposo constituyen uno de los grupos más numerosos de neoplasias de los tejidos blandos, en donde los liposarcomas, en particular, son tumores derivados de células primitivas de origen mesodérmico capaces de diferenciarse hacia tejido adiposo, se describe entonces un tipo de tumor cuyo aspecto general, y microscópico es el de un acúmulo de células de grasa, con características malignas variables, supone una incidencia del 9,8 % al 18 % del total de los sarcomas de partes blandas, siendo la segunda variante histológica en frecuencia de estos tumores <sup>(1-3)</sup>.

Los liposarcomas se clasifican en: bien diferenciado, mixoide, de células redondas, pleomórficos y desdiferenciado, siendo el tipo mixoide la variante histológica más comúnmente reportada <sup>(3)</sup>.

Constituyen entre el 30 % - 35 % de la patología neoplásica de todos los liposarcomas. Son neoplasias casi exclusivas de los pacientes adultos, cuya tasa de incidencia se sitúa entre los 40 y los 60 años, con una ligera prevalencia de predominio en el sexo masculino <sup>(2,3)</sup>.

El liposarcoma mixoide según la Organización Mundial de la Salud (OMS), esta lo define como un tipo de neoplasia maligna compuesta por acúmulo de células mesenquimales, no lipogénicas, redondas u ovals, uniformes, conjuntamente con un número variable de lipoblastos en el seno de un estroma mixoide con vascularización plexiforme. Asimismo, admite en la actualidad una clasificación basada en cuatro tipos: 1. Bien diferenciado (o lipoma atípico). 2. Mixoide/células redondas. 3. Pleomórfico y 4. Desdiferenciado <sup>(4)</sup>.

Este tipo de tumoración de 1/3-1/2 del total de los liposarcomas, estos muestran una translocación cromosómica específica y recíproca, que se presente en más del 90 % de los casos, t (12;16), (q13; p1), que ocasiona la fusión del gen CHOP y FUS <sup>(4,5)</sup>.

Suelen ser lesiones que se extienden localmente hasta en el 33 %, independientemente del grado tumoral, en los propios tejidos blandos (extremidad contralateral, axila, retroperitoneo) y hueso. Son lesiones, que se localizan en lo profundo del muslo, los glúteos y la región poplíteica de adultos jóvenes, solo el 5 % de los casos tienen localización subcutánea.

Es rara su diseminación a distancia, debido a lo poco vascularizado. No obstante, en ocasiones se presentan focos tumorales de modo sincrónico o metacrónico varios, lo cual puede ser secundario a una anomalía de diseminación metastásica <sup>(6)</sup>.

Es un tumor maligno compuesto por células mesenquimales uniformes, redondas u ovals, no lipogénicas, junto con un número variable de lipoblastos atípicos en el seno de un abundante estroma mixoide, donde resalta una marcada

vascularización capilar plexiforme. Por lo que macroscópicamente aparecen bien circunscritos, multinodulares e intramusculares con aspecto gelatinoso y coloración blanco-rojiza, donde a veces, coexisten áreas amarillentas compuestas por adipocitos maduros o bien áreas con aspecto de carne de pescado, correspondientes a focos hiper celulares y de células redondas<sup>(3)</sup>.

Cuando se hace diagnóstico de liposarcoma suele ser debido a la evidencia contundente de la síntesis y almacenamiento de grasa en las células tumorales, con morfologías diversas; sin embargo, todos ellos muestran diferentes tipos de lipoblastos, los cuales son células grasas inmaduras caracterizadas por un núcleo hiper cromático indentado debido a la presencia de vacuolas de grasa en el citoplasma<sup>(7)</sup>.

Los liposarcoma mixoide son lesiones prácticamente únicas en su capacidad para producir metástasis en los propios tejidos blandos (extremidad contralateral, axila, retroperitoneo) y hueso (predilección por vértebras) incluso antes de que aparezcan en el pulmón<sup>(8)</sup>.

La tasa de metástasis oscila alrededor del 20 %-27 % en un intervalo de 2,2 años desde el diagnóstico inicial, con una tasa de supervivencia a 5 años del 91 % por lo que se han distinguido tres grados con diferente evolución clínica: grado I (<5 %); grado II (5 %-25 %) y grado III (>25 %) señalando notables diferencias pronosticas<sup>(4-7)</sup>.

Las lesiones grado I liposarcoma mixoide tienen buen pronóstico con una supervivencia a los 10 años que supera el 70 %, a pesar de la elevada tasa de recidivas locales (50 %). Las lesiones grado II liposarcoma mixtos mixoides y de células redondas, la evolución y el pronóstico son más difícil de predecir, por lo que el 10 % marca el límite entre las metastatizantes y no metastatizantes<sup>(9)</sup>.

Las lesiones grado III liposarcoma de células redondas se consideran sarcomas de alto grado y muestran una marcada capacidad metastatizante. En los liposarcomas mixoides frente al 79 %

en los liposarcomas de células redondas. La mortalidad está alrededor del 12 %<sup>(7-9)</sup>.

La localización más frecuente del liposarcoma mixoide es el tejido de las partes blandas profundas de las extremidades, con predilección en las del muslo, donde se sitúa más del 50 % del total de casos. Pero también existe un rasgo único limitado a los liposarcomas es su tendencia a aparecer en espacios viscerales, muy especialmente en el retroperitoneo<sup>(10)</sup>.

Además de estas localizaciones antes expuestas, el liposarcoma puede tener otros distintos orígenes como los situados en la región de la cabeza y cuello que constituyen el 5 % del total mientras que los originados en la extremidad superior suponen un 10 %. Otras localizaciones poco habituales incluyen el cordón espermático, la cavidad peritoneal, la axila, la vulva e incluso la mama.

La manifestación clínica principal de esta variante es la presencia de una masa palpable e indolora localizada en la profundidad de tejidos blandos profundos, por lo que representa un reto diagnóstico, debido al gran número de neoplasias que presentan un aspecto morfológico semejante<sup>(10,11)</sup>.

Los datos que deben hacer sospechar la presencia de este tipo de tumoración como ocurre con toda evaluación diagnóstica de cualquier otra lesión, el examen físico exhaustivo es crucial, y debe prestarse especial atención al tórax, abdomen y pelvis además de la extremidad afectada.

Asimismo, se debe proceder al estudio de la tumoración mediante técnicas de imagen como una radiografía convencional, que permitirá elucidar si existe o no afectación ósea. Seguidamente, se procede a realizar estudios de resonancia magnética, con y sin contraste. Los liposarcomas mixoides muestran hallazgos propios y distintivos en la resonancia que permiten sugerir el diagnóstico antes incluso de la realización de una biopsia; de nuevo la

especificidad de estos hallazgos depende en gran medida del grado de similitud entre la neoplasia y la grasa normal (es decir, de cuán bien diferenciada sea) <sup>(12)</sup>.

Como el pulmón puede ser el más frecuente de metástasis, de forma obligada y rutinaria se realizan una radiografía convencional y una tomografía computada (TC) de la región torácica. Asimismo, se recomienda la realización adicional de una tomografía computada de abdomen debido a la relativamente frecuente afectación del retroperitoneo y de los espacios viscerales <sup>(13)</sup>.

Deben realizarse, además, estudios de laboratorio que incluyan hemograma, velocidad de sedimentación y bioquímica elemental. Estos test suministran conocimientos sobre la respuesta sistémica inducida por la neoplasia y al tiempo proveen de una base para la ulterior monitorización de la terapia.

La realización de una biopsia es crucial, al igual que lo es el procedimiento utilizado para la obtención de la misma, que debe permitir un diagnóstico definitivo. El estudio histopatológico da las primeras claves sobre su comportamiento. El tejido requerido puede obtenerse bien mediante aspiración con aguja gruesa o tru-cut, como se hizo en nuestro caso.

Si bien es cierto que la gran mayoría de los liposarcomas se originan “de novo”, los de localización pulmonar primaria constituyen una excepción, es por esto que el propósito de la investigación es reportar el caso de una paciente femenina de 56 años de edad con liposarcoma mixoide de bajo grado de malignidad en el pulmón derecho, confirmando su diagnóstico mediante biopsia con aguja gruesa o tru-cut dirigida por tomografía computada de tórax.

### CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 56 años de edad, raza mestiza, de profesión docente, sin antecedentes patológicos de importancia que es remitida a la consulta de cirugía de tórax por presentar desde

hace tres meses tos persistente sin secreción que no responde al tratamiento, acompañada de dolor torácico tipo pleural, posteriormente presenta cuadro de disnea ante los esfuerzos, que se fue incrementando hasta aparecer incluso en los pequeños esfuerzos y que se acompaña de dolor torácico tipo opresivo.

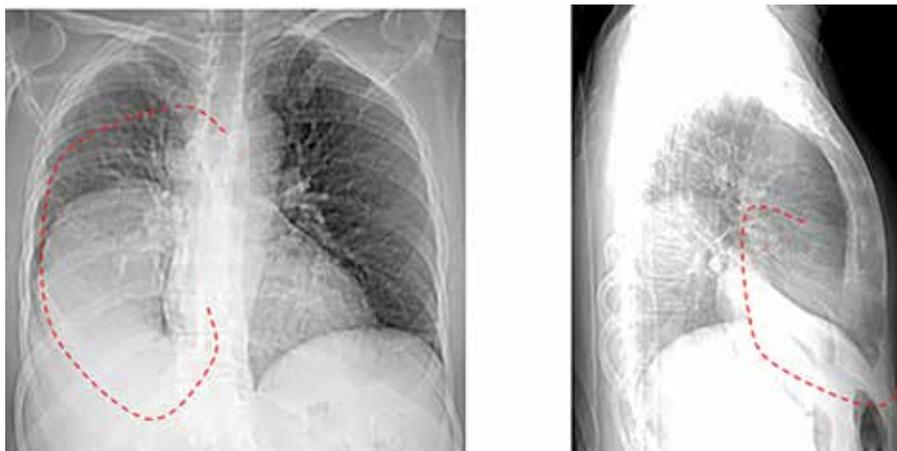
Al examen físico lo positivo en la exploración del aparato respiratorio encontramos murmullo vesicular disminuido en el tercio inferior del hemitórax derecho. El resto del examen físico fue dentro de lo normal.

Los exámenes complementarios realizados mostraron los siguientes resultados: hemoglobina: 12 g/L, velocidad de sedimentación globular: 22 mm/h, LDH: 201 mmol/L. Los estudios de imágenes: en la radiografía de tórax se observa imagen redondeada densa homogénea que ocupa 2/3 del hemitórax derecho, con desplazamiento del mediastino hacia el lado opuesto con rechazo y compresión de las estructuras cardiomediastinales y del pulmón (atelectasia) (Figura 1 A y B).

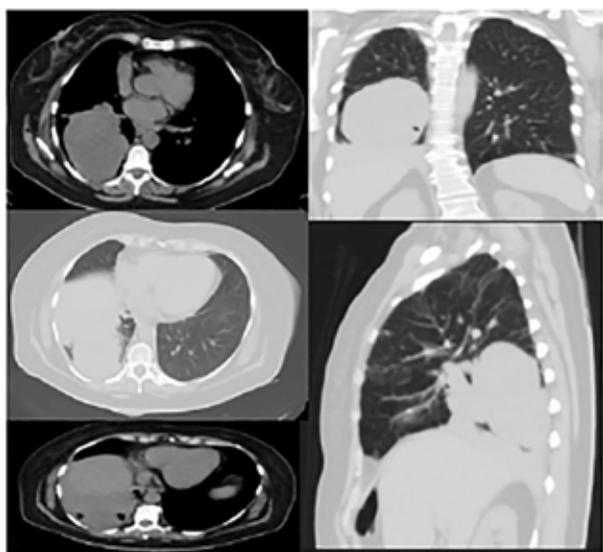
Se solicita espirometría la cual reporta los siguientes valores: capacidad vital forzada (CVF) 70 % volumen espiratorio forzado en el 1° seg 69 % (FEV1), relación CVF y FEV1 75 % por lo que se interpreta un patrón espirométrico mixto debido a que se detectó obstrucción + restricción.

