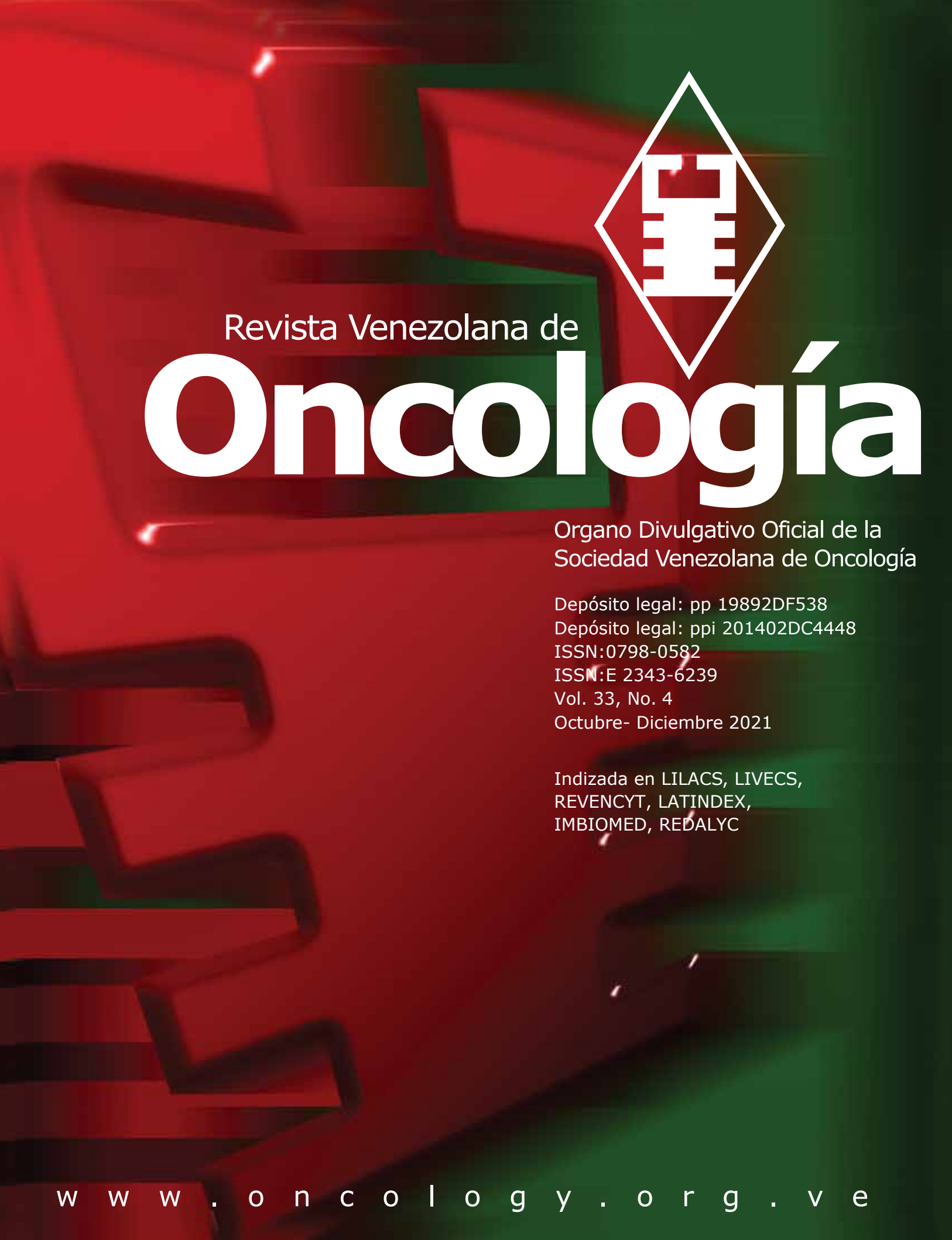


Revista Venezolana de Oncología

Organo Divulgativo Oficial de la Sociedad Venezolana de Oncología

Depósito legal: pp 19892DF538
Depósito legal: ppi 201402DC4448
ISSN:0798-0582
ISSN:E 2343-6239
Vol. 33, No. 4
Octubre- Diciembre 2021