La tomografía computarizada de tórax reporta lesión de tejido blando ovalada de contorno parcialmente definidos con contacto pleural, la cual mide 9,8 cm x 8,5 cm, con engrosamiento intersticial difuso bilateral con bandas atelectásicas en el lóbulo inferior. Lesión nodular de 1 cm ubicada en el lóbulo medio (Figura 2). La tomografía de abdomen no reveló ni lesión ocupante de espacio ni enfermedad metastásica.

Con todos estos datos y debido a que la lesión tumoral intra-torácica hacía contacto íntimo con la pared pleural se decidió practicar biopsia con aguja trucut dirigida



**Figura 1.** A) Radiografía de tórax en vista anteroposterior. Se observa una imagen tumoral en el lóbulo inferior del pulmón derecho B) Vista lateral izquierda, donde se aprecia la gran masa tumoral. (Línea punteada roja).



**Figura 2.** Tomografía axial computarizada, se observa lesión de tejido blando ovalada de contorno parcialmente definido con contacto pleural.

por tomografía computarizada obteniéndose cuatro (4) fragmentos en forma de cilindro, en informe del estudio histológico confirmó el diagnóstico: liposarcoma mixoide de bajo grado de malignidad.

En vista de estos resultados y por el incremento de la sintomatología de disnea a pequeños esfuerzos, tos persistente, taquicardia, y la aparición de disfagia, se solicita control radiológico previo al ingreso en donde se evidencia en la radiografía tele de tórax posteroanterior atelectasia pulmonar total del pulmón derecho producto de la compresión por la gran lesión tumoral, así como del material mixoide (gelatinoso) que produce este tipo de pulmón el cual posiblemente este inundando al trato bronquial principal derecho (Figura 3).

La paciente es intervenida quirúrgicamente mediante toracotomía posterolateral derecha, a la apertura de la cavidad torácica se encuentra una tumoración gigante de color marrón blanquecino amarillento, de aspecto lipomatoso, con un peso de 250 g, que mide aproximadamente 20 cm x 15 cm de diámetro, se logra reseca en su totalidad (bilobectomía) Figura 4.

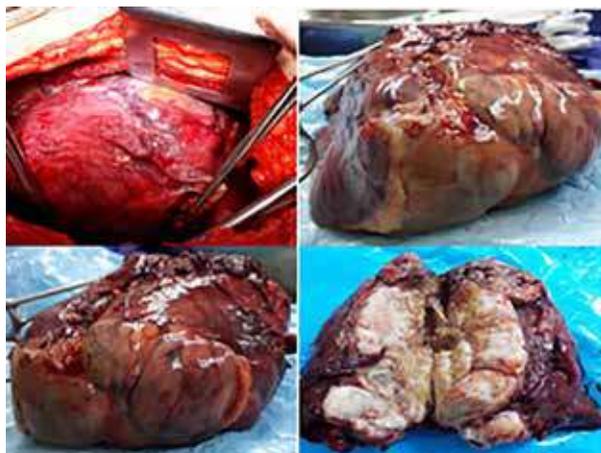
Descripción macroscópica: pulmón derecho constituido por formación tisular correspondiente a lóbulo pulmonar el cual mide 16 cm x 14 cm x 6 cm, escindido en sentido longitudinal marrón grisáceo, se evidencia formación tumoral multinodular que mide 7 cm x 4

cm x 2 cm, amarillo grisáceo, de aspecto lobulado, amarillenta, con áreas de aspecto gelatinoso, hemorrágico y cavidades quísticas correspondiente a luces bronquiales ocupadas por material denso verdoso, restos blandos.



**Figura 3.** Radiografía de tórax en vista anteroposterior. Atelectasia pulmonar total del pulmón derecho producto de la compresión por la gran masa tumoral, así como del material mixoide (gelatinoso) que produce este tipo de pulmón el cual posiblemente este inundando al trato bronquial principal derecho.

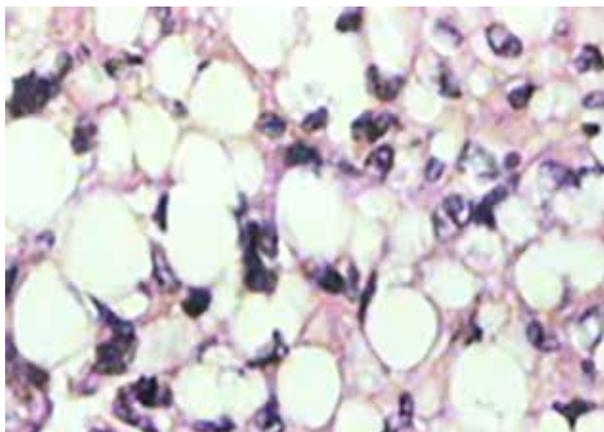
Estudio histopatológico e inmunohistoquímico de pulmón derecho: secciones de biopsias de neoplasia de aspecto mesenquimal, constituida en áreas por células fusiformes, con escaso citoplasma con núcleos periféricos con ligero pleomorfismo e hiper cromatismo, indentados, con citoplasma con vacuolas de aspecto lipomatoso, células estrelladas escasa mitosis atípica inmersos en matriz mixoide. Con escasos lipoblastos en “anillo de sello”. Las luces bronquiales se evidencian dilatadas quísticamente ocupadas por material de aspecto proteináceo. El resto de pulmón no tumoral muestras extensas áreas de atelectasia. Desde el punto de vista



**Figura 4.** Pieza quirúrgica correspondiente a lesión tumoral liposarcoma mixoide de bajo grado de malignidad con un peso de 250 g, extirpado el lóbulo inferior y medio derecho con el tumor.

inmunohistoquímico las células neoplásicas resultaron positivas para vimentina (3+), S-100 (2+) negativas.

Estudio histopatológico e inmunohistoquímico de pulmón derecho: secciones de biopsias de neoplasia de aspecto mesenquimal, constituida en áreas por células fusiformes, con escaso citoplasma con núcleos periféricos con ligero pleomorfismo e hiper cromatismo, indentados, con citoplasma con vacuolas de aspecto lipomatoso, célula estrellada escasa mitosis atípica inmersos en matriz mixoide. Con escasos lipoblastos en “anillo de sello”. Las luces bronquiales se evidencian dilatadas quísticamente ocupadas por material de aspecto proteináceo. El resto de pulmón no tumoral muestras extensas áreas de atelectasia. Desde el punto de vista inmunohistoquímico las células neoplásicas resultaron positivas para vimentina (3+), S-100 (2+) negativas para CD-34. Hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos compatibles con el diagnóstico de liposarcoma mixoide primario de pulmón de bajo grado de malignidad (Figura 5).



**Figura 5.** Microfotografía. Neoplasia de aspecto mesenquimal constituida en áreas por células fusiformes, con escaso citoplasma con núcleos periféricos con ligero pleomorfismo e hiperchromatismo, indentados, con citoplasma con vacuolas de aspecto lipomatoso, células estrellada escasa mitosis atípica inmersas en matriz mixoide. Con escasos lipoblastos en “anillo de sello”.

La paciente ha tenido una evolución satisfactoria, desde la esfera respiratoria asintomática niega dificultad para respirar, tos, dolor torácico.

## DISCUSIÓN

Los tumores del tejido adiposo son uno de los grupos de neoplasias de tejidos de partes blandas más numerosos. Los más frecuentes son los lipomas sus variantes de características benignas, compuestos por adipocitos maduros<sup>(1)</sup>.

Sin embargo, existen otros tipos de neoplasias malignas, como los sarcomas que son tumores relativamente raros. Se calcula que cada año se diagnostican aproximadamente 5 000 casos nuevos, lo que representa un 1 % de todas las neoplasias diagnosticadas de novo en el mismo período<sup>(3,4)</sup>.

El término “liposarcoma” hace alusión a un grupo neoplasias cuyos factores etiológicos y epidemiológicos son poco conocidos, aunque se han relacionado con factores genéticos, ambientales y físico-químicos, que abarcan desde lesiones de comportamiento esencialmente benigno a otros de franca malignidad, o de mayor agresiva, susceptibles de recidivar y/o de metastatizar a distancia<sup>(5)</sup>.

No constituyen ni suelen ser lipomas degenerados, sino que aparecen de como alteración “*novo*”, por lo general están bien definidos, aunque por tener una gran cantidad de estroma este no suele verse la grasa tan claramente como en los lipomas. Se visualizan como una lesión mal delimitada de los tejidos circundantes, el liposarcoma mixoide es un tipo de tumoración que tiene su origen en el tejido mesodérmico derivado del tejido adiposo, y representa aproximadamente el 40 %-50 % de todos los liposarcomas, es una neoplasia propia de pacientes adultos, cuya incidencia se sitúa entre los 40 y los 60 años, y muestra una ligera prevalencia por el sexo masculino, es raro que se sitúe en el parénquima pulmonar como tumor primario como se aprecia en la pieza quirúrgica extraída en nuestra paciente<sup>(2-5)</sup>.

Los liposarcomas mixoides se pueden diferenciar en dos tipos de liposarcoma: bajo grado, en el cual el porcentaje de células redondas es menor del 5 %, y alto grado, en el cual se aprecia un porcentaje de células redondas mayor del 5 %. Este se denomina también sarcoma de células redondas y tiene peor pronóstico. Nuestro caso se reportó por estudio de anatomía patológica un liposarcoma mixoide de bajo grado de malignidad<sup>(6)</sup>.

La clínica es variable dependiendo de la localización anatómica y del tamaño tumoral, siendo a veces poco llamativa, por lo que el diagnóstico se retrasa.

Los liposarcomas mixoides, aunque son infrecuentes, constituyen el 20 % del grupo de

mayor incidencia entre los sarcomas, su mayor incidencia se registra en la edad adulta (50-70 años) en los pacientes <sup>(8)</sup>.

Es por esto que la localización del liposarcoma mixoide en pulmón como origen primario es excepcional y cuando se presentan deben diferenciarse de otros sarcomas mixoides, de liposarcomas desdiferenciados con componente mixoide, y metástasis <sup>(13)</sup>.

Los liposarcomas mixoides suelen ser considerados de bajo grado de malignidad, pero últimamente se ha hecho una revisión de los criterios morfológicos de estas neoplasias, siendo la hiper celularidad un criterio de mal pronóstico y agresividad, con mayor propensión a las recurrencias y metástasis. La transición entre estos tumores no está clara y se debería a anomalías cromosómicas secundarias, siendo el grado histológico en relación con la hiper celularidad el factor <sup>(14)</sup>.

El pronóstico del liposarcoma mixoide está íntimamente relacionado con la extensión de las áreas de células redondas; se ha prestado especial atención a su estratificación y se ha recomendado muestrear extensamente las lesiones (un bloque por cada cm de diámetro máximo).

El grado de malignidad depende del componente predominante, pues las áreas de material gelatinoso resultan de bajo grado, mientras que las de células redondas son de alto grado. Cuando estas últimas son iguales o mayores del 5 %, existen áreas de necrosis y expresión del tp53, lo que se considera de alto grado, con peor pronóstico <sup>(5,6)</sup>.

Debido a que dichos pacientes no se sienten "enfermos" en la fase inicial del desarrollo de su neoplasia, esto suele demorar el diagnóstico y por consiguiente el tratamiento.

Macroscópicamente se visualizan como una masa mal delimitada con gran cantidad de estroma, sin apreciarse consistencia, morfología y coloración propias de un lipoma normal, la clave está en la presencia de lipoblastos (células

mesenquimales poco desarrolladas que pueden confundirse con los macrófagos), más maduros tienen menor tamaño que los adipocitos y se disponen formando nódulos tumorales en la periferia y en torno a los vasos, aunque no siempre están presentes, asimismo, están compuestos por formaciones nodulares con pocas células, gran vascularización plexiforme y matriz mixoide <sup>(14)</sup>.

Los estudios de inmunohistoquímica tienen escaso valor; solo la proteína S 100 puede ser útil para el diagnóstico de las formas indeterminadas como la variedad de células redondas.

Lo que diferencia dos tipos de liposarcoma mixoide: bajo grado, en el cual el porcentaje de células redondas es menor del 5 %, y alto grado, en el cual se aprecia un porcentaje de células redondas mayor del 5 %. Este se denomina también sarcoma de células redondas <sup>(6)</sup>.

Son lesiones neoplásicas cuya extensión es local hasta en el 33 % de los casos, independientemente del grado tumoral. Es rara e infrecuente su diseminación a distancia, esto se puede deber a su pobre vascularización, por lo que la tasa de metástasis oscila alrededor del 20 %-27 % desde el diagnóstico inicial, con una tasa de supervivencia a 5 años del 91 % y una tasa de mortalidad que oscila en torno al 12 % <sup>(15,16)</sup>.

El liposarcoma es, como otros sarcomas de partes blandas, una neoplasia de tratamiento esencialmente quirúrgico. El objetivo principal de la cirugía es extirpar completamente el tumor y prevenir recaídas. Esto se consigue con mayor probabilidad realizando una resección de tipo amplio o radical <sup>(17)</sup>.

El liposarcoma mixoide de bajo grado es un tumor infrecuente hace alusión a un grupo neoplasias cuyos factores etiológicos y epidemiológicos son poco conocidos, aunque se han relacionado con factores genéticos, ambientales y físico-químicos, que abarcan desde lesiones de comportamiento esencialmente benigno a otros de franca malignidad. Si bien es

cierto que la gran mayoría de los liposarcomas se originan “de novo”, los de localización pulmonar primaria constituyen una excepción o una rareza.

## REFERENCIAS

- Rosemberg AE. El sistema esquelético y los tumores de los tejidos blandos. En: Patología estructural y funcional de Robbins. 5ª edición. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana; 2005.
- Leffall L. Sarcoma de tejidos blandos. En: Sabiston DC, editor. Tratado de patología quirúrgica. 14ª edición. México: McGraw-Hill, Interamericana; 1995.p.553-559.
- Segura Sánchez J, Pareja Megía MJ, García Escudero A, Vargas de los Monteros MT, González-Cámpora R. Liposarcomas. Aspectos clínico-patológicos y moleculares. Rev Esp Patol. 2006;39(3):135-148.
- Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. Adipocytic tumors. En: World Health Organization Classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2002.p.19-46.
- Calleja Subirán M, Hernández Gutiérrez FJ, López Elzaurdia C, Revestido García R. Subtipos histológicos de liposarcoma: presentación de cuatro casos. An Med Interna (Madrid). 2007;24(4):179-184.
- Ruescas FJ, Bertelli JL, Alberca AM, Gil F, García A, Villasant EP, et al. Liposarcoma mixoide: una rara neoplasia mesenquimatosa. Rev Argent Cirug. 2016;108(2):1-10.
- Caro-Sánchez CHS, Flores-Balcázar CH, Mejía-Pérez A, López-Navarro O, Robles-Vidal CD, Rosales-Pérez S, et al. Liposarcoma mixoide y de células redondas con metástasis mamaria bilateral: reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Mex Mastol. 2014;4(2):52-57.
- Martínez RJ, Marrón Fernández MC, Hernández Voth A, Martínez Serna I, Peñalver C, Meneses JC, et al. Liposarcoma mixoide gigante de mediastino. Rev Patol Respir [Internet]. 2013 [citado 23 Mar 2014];16(1). Disponible en: URL: [http://revistadepatologiaspiratoria.org/descargas/pr\\_16-1\\_21-23.pdf](http://revistadepatologiaspiratoria.org/descargas/pr_16-1_21-23.pdf).
- Rodríguez Morales JR, García Gómez M, Ferrer Pérez A. Liposarcoma mixoide de células redondas. A propósito de un paciente. Mediocentro Electrónica[Internet]. 2015;19(3):182-185. Disponible en: URL: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30432015000300011](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432015000300011)
- Bonvalot S, Missenard G, Rosset P, Terrier P, Le Péchoux C, Le Cesne A. Principios del tratamiento quirúrgico de los sarcomas de los tejidos blandos de los miembros y del tronco del adulto. EMC-Aparato Locomotor. 2014;47(3):1-12.
- Rengifo P, Carrasco C, Cáceres J. Liposarcoma mixoide retroperitoneal gigante: A propósito de un caso. Rev Méd Herediana. 2014;25(2):1-2.
- Arenal F, Johnston J, Lang P. Resonancia Magnética (RM) de los tumores musculoesqueléticos. Estado actual y últimos avances. Radiología. 2001;42(1):1-11.
- Minniti A, Montaudon M, Jougon J, Hourneau M, Begueret H, Laurent F, et al. Liposarcoma of the pleural cavity. An exceptional tumour. Monaldi Arch Chest Dis. 2005;63(3):170-172.
- Martínez Peñalver I. Sarcomas de partes blandas. Tendencias actuales. Rev Cub Oncol. 2001;17(1):7-10.
- Takanami I, Imamura T. Dedifferentiated liposarcoma of the pleura: Report of a case. Surg Today. 2005;35(4):313-316.
- Ibe T, Otani Y, Shimizu K, Nakano T, Sano T, Morishita Y. Pulmonary pleomorphic liposarcoma. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;53(8):443-447.
- Arai H, Nakayama H, Ito H, Fujita A, Ikehara M, Tanaka G, et al. Liposarcoma of the pleural cavity: Report of a case. Kyobu Geka. 2003;56(7):593-596.

## ADENOCARCINOMA CLOACOGÉNICO PRIMARIO DE VULVA

EDUARDO REYNA-VILLASMIL, MANUEL MARÍN-SOSTRE

HOSPITAL CENTRAL "DR. URQUINAONA", MARACAIBO, VENEZUELA. HOSPITAL PRÍNCIPE DE ASTURIAS. ALCALÁ DE HENARES, ESPAÑA

### RESUMEN

El carcinoma cloacogénico es un tumor poco frecuente con solo unos pocos casos de afectación vulvar. **OBJETIVO:** Presentar caso de adenocarcinoma cloacogénico primario de vulva. **CASO CLÍNICO:** Paciente femenina nulípara 67 años de edad quien consultó por presentar tumor en región vulvar de 6 meses de evolución. Se observó ligero aumento de volumen de región vulvar y vaginal anterior con tumoración única, móvil, nodular, rojiza en zona interna del labio menor derecho, entre el meato uretral y el clítoris, de aproximadamente 2 centímetros de diámetro y sin evidencia de linfadenopatías inguinales o regionales. Se realizó biopsia de la lesión, en la que se obtuvo tumor bilobulado sin cápsula aparente. La evaluación histológica demostró que la lesión tenía aspecto villoglandular con apariencia predominantemente basaloide. Las células neoplásicas mostraron coloración positiva e intensa a citoqueratina 20, y leve a citoqueratina 7, CDX-2, antígeno carcinoembrionario y p53. Estos hallazgos llevaron a la conclusión diagnóstica de carcinoma cloacogénico primario de vulva. No se encontraron otras lesiones primarias en la evaluación clínica. La paciente fue sometida a vulvotomía parcial y disección bilateral de ganglios linfáticos regionales.

**CONCLUSIÓN:** El adenocarcinoma cloacogénico es una neoplasia maligna rara generalmente limitado a pelvis. La etiología más probable es que surgen de restos de diferenciación cloacal. Puede presentarse como tumor con escasa sintomatología si está limitado a la pelvis. Existen variantes agresivas con compromiso metastásico extenso que incluyen compromiso cardíaco, pulmonar y hepático. La cirugía es la principal modalidad terapéutica.

**PALABRAS CLAVE:** Adenocarcinoma cloacogénico, vulva, neoplasia vulvar, adenocarcinoma.

### SUMMARY

Cloacogenic carcinoma is a rare tumor with only a few cases of vulvar involvement. **OBJECTIVE:** A case of primary cloacogenic adenocarcinoma of the vulva is presented. **CLINICAL CASE:** 67 year old nulliparous female patient who consulted for presenting a tumor in vulvar region of 6 months of evolution. A slight increase in the volume of vulvar and anterior vaginal region was observed with a single, mobile, nodular, reddish mass in the inner area of right minor lip, between urethral meatus and the clitoris, approximately 2 centimeters in diameter and with no evidence of lymphadenopathy, inguinal or regional. Biopsy of the lesion was performed, in which a bilobed tumor without an apparent capsule was obtained. Histological evaluation showed that lesion had a villoglandular appearance with a predominantly basaloid appearance. Neoplastic cells showed positive staining for cytokeratin 20, cytokeratin 7, CDX-2, carcinoembryonic antigen and p53. These findings led to the diagnostic conclusion of primary cloacogenic carcinoma of the vulva. No other primary lesions were found in the clinical evaluation. The patient underwent partial vulvectomy and bilateral regional lymph node dissection. **CONCLUSION:** Cloacogenic adenocarcinoma is a rare malignancy generally limited to the pelvis. The most likely etiology is that they arise from remnants of cloacal differentiation. It can present as a tumor with little symptomatology if it is limited to the pelvis. There are aggressive variants with extensive metastatic involvement that include cardiac, pulmonary, and hepatic involvement. Surgery is the main therapeutic modality.

**KEY WORDS:** Cloacogenic adenocarcinoma, vulva, vulvar neoplasm, adenocarcinoma.

---

Recibido: 25/04/2020 Revisado: 22/08/2020

Aceptado para publicación: 16/01/2021

Correspondencia: Dr. Eduardo Reyna-Villasmil.  
Hospital Central "Dr. Urquinaona". Final Av. El  
Milagro. Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela Tel:  
+584162605233. E-mail: sippenbauch@gmail.com

---

---

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons*  
*Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0*  
*International License*

---

## INTRODUCCIÓN

**E**l cáncer primario de vulva es una neoplasia rara, ya que representa aproximadamente 3 % - 5 % de las neoplasias malignas del tracto genital femenino inferior y el tipo adenocarcinoma comprende 95 % de estos casos. La mayoría surge de las glándulas de Bartolino<sup>(1,2)</sup>. El adenocarcinoma cloacogénico primario es una de las neoplasias malignas de vulva más rara y su origen sigue siendo motivo de controversia, debido algunos informes han propuesto que pueden surgir de restos embrionarios o tejido cloacogénico ectópico<sup>(1)</sup>. Estas estructuras cloacales presentes en el vestíbulo vulvar pueden sufrir transformación maligna a un adenocarcinoma similar al del tipo colónico<sup>(2)</sup>. Se presenta un caso de adenocarcinoma cloacogénico primario de vulva.