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

w w w . o n c o l o g y . o r g . v e

Revista Venezolana de

Oncología

VOl. 33 OCTUBRE - DICIEMBRE 2021 Nº 4

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

S U M A R I O

EDITORIAL

Tiempo de retos…una nueva gestión en tiempos de crisis. Aisa Manzo Porras 189

ARTÍCULOS ORIGINALES

Radioterapia en el manejo de los sarcomas de partes blandas del adulto. Carlos Hernández, Nelson Urdaneta L, Rosario Reyes, Andrés Vera G, Laura Aguirre, Sara Ott, Laura Ruan. 191

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios. Propuesta de manejo. Ricardo A. López Pérez, José Prince Duno, Marcos Hernández Jiménez, María E. García Castillo, Yamileth Piña Chirinos, Aldo Reigosa Yániz. 206

CASOS CLÍNICOS

Monitoreo intraoperatorio del nervio facial en cirugía de parótida. Alirio Mijares Briñez, José M Núñez, Carmen M Suárez, Leriemil Acevedo, Andreina Bracamonte J. 215

Variedad adenoescamosa del carcinoma metaplásico de mama: un hallazgo infrecuente. Reporte de caso. Stefani C Puerta R, José L Plaza A, Oscar Colina C, Eva Zucker, Francis Guevara. 225

Tratamiento radiante hiperfraccionado en carcinoma de cabeza y cuello: reporte de caso. Santiago Roldán Clavijo, Federico Lorenzo Gutiérrez, Milexys Rivero Fuentes, Mauricio Giordano Marenco, Silvia García Machado, Pedro Kasdorf Barcia. 232

DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA

Estudio histológico e inmunohistoquímico de tumores mediastinales. Alicia María Machado Rivas, Rut Ester Sánchez Anaya. 240

NOTICIAS

Principales Eventos Nacionales e Internacionales 266

Instrucciones generales para los autores V

Índice del Volumen 33. Rogelio Pérez D'Gregorio 267

Venezuelan Journal of

Oncology

VOl. 33 OCTOBER - DECEMBER 2021 No. 4

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

S U M M A R Y

EDITORIAL

Time for challenges... new management in times of crisis. Aisa Manzo Porras 189

ORIGINAL ARTICLES

Radiation therapy in the management of soft tissue sarcomas in the adult. Carlos Hernandez, Nelson Urdaneta L, Rosario Reyes, Andres Vera G, Laura Aguirre, Sara Ott, Laura Ruan. 191

REVIEW ARTICLES

Large cell anaplastic lymphoma associated with breast implants. Management proposal. Ricardo A. Lopez Perez, Jose Prince Duno, Marcos Hernandez Jimenez, Maria E. Garcia Castillo, Yamileth Pina Chirinos, Aldo Reigosa Yániz 206

CLINICAL CASES

Intraoperative monitoring of the facial nerve in paratid surgery. Alirio Mijares Brinez, Jose M Nunez, Carmen M Suarez, Leriemil Acevedo, Andreina Bracamonte J. 215

Adenosquamous variety of metaplastic breast carcinoma: An uncommon finding. Case report. Stefani C Puerta R, Jose L Plaza A, Oscar Colina C, Eva Zucker, Francis Guevara. 225

Hyper fraction radiant treatment in head and neck carcinoma: case report. Santiago Roldan Clavijo, Federico Lorenzo Gutierrez, Milexys Rivero Fuentes, Mauricio Giordano Marenco, Silvia García Machado, Pedro Kasdorf Barcia. 232

INTEREST IN ONCOLOGY

Histological and immunohistochemically study of mediastinal tumors. Alicia Maria Machado Rivas, Rut Ester Sanchez Anaya 240

NEWS

Principal National e International Events 266

General instruction for authors. V

Index Volumen 32. Rogelio Perez D'Gregorio 267

Revista Venezolana de

Oncología

VOl. 33 OCTUBRE- DICIEMBRE 2021 Nº 4

EDITORA:

Dra. Ingrid Nass de Ledo.