## CASO CLÍNICO

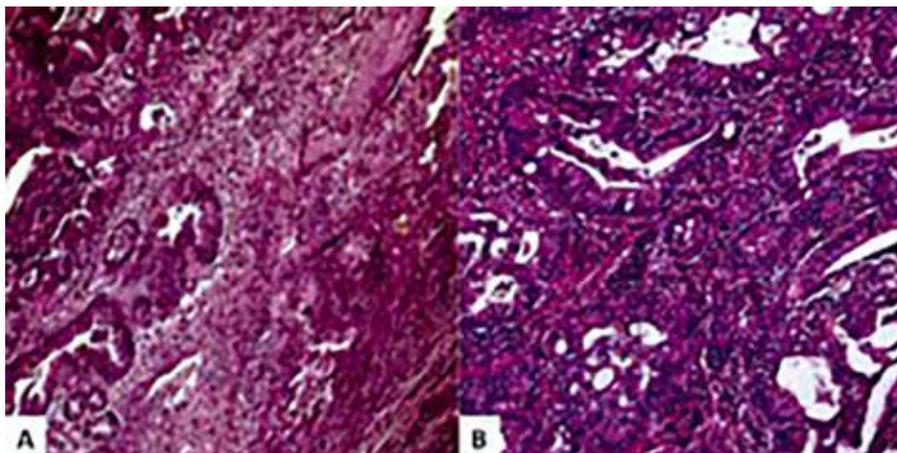
Se trata de paciente femenina nulípara de 67 años de edad quien consultó por presentar tumoración en región vulvar que había aumentado de tamaño en los últimos 6 meses, acompañada de secreción purulenta ocasional, prurito leve y aumento de volumen desde hacía aproximadamente 6 semanas. Negaba sangrado genital, dolor abdominopélvico y/o disuria. Refería menopausia desde hacía 14 años, negaba uso de hormonoterapia y negaba otros antecedentes personales o familiares de importancia.

Al examen físico se observó ligero aumento de volumen de la región vulvar y vaginal anterior con presencia de tumoración única, móvil, nodular, rojiza en la zona interna del labio menor derecho, entre el meato uretral y el clítoris, de aproximadamente 2 cm de diámetro y sin evidencia de linfadenopatías inguinales o regionales. No se observaron otras lesiones en vulva ni lesiones en cuello uterino, vagina, región

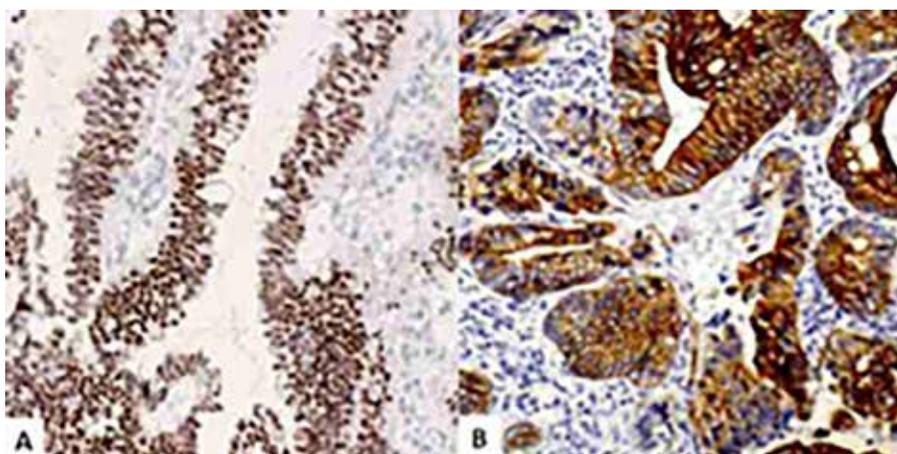
anal o perianal. El útero estaba intra-pélvico y los anexos no eran palpables. La evaluación mediante examen rectal no reveló anormalidades. El resto del examen físico estaba dentro de límites normales.

En vista de los hallazgos clínicos se realizó biopsia de la lesión, en la que se obtuvo tumor bilobulado sin cápsula aparente. La evaluación histológica demostró que la lesión tenía aspecto villoglandular con apariencia predominantemente basaloide. Las células del epitelio columnar presentaban mucina intracitoplasmática con núcleos hipercromáticos y ovoides junto a una cantidad variable de células caliciformes intercaladas presentes dentro del epitelio escamoso suprayacente (Figura 1). El tejido neoplásico estaba en continuidad con la epidermis superficial y no se detectaron células de Paneth. La profundidad de invasión de 5 mm sin invasión linfovascular. La mucina intracitoplasmática demostró tinción positiva al azul de Alcian. En la coloración inmunohistoquímica, las células neoplásicas mostraron coloración positiva e intensa a citoqueratina 20 y positiva local a citoqueratina 7 (Figura 2), CDX-2, antígeno carcinoembrionario y p53, siendo negativas a p16, vimentina, WT-1, receptores de estrógeno y progesterona. Las células glandulares normales no mostraron coloración positiva a citoqueratina 7. La inmunotinción con proteína S-100 reveló algunas células neurogénicas. La tinción Ki-67 en las células proliferativas mostró alta proporción de células positivas. Estos hallazgos llevaron a la conclusión diagnóstica de carcinoma cloacogénico primario de vulva.

Las concentraciones séricas de los marcadores tumorales (CA-125, CA19-9 y antígeno carcinoembrionario), al igual que los valores de hematología, enzimas hepáticas, funcionalismo renal, perfil de coagulación, electrolitos y examen de orina estaban dentro de límites normales. La radiografía de tórax, tomografía computarizada abdominopélvica,



**Figura 1.** Adenocarcinoma cloacogénico de vulva. A. Células tumorales con crecimiento villoglandular en continuidad con la epidermis. B. Células secretoras de mucina con algunas células caliciformes intercaladas presentes dentro del epitelio escamoso supra-yacente (Coloración hematoxilina-eosina).



**Figura 2.** Tinción inmunohistoquímica del tumor. A. Coloración puntual a citoqueratina 7. B. Coloración marcada a citoqueratina 20.

mamografía, colonoscopia, proctoscopia, cistoscopia y ecografía abdominopélvica también fueron normales y no revelaron evidencia de enfermedad gastrointestinal, afección ganglionar o diseminación metastásica local, regional y a distancia, por lo que fue programada para cirugía.

La paciente fue sometida a vulvectomía parcial con resección amplia del tejido cicatricial de la zona vestibular anterior con márgenes quirúrgicos amplios de al menos 1 cm de ancho, realizándose extirpación completa de la zona con posterior disección de los ganglios linfáticos inguinales

superficiales bilaterales. La histología final no reveló evidencia de lesión residual, los márgenes tanto laterales como profundos estaban libres de lesión y los ganglios linfáticos no mostraron alteraciones.

La paciente fue tratada con ácido folínico, fluorouracilo y clorhidrato de irinotecán por tres ciclos con buena respuesta. Ha permanecido sin evidencia de recurrencia y libre de enfermedad durante 24 meses después de la cirugía.

## DISCUSIÓN

La mayoría de los adenocarcinomas vulvares son metastásicos o se originan con mayor frecuencia de las glándulas de Bartolino y, más raras veces, en glándulas sebáceas, para-uretrales y vestibulares menores. Solo existen pocos casos reportados de adenocarcinoma proveniente de restos embrionarios (conducto mesonéfrico de Gartner), tejido ectópico (tejido mamario aberrante), sitios de endometriosis y restos cloacales que posteriormente sufren transformación maligna <sup>(3)</sup>. Los sitios más comunes de restos cloacales en la vulva son los quistes mucinosos laterales al clítoris, que algunos investigadores han considerado como tejido ectópico <sup>(4)</sup>.

El adenocarcinoma cloacogénico primario de vulva es una neoplasia maligna rara generalmente limitada a la pelvis <sup>(1)</sup>. Es común en mujeres menopáusicas, pero existen informes de casos en premenopáusicas <sup>(5)</sup>. La franja de edad de los casos reportados es de 35 a 67 años. El origen celular de estos tumores no está claro, pero aparentemente surgen de remanentes celulares de la membrana cloacal <sup>(3,6-8)</sup>. La porción vestibular de la vulva deriva del tejido cloacal que originan tanto el colon sigmoideo como el recto desde el intestino posterior embrionario <sup>(8,9)</sup>. Este tejido puede conservar la capacidad de transformación maligna con diferenciación a un

adenocarcinoma similar al primario de colon, por lo que las características histopatológicas e inmunohistoquímicas son fundamentales para el diagnóstico diferencial <sup>(2,3)</sup>. La posibilidad de metástasis debe descartarse por estudios clínicos y exploración por tomografía con emisión de positrones.

El seno urogenital del embrión consta de tres áreas. La porción superior genera la vejiga urinaria, la porción media forma parte de la uretra y la porción inferior se expande para formar el seno urogenital definitivo. Entre la cuarta y sexta semana de gestación, el tabique uro-rectal divide la cloaca en el seno urogenital primitivo en su porción ventral y el canal anal dorsalmente. Luego la membrana se separa y crea un seno urogenital permeable que entra en contacto con la membrana anal y forma el periné. El orificio anal surge a partir de células mesenquimatosas que rodean la membrana anal, y posteriormente, el canal anal se vuelve patente. Alrededor de la séptima semana cuando la membrana anal sufre separación que forma un pliegue irregular de mucosa que forma la línea pectínea en adultos <sup>(10)</sup>.

El seno urogenital definitivo es cerrado por la membrana urogenital y pasa a formar el surco uretral recubierto de endodermo, y más tarde en el vestíbulo. Posteriormente, dos prominencias adyacentes a la membrana urogenital forman los pliegues cloacales (pliegues urogenitales) y labio-escrotales, que luego constituyen los labios menores y mayores, respectivamente. En vista de lo anterior, estos restos cloacales podrían persistir tanto en el vestíbulo como en los labios menores, lo que daría origen al adenocarcinoma cloacogénico vulvar. Por otra parte, estos restos pueden persistir en posición proximal a la línea pectínea donde puede provocar la aparición del adenocarcinoma de células de transición <sup>(11)</sup>.

Finalmente, el vestíbulo vulvar forma un embudo de origen endodérmico y poco profundo en las mujeres, intercalado entre la vulva (de origen ectodérmico) y la vagina propiamente

dicha. El tejido derivado del seno urogenital parece ser más sensible y reacciona de forma diferente a otras superficies epiteliales vecinas, porque presenta hiperplasia local específica y mayor cantidad de terminaciones de haces nerviosos periféricos <sup>(12)</sup>. Con base en estos argumentos, es necesario considerar que la porción vestibular de la vulva, al derivar del tejido cloacogénico, es un componente normal del área y no un tejido aberrante <sup>(3,4)</sup>.

En la mayoría de los casos reportados el tumor aparece como una lesión única y solitaria en continuidad directa con la superficie cutánea, de 1 cm a 2 cm de diámetro y produce solo sintomatología local si está limitado a pelvis. Puede aparecer cerca del meato uretral externo, labios mayores, vulva posterior y frenillo de los labios menores. Lesiones similares también pueden encontrarse con menor frecuencia en vagina (más comúnmente en la porción posterior inferior) o cuello uterino <sup>(13)</sup>. Existen variantes agresivas que pueden producir metástasis cardíacas, pulmonares y hepáticas <sup>(6,7)</sup>.

El adenocarcinoma cloacogénico de vulva, aunque no es de origen entérico, posee características similares: imagen morfológica con características de glándulas colónicas, patrón de histoquímica demucinas similar al adenocarcinoma entérico, analogías microscópicas al epitelio del colon, inmunohistopatología para estructuras carcinomatosas (Cam 5.2 y CK 17 positivas; proteína S-100 negativa), presencia de células endocrinas y positividad de antígeno carcinoembrionario. Estos hallazgos, sugieren que el posible origen es el epitelio de una etapa de diferenciación temprana del tejido embrionario. Sin embargo, desde el punto de vista inmunohistoquímico las células neoplásicas de la neoplasia vulvar presentan fuerte inmunotinción para citoqueratina 20 y expresión débil de citoqueratina 7 <sup>(5,14)</sup>.

El principal diagnóstico diferencial del tumor cloacogénico de vulva es el adenocarcinoma

metastásico. La posibilidad de enfermedad metastásica debe ser descartada por ausencia de lesiones primarias en el tracto gastrointestinal, mama y pulmones. Además, la diseminación metastásica a ganglios linfáticos pélvicos e inguinales es muy rara en los casos de adenocarcinoma colónico primario. El adenocarcinoma de las glándulas de Bartolino es profundamente infiltrativo y generalmente existen componentes *in situ* benignos en el tejido adyacentes al tumor <sup>(4)</sup>. El adenocarcinoma de las glándulas sudoríparas carece del patrón villoglandular típico y no contienen material de Schiff <sup>(15)</sup>. Los adenocarcinomas derivados del tejido mamario ectópico, glándulas sebáceas y del endometrio también pueden ser descartados por las características histopatológicas e inmunohistoquímicas propias de cada lesión.

La cirugía es la principal modalidad terapéutica. La propuesta quirúrgica inicial para la mayoría de los casos era vulvectomía radical y resección de ganglios linfáticos locales bilaterales <sup>(3,4)</sup>. No obstante, debido a que la enfermedad metastásica es rara, la resección local con extirpación de ganglios linfáticos locales bilaterales parece ser una opción curativa más adecuada, pero existen informes de recurrencia del tumor que llevó a resección local más amplia <sup>(6-8)</sup>.

El adenocarcinoma cloacogénico de vulva tiene un comportamiento clínico bueno después de la cirugía <sup>(8,9)</sup>. No obstante, el pronóstico parece ser peor cuando existen metástasis a ganglios linfáticos inguinales o pélvicos al momento de la cirugía definitiva, sin importar la técnica quirúrgica utilizada. La supervivencia a cinco años es cercana al 50 %. En ausencia de compromiso ganglionar, la extensión de la invasión local y el tamaño de la neoplasia no parecen afectar directamente el pronóstico <sup>(9)</sup>.

El adenocarcinoma cloacogénico primario de vulva es raro. Cualquier lesión de apariencia clínica maligna en vulva, vagina y periné debe

ser sometida a revisión anatomopatológica para confirmar el diagnóstico. Son necesarios estudios histopatológicos e inmunohistoquímicos precisos para realizar el diagnóstico temprano y preciso para permitir un manejo terapéutico adecuado y menos radical. La resección local amplia es suficiente para evitar la diseminación, mejorar el pronóstico y disminuir la posibilidad de recurrencia.

## REFERENCIAS

1. Tepeoğlu M, Üner H, Haberal AN, Özen Ö, Kuşçu E. Cloacogenic adenocarcinoma of the vulva: A case report and review of the literature. *Turk Patoloji Derg.* 2018;34(3):255-258.
2. Qi BQ, Beasley SW, Williams AK, Frizelle F. Does the urorectal septum fuse with the cloacal membrane? *J Urol.* 2000;164(6):2070-2072.
3. Tiltman AJ, Knutzen VK. Primary adenocarcinoma of the vulva originating in misplaced cloacal tissue. *Obstet Gynecol.* 1978;51(Suppl 1):S30-33.
4. Kennedy JC, Majmudar B. Primary adenocarcinoma of the vulva, possibly cloacogenic. A report of two cases. *J Reprod Med.* 1993;38(2):113-116.
5. Mudhar HS, Smith JH, Tidy J. Primary vaginal adenocarcinoma of intestinal type arising from an adenoma: Case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol.* 2001;20(2):204-209.
6. Liu SH, Ho CM, Huang SH, Shih BY, Lee FK. Cloacogenic adenocarcinoma of the vulva presenting as recurrent Bartholin's gland infection. *J Formos Med Assoc.* 2003;102(1):49-51.
7. Dubé V, Veilleux C, Plante M, Têtu B. Primary villoglandular adenocarcinoma of cloacogenic origin of the vulva. *Hum Pathol.* 2004;35(3):377-379.
8. Willén R, Békássy, Carlén B, Bozoky B, Cajander S. Cloacogenic adenocarcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol.* 1999;74(2):298-301.
9. Zaidi SN, Conner MG. Primary vulvar adenocarcinoma of cloacogenic origin. *South Med J.* 2001;94(7):744-746.
10. Kruepunga N, Hikspoors JPJM, Mekonen HK, Mommen GMC, Meemon K, Weerachatanukul W, et al. The development of the cloaca in the human embryo. *J Anat.* 2018;233(6):724-739.
11. Gurumurthy RY, Shankar NS, Mohan Raj CS, Sriram N. HPV related cloacogenic carcinoma of the anal canal with divergent histomorphology. *Indian J Pathol Microbiol.* 2019;62(3):464-466.
12. Bornstein J, Goldschmid N, Sabo E. Hyperinnervation and mast cell activation may be used as histopathologic diagnostic criteria for vulvar vestibulitis. *Gynecol Obstet Invest.* 2004;58(3):171-178.
13. Staats PN, McCluggage WG, Clement PB, Young RH. Primary intestinal-type glandular lesions of the vagina: Clinical, pathologic, and immunohistochemically features of 14 cases ranging from benign polyp to adenoma to adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(5):593-603.
14. Matsuzaki A, Saio M, Kosuge N, Aoyama H, Tamaki T, Matsumoto H, et al. Primary villoglandular mucinous adenocarcinoma of the vulva. *Case Rep Pathol.* 2017;2017:1765460.
15. He SR, Deng WH, Yang L, Yang K, Cui D, Liu DG. Cloacogenic adenocarcinoma of the vulva: One new case and literature review. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2017;38(2):296-302.

## SUBTIPOS MOLECULARES DEL CARCINOMA DE MAMA EN REGIÓN CENTRAL DE VENEZUELA

ALDO REIGOSA, EDUARDO CALEIRAS, JULIO CASTRO, LILIANA CASTILLO, FELIPE SALDIVIA, REIMER ROMERO, YÉSSICA DOMÍNGUEZ, ÁNGEL FERNÁNDEZ

CENTRO DE INVESTIGACIONES MÉDICAS Y BIOTECNOLÓGICAS DE LA UNIVERSIDAD DE CARABOBO (CIMBUC). FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD. UNIVERSIDAD DE CARABOBO, INSTITUTO VENEZOLANO DE MASTOLOGÍA (IVM), FUNDACIÓN DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER DE MAMA (FUNCAMAMA), UNIDAD DE DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO, HOSPITAL METROPOLITANO DEL NORTE, INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO", VALENCIA, VENEZUELA

### RESUMEN

Los subtipos intrínsecos moleculares del carcinoma de mama son esenciales para guiar el tratamiento de las pacientes. **OBJETIVO:** El objetivo de este trabajo fue determinar la distribución de los subtipos moleculares en mujeres venezolanas afectadas. **MÉTODO:** Se realizó un estudio retrospectivo en 4 388 pacientes con carcinoma infiltrante de mama y estudio inmunohistoquímico de receptores de estrógeno y progesterona, HER2 y Ki-67. Los casos fueron clasificados en: Luminal A, Luminal B, HER2 y Triple Negativo, según dos sistemas: 1. Clásico, basado en la expresión inmunohistoquímica de los receptores hormonales y HER2 y, 2. Considerando el Consenso de *Saint Gallen* 2015. **RESULTADOS:** La edad promedio fue de 54,37 años, con un 40,3 % menor de 50 años. En el clásico, los tumores Luminales A fueron los más frecuentes (45,3 %); en el 2, el porcentaje de carcinomas Luminal B mostró un significativo aumento (de 20,9 % a 43,8 %), debido básicamente a la expresión de KI-67 mayor de 20 %. Los casos Triple Negativos se presentaron en un porcentaje elevado (25 %) en ambos sistemas de clasificación. **CONCLUSIÓN:** En conclusión, los hallazgos de este estudio indican que el carcinoma de mama se presenta a edades más tempranas que en los países desarrollados, con una mayor frecuencia de casos Luminal B y triple negativo, estando estos tumores asociados con peor pronóstico.

**PALABRAS CLAVE:** Carcinoma de mama, subtipo molecular, luminal, HER2, triple negativo.

### SUMMARY

The intrinsic molecular subtypes of breast carcinoma are essential to guide the treatment of patients. **OBJECTIVE:** The objective of this work was to determine the distribution of the molecular subtypes in Venezuelan women affected. **METHOD:** A retrospective study was carried out in 4 388 patients with infiltrating carcinoma of the breast and an immunohistochemically study of the estrogen and the progesterone receptors, HER2 and Ki-67. The cases were classified into Luminal A, Luminal B, HER2 and Triple Negative, according to the two systems: 1. Classical, based on the immunohistochemically expression of hormone receptors and HER2 and the 2 considering the 2015 Saint Gallen Consensus. **RESULTS:** The median age was 54.37 years old, with 40.35 % less than 50 years old. In the classical the Luminal A tumors were the most frequent (45.3 %); in the 2, the percentage of Luminal B carcinomas showed a significant increase (from 20.9 % to 43.8 %), due basically to a Ki-67 expression of more than 20 %. The Triple Negative cases had an elevated percentage (25 %) in the both classification systems. **CONCLUSION:** In conclusion, in this study shows that the breast carcinoma occurred at most early ages than in the developed countries, with a higher frequency of the Luminal B and the triple negative cases, being this cases associated with worse prognosis.

**KEY WORDS:** Breast carcinoma, molecular subtype, luminal, HER2, triple negative.

---

Recibido: 12/01/2021 Revisado: 26/02/2021

Aceptado para publicación: 18/04/2021

Correspondencia: Dr. Aldo Reigosa. E-mail: aldo.reigosa@gmail.com. Tel: +584144074727.

---



---

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens

---

## INTRODUCCIÓN

**E**l cáncer de mama es un problema de salud pública en todo el mundo, con alrededor de 2,1 millones de nuevos casos diagnosticados en 2018, de acuerdo a los últimos datos de GLOBOCAN disponibles. Es el primer cáncer femenino en incidencia en el mundo con el 24,2 % y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres, representando uno de cada cuatro casos de cáncer en la mujer <sup>(1)</sup>. En Venezuela, se estima que ocurrieron 5 500 casos nuevos de cáncer de mama en el año 2018, de los cuales cerca de 2 350 podrían haber fallecido; siendo igualmente la primera causa en incidencia y mortalidad por cáncer en la población femenina del país <sup>(2)</sup>.

Actualmente el carcinoma de mama se clasifica en cuatro grandes subtipos moleculares basados en el perfil de expresión génica y/o de acuerdo a la expresión inmunohistoquímica, básicamente de tres marcadores, en las células tumorales: receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (PR), siendo estos dos agrupados como receptores hormonales (RH), y HER2. Estos cuatro subtipos moleculares son: Luminal A (RH+/HER2-); Luminal B (RH±/HER2±); HER2 (RH-/HER2+); y Triple Negativo (RH-/HER2-) <sup>(3-9)</sup>.

Cabe destacar, que los carcinomas luminales representan alrededor de dos tercios de todos los carcinomas de mama a nivel mundial. El cáncer de mama luminal es una enfermedad altamente heterogénea, que comprende perfiles de expresión génica y patrones mutacionales con cursos clínicos y respuestas muy variadas al tratamiento sistémico. En la actualidad, para proporcionar terapias individualizadas se han hecho varias propuestas para los dos subtipos luminal de acuerdo con sus características biológicas. Por lo tanto, la diferenciación de los tumores luminales conlleva importantes

implicaciones terapéuticas <sup>(10)</sup>.

En el Consenso de *Saint Gallen* del 2015 se revisaron los parámetros para la clasificación de los subtipos moleculares intrínsecos; los expertos recomendaron que la distinción entre los tumores Luminal A y Luminal B es importante y pudiera mejorarse mediante la inclusión de dos criterios adicionales: la expresión de RP, estableciendo el valor 20 % para definir la positividad; y un punto de corte del Ki-67 de 20 % para separar los casos con bajo o alto índice proliferativo. Los casos con índice alto, aún con expresión de ambos RH, se catalogarían como Luminal B <sup>(11-13)</sup>.

En resumen, la determinación de estos marcadores y de los subtipos moleculares ha devenido una prueba corriente y prácticamente obligada, pues el tratamiento depende de ello en gran medida, con tratamientos y estrategias diferentes para cada subtipo. Además, ellos presentan importantes diferencias en cuanto al pronóstico y evolución <sup>(13-16)</sup>. El objetivo de este trabajo es presentar información sobre los diferentes subtipos moleculares en Venezuela, así como comparar la clasificación molecular clásica utilizando la expresión de los RH y HER2, con aquella que incluye los cambios sugeridos en el Consenso de *Saint. Gallen*.

## MÉTODO

Se recopilaron 4 388 casos de carcinoma de mama recibidos en la sección de inmunohistoquímica de la Unidad de Diagnóstico Anatomopatológico del Hospital Metropolitano del Norte (HMN), desde el año 2007 al 2019, que poseían al menos la determinación de RE, RP y HER2, y en la mayoría de los casos, igualmente de Ki-67. Las pacientes provenían en su mayoría del Estado Carabobo, sin embargo, un importante número de casos procedían de los estados vecinos Aragua y Falcón, con relativamente pocos casos de otros estados del país. Las pacientes fueron

diagnosticadas tanto en centros de salud públicos como privados. Para efectos de la investigación, se registró la edad de las mujeres. El estudio inmunohistoquímico fue realizado según la técnica habitual y estándar, descrita previamente en publicaciones anteriores <sup>(15,17,18)</sup>. Todos los casos fueron revisados por al menos dos de los tres patólogos autores. Se incluyeron todos los casos recibidos en el período señalado, excluyendo los siguientes casos: a) tumores de otros tejidos diferentes a la mama; b) casos con alguno de los tres marcadores básicos faltante; c) casos con fenotipo luminal pero sin la determinación de Ki-67, y d) aquéllos con Ki-67 negativo, por considerarlos con defectos de fijación y/o procesamiento.

Seguidamente, se procedió a clasificar cada caso de acuerdo a dos sistemas, en primer lugar, según el método clásico, que se denominó Sistema de Clasificación 1 (SC1), basado en la expresión de RE, RP y HER2, como sigue: a) Luminal A: RE+; RP+; HER2-. Se utilizó como punto de corte la expresión en al menos el 10 % de las células neoplásicas; b) Luminal B: con cualquiera de los siguientes marcajes: 1) RE+; RP-; HER2±, 2) RE-; RP+; HER2±, 3) RE+; RP+; HER2+; c) HER2: RE-; RP-; HER2+, d) Triple Negativo (TN): RE-; RP-; HER2-. En segundo lugar, se utilizó método basado en las modificaciones introducidas en el Consenso de *Saint Gallen* del año 2015 y que se llamará Sistema de Clasificación 2 (SC2), que toma como punto de corte para RP un 20 % de células positivas, además, considera aquéllos casos con RH positivos pero con un Ki-67 mayor de 20 % como Luminal B en lugar de A. Es de hacer notar que en el SC2, para RE se consideró positiva cualquier expresión  $\geq 1$  %, a pesar que en el Consenso la expresión entre 1 % y 10 % es catalogada como equívoca <sup>(11,16)</sup>.

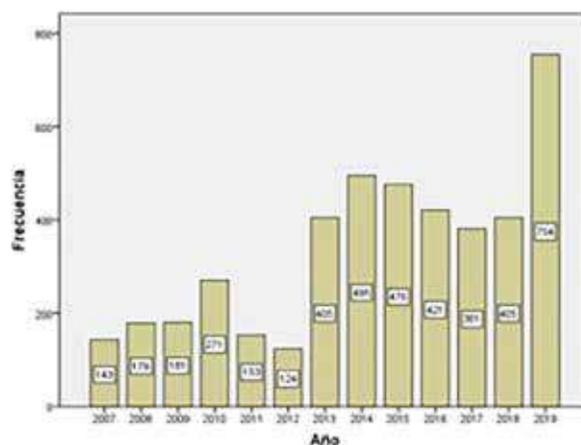
**Análisis estadístico.** El análisis de los datos recogidos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 19 (*IBM Statistical*

*Package for Social Sciences, Inc., Chicago, IL*). La asociación entre las diferentes variables se analizó con la determinación de Chi cuadrado. Se consideraron significativos valores de  $P < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se recolectaron 4 388 casos de pacientes con cáncer de mama entre los años 2007 a 2019, logrando documentar la edad en 3 874 pacientes. La edad promedio fue de 54,37 años, con un rango de 73 años (21 a 94). El 40,3 % de las pacientes eran igual o menores de 50 años, mientras el 59,7 % eran igual o mayores de 51 años. Un 14,2 % del total de pacientes eran menores de 40 años. La distribución de los casos de acuerdo a los años del estudio se presenta en la (Figura 1).

En todos los casos se consideró la expresión de RE, RP, HER2 y Ki-67, obtenida del archivo del laboratorio de Anatomía Patológica del HMN, donde se realizaron estos estudios. Con base en los resultados se establecieron los subtipos moleculares. Según el SC1, los tumores Luminales A fueron los más frecuentes, sin embargo, luego de la reclasificación de los



**Figura 1.** Distribución de los casos de la serie por año de realización del estudio de inmunohistoquímica.

casos de acuerdo al SC2, la proporción de los tumores Luminal A disminuyó drásticamente y el porcentaje de carcinomas Luminal B mostró un significativo aumento, mientras los casos HER2 y TN se mantuvieron muy similares en ambos sistemas de clasificación (Cuadro 1).

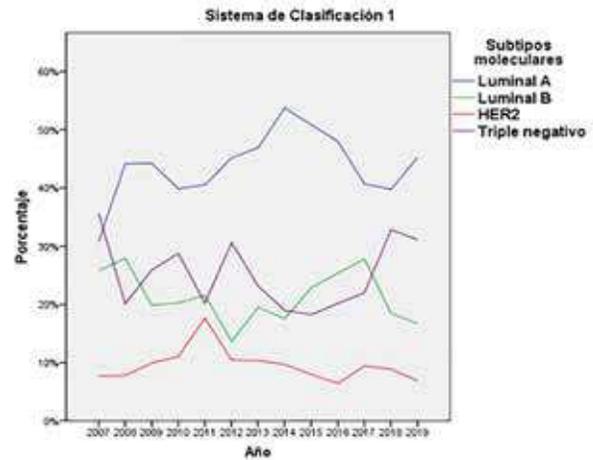
**Cuadro 1.** Subtipos moleculares de acuerdo a sistema tradicional (clasificación 1) y según modificaciones del consenso de St. Gallen del año 2015 (clasificación 2)

Subtipo molecular	Clasificación 1 n (%)	Clasificación 2 n (%)
Luminal A	1 986 (45,3)	970 (22,1)
Luminal B	917 (20,9)	1 920 (43,8)
HER2	392 (8,9)	392 (8,9)
Triple negativo	1 093 (24,9)	1 106 (25,2)
Total	4 388 (100)	4 388 (100)

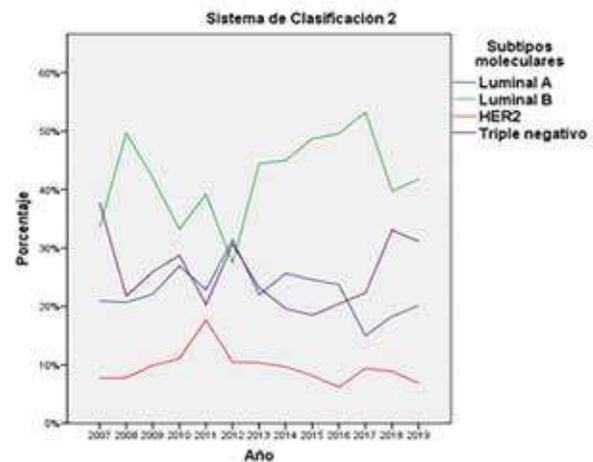
La distribución del porcentaje de los diferentes subtipos moleculares entre 2007 hasta el 2019, se representan en la (Figura 2 y 3). Se evidencian diferencias claras entre ambas clasificaciones, con inversión de la frecuencia de casos Luminal A y B. No se aprecia tendencia clara sostenida de aumento o disminución del porcentaje anual de alguno de los subtipos moleculares.

Adicionalmente, los tumores Luminal B fueron agrupados de acuerdo a la expresión de los RH, HER2, Ki-67 y los sistemas de clasificación 1 y 2 (Cuadro 2). Se observa como el subtipo RE+RP-HER2- es el más frecuente en el SC1, y como al incorporar el Ki-67, un alto número de casos previamente clasificados como como Luminal A pasan a Luminal B, constituyendo casi la mitad de estos.

En los (Cuadros 3 y 4) se observa la relación entre los subtipos moleculares, según los dos sistemas considerados, y la edad. En las pacientes de mayor edad es más frecuente el subtipo



**Figura 2.** Distribución de los casos según el año y el subtipo molecular basado en el Sistema de Clasificación 1.



**Figura 3.** Distribución de los casos según el año y el subtipo molecular basado en el Sistema de Clasificación 2.

Luminal A, mientras que en mujeres jóvenes se aprecia un porcentaje elevado de carcinomas TN. Esta característica se mantuvo en ambos sistemas de clasificación.

**Cuadro 2.** Distribución de los tumores Luminal B de acuerdo a sistema clásico (clasificación 1) y según modificaciones del consenso de St. Gallen del año 2015 (clasificación 2)

Subtipo Luminal B	Clasificación 1 n (%)	Clasificación 2 n (%)
RE+RP-HER2-	499 (54,4)	625 (32,6)
RE-RP+HER2-	134 (14,6)	116 (6,0)
RE+RP+HER2+	151 (16,5)	136 (7,1)
RE+RP-HER2+	118 (12,9)	143 (7,4)
RE-RP+HER2+	15 (1,6)	14 (0,8)
RE+RP+HER2-Ki-67>20%	0	886 (46,1)
Total	917 (100)	1 920 (100)

**Cuadro 3.** Subtipo molecular 1 (SC1) y relación con la edad de la paciente

Variable		Sistema de Clasificación 1				Total n (%)
		Luminal A n (%)	Luminal B n (%)	HER2 n (%)	Triple negativo n (%)	
Edad	Media	55,7	54,3	52,9	52,1	54,4
Grupos etarios	≤40	211 (38,4)	104 (18,9)	52 (9,4)	183 (33,3)	550 (14,2)
	41-50	442 (43,7)	218 (21,6)	106 (10,5)	245 (24,2)	1 011 (26,1)
	51-60	476 (43,7)	238 (21,8)	111 (10,2)	265 (24,3)	1 090 (28,1)
	≥61	628 (51,3)	243 (19,9)	72 (5,9)	280 (22,9)	1 223 (31,6)
	Total	1757 (45,4)	803 (20,7)	341 (8,8)	973 (25,1)	3 874 (100)

P=&lt;0,001.

**Cuadro 4.** Subtipo molecular 2 (SC2) y relación con la edad de la paciente

Variable		Sistema de Clasificación 2				Total n (%)
		Luminal A n (%)	Luminal B n (%)	HER2 n (%)	Triple negativo n (%)	
Edad	Media	56,6	54,6	52,9	52,1	54,4
Grupos etarios	≤40	91 (16,5)	224 (40,7)	52 (9,5)	183 (33,3)	550 (14,2)
	41-50	209 (20,7)	448 (44,3)	105 (10,4)	249 (24,6)	1 011 (26,1)
	51-60	220 (20,2)	488 (44,8)	112 (10,2)	270 (24,8)	1 090 (28,1)
	≥61	332 (27,2)	535 (43,7)	72 (5,9)	284 (23,2)	1 223 (31,6)
	Total	852 (22,1)	1 695 (43,8)	341 (8,8)	986 (25,5)	3 874 (100)

P=&lt;0,001.

Finalmente, la expresión del Ki-67, de acuerdo a los subtipos moleculares, con sus respectivos porcentajes, así como el significado estadístico se muestra en el (Cuadro 5). Se observa como

la media de expresión de Ki-67 fue en aumento de Luminal A, Luminal B, HER2 a los tumores TN, que presentaron los mayores índices proliferativos, con  $P < 0,001$ .

**Cuadro 5.** Expresión del índice de proliferación celular (Ki-67) y su asociación con los subtipos moleculares del carcinoma de mama de acuerdo a los sistemas de clasificación

	Ki-67 (media) %		HER2	Triple negativo
	Luminal A	Luminal B		
SC1	23	29	37	41
SC2	12	31	37	41

$P < 0,001$ . SC1: Clasificación de los casos de acuerdo a la expresión de los receptores hormonales y HER2; SC2: Clasificación de los casos según la reunión de St. Gallen 2015.

## DISCUSIÓN

El Hospital Metropolitano del Norte es una institución de índole privada situada en Valencia, Estado Carabobo, en la región centro-norte de Venezuela. La sección de inmunohistoquímica (IHQ) del laboratorio de Anatomía Patológica realiza solo estudios de índole pronóstico y/o predictivo. En este estudio se evidencia como a partir del año 2013 hubo un aumento significativo de los casos de carcinoma de mama procesados en el laboratorio, con otro incremento importante en el año 2019. La explicación de este hecho pudiera ser el cierre progresivo de otros laboratorios en el país que realizaban este tipo de exámenes, tanto públicos como privados.

Utilizando el SC1 o clásico, se observó que el subtipo molecular intrínseco predominante fue el Luminal A, con el 45,3 %; el Luminal B representó el 20,9 %, con un total de 66,2 % de casos luminales. Este predominio ha sido reportado ampliamente en la literatura médica, aunque con discrepancias en los porcentajes que

representan a cada subtipo molecular, lo cual es posible se deba al método de clasificación utilizado y los puntos de corte para considerar positivo o negativo los RH. En varios trabajos, solo consideran Luminal B a los casos que co-expresan receptores hormonales y HER2. También pudiera explicarse en parte por el tipo de población incluida en esos estudios. Varios estudios muestran que los hispanos/latinos tienen una frecuencia relativamente más baja de tumores Luminal A, comparada con la de la población caucásica y asiática; mientras presentan un mayor porcentaje de casos TN<sup>(4,14,15,19-25)</sup>.

En cuanto a los casos TN, el porcentaje fue de un 25 %, bastante mayor que la frecuencia en mujeres caucásicas, en quienes la media es menor de 16 %<sup>(19)</sup>, pero comparable con las cifras referidas en mujeres afroamericanas e hispánicas<sup>(26-28)</sup>.

Sin embargo, no todos los estudios con poblaciones Latinoamericanas reportan porcentajes elevados de casos TN. Díaz Casas y col., reportan 13,7 % de TN. Carvalho y col.,

en Brasil, indican que la distribución de los subtipos varía con la ubicación geográfica, siendo en cuatro de las cinco regiones del estudio entre 14 % y 17 %, mientras en una sola región del país es de 20,3 %, cifras todas menores a las del presente estudio <sup>(29,30)</sup>.

Por otra parte, luego de aplicar el SC2, se invierte la frecuencia de casos luminales, siendo el subtipo Luminal B el más común, de peor pronóstico que el Luminal A. Los casos HER2 y TN permanecen similares en los dos sistemas. Algunos reportes recientes encontraron una mayor prevalencia del Luminal B en mujeres europeas (57,1 %) y chinas (68,5 %), respectivamente, cuando se realizó la clasificación del carcinoma de mama siguiendo las recomendaciones de *Saint Gallen* <sup>(31,32)</sup>. Estudios realizados en Italia, Arabia Saudita, Indonesia y algunos países africanos como Marruecos y Algeria, presentan alta frecuencia relativa del subtipo Luminal B, con diferentes porcentajes <sup>(33-37)</sup>. En Latinoamérica, Gómez y col. <sup>(38)</sup> reportan en su estudio que el Luminal B representa más del 50 % de los subtipos luminales y Serrano-Gómez y col. <sup>(39)</sup> informan una frecuencia de 26,2 % para Luminal A y 37,2 % para Luminal B.

Resulta interesante el análisis de los diferentes subtipos de Luminal B y las razones del cambio entre una clasificación y la otra. Así se aprecia como el 46,1 % de los casos que pasaron de Luminal A a B se debió a presentar un Ki-67 superior al 20 %, tal como Cirqueira y col., reportan la influencia de este marcador en el cambio de categoría <sup>(40)</sup>. En el presente estudio fueron más frecuentes los Luminales B HER2 negativos en ambas clasificaciones. Este hecho resulta favorable pues ellos muestran diferencias estadísticamente significativas en su supervivencia a los 5 años, con un peor pronóstico para los casos con expresión de HER2, independientemente del Ki-67, según varios trabajos <sup>(26,41-43)</sup>.

Igualmente, existe evidencia de que las

pacientes con Her2 negativo y expresión débil de RH, o con un solo receptor hormonal positivo, se comportan parecido a los casos TN, lo cual constituye un factor sumamente adverso para estos casos Luminal B o A <sup>(44-46)</sup>.

Por otra parte, el 8,9 % de los pacientes de este estudio correspondió a carcinomas de mama de tipo HER2, siendo este porcentaje comparable al publicado en los otros estudios <sup>(26,27,47,48)</sup>. En general, la proporción de casos HER2 está entre un 8 % a 15 %, aumentando estas cifras a 15 %-30 % cuando se incluyen los casos que también tienen receptores hormonales positivos, los cuales son clasificados molecularmente como Luminal B y, por tanto, no se consideran en el subtipo HER2 <sup>(49-52)</sup>. Hoy en día se sabe que estos dos tipos de carcinoma son entidades diferentes y deben seguir siendo clasificadas separadamente <sup>(51)</sup>.

En cuanto a la edad de las pacientes de esta serie, se observa que la media de las pacientes fue de 54,37 años, que concuerda con otras publicaciones en donde la media está alrededor de los 50 años <sup>(53-55)</sup>, difiriendo de otros trabajos como el de Bauer y col. <sup>(56)</sup>, quien refiere en una extensa recopilación de más de cincuenta mil casos, en los que la edad media de las pacientes fue de 54 años para el subtipo TN y de 60 años para los subtipos restantes. Estas diferencias se pudieran explicar por la proporción de razas incluidas en los estudios. Llama la atención en esta serie el elevado porcentaje de casos de carcinoma de mama en mujeres por debajo de 50 años. La media de edad menor se presentó en las pacientes con carcinoma TN, lo cual también concuerda con la literatura <sup>(26,54)</sup>. La edad media y su distribución en grupos mostró diferencias estadísticamente significativas con los subtipos moleculares, al igual que ha sido demostrado en otros estudios, que señalan una edad media superior para las pacientes con carcinoma Luminal A y menor para las mujeres con carcinoma TN <sup>(27,42,53)</sup>.

En el Consenso de *Saint Gallen* se ha enfatizado la importancia del índice de proliferación celular en el tratamiento de pacientes con receptores hormonales positivos. Sin embargo, se han reportado limitaciones asociadas con la interpretación del marcador, relacionadas con las diferencias en los valores de corte y los métodos de interpretación, la variabilidad interobservador y la heterogeneidad de la expresión del Ki-67<sup>(12,13)</sup>.

En el presente trabajo el índice de proliferación basado en la expresión de Ki-67 presentó una relación estadísticamente significativa con los subtipos moleculares ( $P < 0,001$ ), con índices proliferativos medios que se encuentran cercanos a los valores de la mayoría de las publicaciones consultadas<sup>(40,57,58)</sup>. Se aprecia como existe un incremento en la proliferación celular a medida que el subtipo molecular se considera de peor pronóstico. La literatura coincide en la importancia del Ki-67 tanto para la clasificación, como para el pronóstico y selección del tratamiento más adecuado<sup>(49,51,59,60)</sup>. Se han considerado diferentes puntos de corte para los casos luminales, siendo los más considerados el 14 %, 20 % y 25 %. Actualmente el punto de corte más utilizado es del 20 %, siguiendo los criterios del Consenso de *Saint Gallen* ya mencionado. En los TN, al presentar éstos un índice proliferativo mayor, se ha planteado un 40 % como punto de corte<sup>(59,60)</sup>.

En conclusión, los hallazgos de este estudio indican que el carcinoma de mama se presenta a edades más tempranas que en los países desarrollados. Además, se observa una mayor frecuencia de casos Luminal B y TN, estando estos tumores asociados con peor pronóstico.

## CONFORMIDAD CON ASPECTOS ÉTICOS

**Conflicto de interés:** Los autores declaran no presentar conflicto de intereses en la realización del presente trabajo. **Aprobación ética y consentimiento de pacientes:** No aplica.

## REFERENCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394-424.
2. Boletín de incidencia y mortalidad del cáncer basado en los datos del informe pronósticos de la mortalidad e incidencia de cáncer en Venezuela (2017). [Internet] consultado en febrero 2020]. Disponible en: URL: <https://www.cancervenezuela.org/descargas/boletin-incidencia-mortalidad-cancer-informe-pronosticos-mortalidad-venezuela-2016.pdf>
3. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406:747-752.
4. Kohler BA, Sherman RL, Howlander N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2011, featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state. *J Nat Cancer Inst*. 2015; 107:djv048.
5. Howlander N, Altekruze SF, Li CI, Chen VW, Clarke CA, Ries LAG, et al. US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status. *J Nat Cancer Inst*. 2014;106:dju055.
6. Clarke CA, Keegan TH, Yang J, Press DJ, Kurian AW, Patel AH, et al. Age specific incidence of breast cancer subtypes: Understanding the black-white crossover. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:1094-1101. doi: 10.1093/jnci/djs264
7. Howlander N, Chen VW, Ries LA, Loch MM, Lee R, DeSantis C, et al. Overview of breast cancer collaborative stage data items-their definitions, quality, usage, and clinical implications: A review of SEER data for 2004-2010. *Cancer*. 2014;120:3771-3780.
8. Anderson WF, Rosenberg PS, Katki HA. Tracking and evaluating molecular tumor markers with cancer registry data: HER2 and breast cancer. *J Nat Cancer Inst*. 2014;106:dju093.
9. Van Bockstal M, Floris G, Galant C, Lambein K, Libbrecht L. A plea for appraisal and appreciation of immunohistochemistry in the assessment of prognostic and predictive markers in invasive breast cancer. *Breast*. 2018;37:52-355.
10. Ignatiadis M, Sotiriou C. Luminal breast cancer: From biology to treatment. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10:494-506.

11. Focke CM, van Diest PJ, Decker T. St Gallen 2015 subtyping of luminal breast cancers: Impact of different Ki67-based proliferation assessment methods. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;159:257-263.
12. Goldhirsch A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ, et al. Thresholds for therapies: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. *Ann Oncol.* 2009;20:1319-1329.
13. Ahn HJ, Jung SJ, Kim TH, Oh MK, Yoon HK. Differences in clinical outcomes between Luminal A and B type breast cancers according to the St. Gallen Consensus 2013. *J Breast Cancer.* 2015;18:149-159.
14. Howlader N, Cronin KA, Kurian AW, Andridge R. Differences in breast cancer survival by molecular subtypes in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27:619-626.
15. Reigosa A, Hardisson D, Sanz F, Caleiras E, Saldivia F, Fernández A. Sub-clasificación de los tipos moleculares de cáncer de mama de acuerdo a la expresión de marcadores inmunohistoquímicos y evolución. *Invest Clin.* 2016;57:187-216.
16. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015. *Ann Oncol.* 2015;26:1533-1546.
17. Hung C, López L, Lizardo A, Hernández G, Saldivia F, Fernández A, et al. Expresión de KI-67 como factor pronóstico en las clases moleculares de carcinoma de mama. *Rev Venez Oncol.* 2012;24:107-124.
18. Castillo L, Bonilla F, Reigosa A, Fernández A. Expresión de p53 y Bcl-2 en carcinoma ductal infiltrante de mama localmente avanzado. Su relación con el subtipo intrínseco molecular como factor pronóstico. *Invest Clin.* 2018;59:325-338.
19. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, van Leeuwen FE, Wesseling J, et al. Subtyping of breast cancer by immunohistochemistry to investigate a relationship between subtype and short and long term survival: A collaborative analysis of data for 10 159 cases from 12 studies. *PLoS Med.* 2010;7:e1000279.
20. Sweeney C, Bernard PS, Factor RE, Kwan ML, Habel LA, Quesenberry CP Jr, et al. Intrinsic subtypes from PAM50 gene expression assay in a population-based breast cancer cohort: Differences by age, race, and tumor characteristics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23:714-724.
21. Dodson A, Parry S, Ibrahim M, Bartlett JM, Pinder S, Dowsett M, et al. Breast cancer biomarkers in clinical testing: Analysis of a UK national external quality assessment scheme for immunocytochemistry and in situ hybridization database containing results from 199 300 patients. *J Pathol Clin Res.* 2018;4:262-273.
22. Hill DA, Prossnitz ER, Royce M, Nibbe A. Temporal trends in breast cancer survival by race and ethnicity: A population-based cohort study. *PLoS One.* 2019;14:e0224064.
23. Ademuyiwa FO, Gao F, Hao L, Morgensztern D, Aft RL, Ma CX, et al. US breast cancer mortality trends in young women according to race. *Cancer.* 2015;121:1469-1476.
24. Troester MA, Sun X, Allott EH, Geradts J, Cohen SM, Tse CK, et al. Racial differences in PAM50 subtypes in the Carolina Breast Cancer Study. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(2):176-182.
25. van Doornijeweert C, Deckers IAG, Baas IO, van der Wall E, van Diest PJ. Hormone- and HER2-receptor assessment in 33,046 breast cancer patients: A nationwide comparison of positivity rates between pathology laboratories in the Netherlands. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;175:487-497.
26. Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA.* 2006;295:2492-2502.
27. O'Brien KM, Cole SR, Tse CK, Perou CM, Carey LA, Foulkes WD, et al. Intrinsic breast tumor subtypes, race, and long-term survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Clin Cancer Res.* 2010;16:6100-6110.
28. Hudis CA, Gianni L. Triple-negative breast cancer: An unmet medical need. *Oncologist.* 2011;16(Suppl 1):S1-11. doi: 10.1634/theoncologist.2011-S1-01.
29. Diaz Casas S, Lancheros Garcia E, Sanchez Campos A, Sanchez Pedraza R, Roman Vasquez V, Mendoza SD, et al. Clinical behavior of triple negative breast cancer in a cohort of Latin American women. *Cureus.* 2019;11:e4963.
30. Carvalho FM, Bacchi LM, Pincerato KM, Van de Rijn M, Bacchi CE. Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. *BMC Womens Health.* 2014;14:102. doi: 10.1186/1472-6874-14-102.
31. Maisonneuve P, Disalvatore D, Rotmensz N, Curigliano G, Colleoni M, Dellapasqua S, et al. Proposed new clinic pathological surrogate definitions of luminal A and luminal B (HER2-negative) intrinsic breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res.* 2014;16:R65.

32. Li AQ, Zhou SL, Li M, Xu Y, Shui RH, Yu BH, et al. Clinic pathologic characteristics of oestrogen receptor-positive/progesterone receptor-negative/Her2-negative breast cancer according to a novel definition of negative progesterone receptor status: A large population-based study from China. *PloS One*. 2015;10:e0125067.
33. Caldarella A, Buzzoni C, Crocetti E, Bianchi S, Vezzosi V, Apicella P, et al. Invasive breast cancer: A significant correlation between histological types and molecular subgroups. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139:617-623.
34. Al-Thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2019;49:44-48.
35. Paramita S, Raharjo EN, Niasari M, Azizah F, Hanifah NA. Luminal B is the most common intrinsic molecular subtypes of invasive ductal breast carcinoma patients in East Kalimantan, Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20:2247-2252.
36. Elidrissi Errahhali M, Elidrissi Errahhali M, Ouarzane M, El Harroudi T, Afqir S, Bellaoui M. First report on molecular breast cancer subtypes and their clinic-pathological characteristics in Eastern Morocco: Series of 2 260 cases. *BMC Womens Health*. 2017;17:3. doi: 10.1186/s12905-016-0361-z.
37. Cherbal F, Gaceb H, Mehemmai C, Saiah I, Bakour R, Rouis AO, et al. Distribution of molecular breast cancer subtypes among Algerian women and correlation with clinical and tumor characteristics: A population-based study. *Breast Dis*. 2015;35:95-102.
38. Gomez R, Ossa CA, Montoya ME, Echeverri C, Angel G, Ascuntar J, et al. Impact of immunohistochemistry-based molecular subtype on chemo sensitivity and survival in hispanic breast cancer patients following neoadjuvant chemotherapy. *Ecancermedalscience*. 2015;9:562. doi: 10.3332/ecancer.2015.562. eCollection 2015.
39. Serrano-Gomez SJ, Sanabria-Salas MC, Hernandez-Suarez G, Garcia O, Silva C, Romero A, et al. High prevalence of luminal B breast cancer intrinsic subtype in Colombian women. *Carcinogenesis*. 2016;37:669-676.
40. Cirqueira MB, Moreira MA, Soares LR, Cysneiros MA, Vilela MH, Freitas-Junior R. Effect of Ki-67 on immunohistochemically classification of Luminal A to Luminal B subtypes of breast carcinoma. *Breast J*. 2015;21:465-472.
41. Payne SJL, Bowen RL, Jones JL, Wells CA. Predictive markers in breast cancer -- the present. *Histopathology*. 2008;52:82-90.
42. Raica M, Jung I, Cîmpean AM, Suciuc C, Mureşan AM. From conventional pathologic diagnosis to the molecular classification of breast carcinoma: Are we ready for the change? *Rom J Morphol Embryol*. 2009;50:5-13.
43. Vasconcelos I, Hussainzada A, Berger S, Fietze E, Linke J, Siedentopf F, et al. The St. Gallen surrogate classification for breast cancer subtypes successfully predicts tumor presenting features, nodal involvement, recurrence patterns and disease free survival. *Breast*. 2016;29:181-185.
44. Bae SY, Kim S, Lee JH, Lee HC, Lee SK, Kil WH, et al. Poor prognosis of single hormone receptor-positive breast cancer: Similar outcome as triple-negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2015;15:138. doi: 10.1186/s12885-015-1121-4.
45. Liao GS, Dai MS, Hsu HM, Chu CH, Hong ZJ, Fu CY, et al. Survival outcome of weak estrogen/progesterone receptor expression in HER2 negative breast cancer is similar to triple negative breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43:1855-1861.
46. Ono M, Tsuda H, Yoshida M, Shimizu C, Kinoshita T, Tamura K. Prognostic significance of progesterone receptor expression in estrogen-receptor positive, HER2-negative, node-negative invasive breast cancer with a low Ki-67 labeling index. *Clin Breast Cancer*. 2017;17:41-47.
47. Salhia B, Tapia C, Ishak EA, Gaber S, Berghuis B, Hussain KH, et al. Molecular subtype analysis determines the association of advanced breast cancer in Egypt with favorable biology. *BMC Womens Health*. 2011;11:44. doi: 10.1186/1472-6874-11-44.
48. Irigoyen MA, Garcia FV, Iturriagoitia AC, Beroiz BI, Martinez MS, Grima FG. Molecular subtypes of breast cancer: Prognostic implications and clinical and immunohistochemically characteristics. *An Sist Sanit Navar*. 2011;34:219-233.
49. Weigel MT, Dowsett M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17:R245-262. doi: 10.1677/ERC-10-0136.
50. Carey LA. Directed therapy of subtypes of triple-negative breast cancer. *Oncologist*. 2011;16(Suppl 1):S71-78.
51. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann*

- Oncol. 2011;22:1736-1747.
52. Tsang RY, Finn RS. Beyond trastuzumab: Novel therapeutic strategies in HER2-positive metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2012;106:6-13.
  53. Park SY, Kwon HJ, Choi Y, Lee HE, Kim SW, Kim JH, et al. Distinct patterns of promoter CpG island methylation of breast cancer subtypes are associated with stem cell phenotypes. *Mod Pathol*. 2012;25:185-196.
  54. Rakha EA, Elsheikh SE, Aleskandarany MA, Habashi HO, Green AR, Powe DG, et al. Triple-negative breast cancer: Distinguishing between basal and non-basal subtypes. *Clin Cancer Res*. 2009;15:2302-2310.
  55. Johansson ALV, Trewin CB, Hjerkind KV, Ellingjord-Dale M, Johannesen TB, Ursin G. Breast cancer-specific survival by clinical subtype after 7 years follow-up of young and elderly women in a nationwide cohort. *Int J Cancer*. 2019;144:1251-1261.
  56. Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: A population-based study from the California Cancer Registry. *Cancer*. 2007;109:1721-1728.
  57. Fasching PA, Heusinger K, Haerle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer*. 2011;11:486. doi: 10.1186/1471-2407-11-486.
  58. Kurozumi S, Matsumoto H, Hayashi Y, Tozuka K, Inoue K, Horiguchi J, et al. Power of PgR expression as a prognostic factor for ER-positive/HER2-negative breast cancer patients at intermediate risk classified by the Ki67 labeling index. *BMC Cancer*. 2017;17(1):354.
  59. Bustreo S, Osella-Abate S, Cassoni P, Donadio M, Airoidi M, Pedani F, et al. Optimal Ki67 cut-off for luminal breast cancer prognostic evaluation: A large case series study with a long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;157:363-371.
  60. Wang W, Wu J, Zhang P, Fei X, Zong Y, Chen X, et al. Prognostic and predictive value of Ki-67 in triple-negative breast cancer. *Oncotarget*. 2016;7:31079-31087.

## PRINCIPALES EVENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES

1. 9<sup>th</sup> InterAmerican Oncology Conference “Estado actual y futuro de las terapias antineoplásicas”. Del 09 de julio al 10 de julio 2021. Conferencia virtual. Mayor información: [secretariat@oncologyconferences.com.ar](mailto:secretariat@oncologyconferences.com.ar)
2. Esmo-Eanm virtual advanced course on diagnostic and therapeutic applications of Nuclear Medicine in Oncology 2021. Del 16 de julio al 17 de julio 2021. Evento virtual. Mayor información: <https://www.esmo.org/meetings>
3. AHNS 10<sup>th</sup> International Conference on Head and Neck Cancer “Survivorship through Quality and Innovation”. Del 22 de julio al 25 de julio 2021. Hyatt Regency Chicago, Illinois. Mayor información: <https://www.ahns.info/meetings/related-meetings/>
4. 20<sup>th</sup> Annual International Congress on the Future of Breast Cancer. Del 30 de julio al 31 de julio 2021. Sheraton San Diego Hotel & Marina, EE.UU. Mayor información: <https://www.gotoper.com/conferences/ibc/meetings/20th-annual-international-congress-on-the-future-of-breast-cancer-west#registration>
5. Frankfurt Cancer Conference from Molecular Research to Mechanism-based Cancer Therapy. Del 24 de agosto al 26 de agosto 2021. Conferencia Virtual. Mayor información: <https://www.uct-frankfurt.de/cancerconference2021.html#tab6596>
6. ESMO 2021 Congress. Del 16 de septiembre al 21 de septiembre 2021. Evento virtual. Mayor información: <https://www.esmo.org/meetings/esmo-congress-2021>
7. The 63<sup>rd</sup> Astro Annual Meeting. Del 24 de octubre al 27 de octubre 2021. McCormick Place West. Chicago. Mayor información: [www.astro.org](http://www.astro.org)
8. 53° Congreso Anual SIOP. Del 21 de octubre al 24 de octubre 2021. Evento virtual. Mayor información: <https://siop-congress.org/>

Esta obra está bajo una Licencia *Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International* Licens