COMITÉ EDITORIAL:

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

EDICIÓN Y PUBLICIDAD:

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

DISTRIBUCIÓN:

Sociedad Venezolana de Oncología

DEPÓSITO LEGAL:

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

ISSN:

0798-0582
E2343-6239

ÍNDICES:

Revista indexada en: LILACS - Literatura Latino¬ americana y del Caribe en Ciencias de la Salud (http://www.bireme.org). LIVECS – Literatura Venezolana en Ciencias de la Salud. REVENCYT Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencia y Tecnología http://revencyt.ula.ve. LATINDEX-Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal http://www.latindex.org. IMBIOMED-Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas http://www.imbiomed.com. Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal (REDALYC) http://www.redalyc.org/, Miembro de la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME)

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

SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA

JUNTA DIRECTIVA. 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. 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 Nº: 0134-0015-6101-5304-2578 de Banesco, a nombre de la Sociedad Venezolana de Oncología y envíe su comprobante por fax.
Actualice sus datos a través de la página Web de la Sociedad Venezolana de Oncología (www.oncologia.org.ve) o envíelos a la Sede de la Sociedad a través del correo electrónico: (E-mail: svotrabajoslibres@gmail.com)

INSTRUCCIONES GENERALES PARA LOS AUTORES

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

NORMAS GENERALES DE PUBLICACIÓN

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

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

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

La Revista Venezolana de Oncología se guía por los Requisitos Uniformes para Manuscritos enviados a Revistas Biomédicas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. [Rev Venez Oncol. 2001;13:(2)][www.icmje.org - www.oncologia.org.ve].

Los manuscritos serán realizados en computadora, preferiblemente en formato Word, en doble espacio, en una sola cara, sobre papel blanco bond base 20, tamaño carta, con márgenes de 2,5 cm a los lados, numeradas. Se recomienda su división en: Resumen, Summary, Introducción, Método, Resultados, Discusión, Agradecimientos y Referencias. La primera página deberá contener exclusivamente el título del trabajo, nombre completo y dirección del autor(es), la Institución donde se desempeñan. Todas las páginas deben estar numeradas.

Las figuras deberán ser dibujadas profesionalmente y fotografiadas o realizadas en computadora, numerándose de acuerdo a como han sido citadas en el texto. Las fotografías y microfotografías deberán ser reproducciones nítidas, el tamaño no será mayor de 20 cm x 25 cm (8 x 10 pulg.). No deberán montarse, llevarán una etiqueta en la parte posterior en la que se indique el número de la figura, el autor y la parte superior de la misma. Se indicará la magnificación de las microfotografías.

Las fotografías o los gráficos no llevarán leyenda incorporada; esta deberá colocarse aparte, a doble espacio.

Los cuadros se numerarán según sean citados en el texto; llevarán un encabezamiento descriptivo. No se usarán líneas internas horizontales o verticales. Colocar materia explicativa y abreviaturas no estándares en notas al pie.

El ordenamiento general de los manuscritos debe ser el siguiente:

Título: breve, atractivo, preciso, honesto, concordante con la Nomenclatura Internacional de las Enfermedades (O.M.S.), con un máximo de 12-15 palabras.

Autores: nombres y apellidos; el primer lugar corresponderá al redactor del trabajo; el orden de los demás autores corresponderá con su contribución. Deberá incluir la dirección completa del autor principal y su dirección electrónica, 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 arábicos sucesivos. Numere los primeros seis autores seguidos de et al. No deben utilizarse más de 60 referencias para los artículos originales, más de 40 referencias para los artículos de revisión, más de 30 referencias para los casos clínicos y comunicaciones breves, más de 5 referencias para las cartas al editor.

Artículos en revistas:

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

Libros y monografías:

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

Capítulo de un libro:

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

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

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

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

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

Envíe sus manuscritos a la siguiente dirección:
Revista Venezolana de Oncología
Torre del Colegio, piso 2, Of. C-2,
Av. José María Vargas, Santa Fe Norte,
Caracas 1080, Venezuela.
Tel.: (212) 979-8635 - Fax: (212) 976-4941 - e-mail: svotrabajoslibres@gmail.com

Rev Venez Oncol 2021;33(4):189-190

TIEMPO DE RETOS…UNA NUEVA GESTIÓN EN TIEMPOS DE CRISIS

AISA MANZO PORRAS

PRESIDENTE SVO

Conociendo el pasado tendremos las herramientas para enfrentar el presente y avanzar al futuro.

El 08 de abril de este año 2021, la Sociedad Venezolana de Oncología cumplió 67 años, nació en el año 1954, cumpleaños ajeno y distante a nuestros días o cercano y que nos compromete no solo a celebrarlo, sino a honrarla con nuestro trabajo y nuestro aporte para mantener los ideales de los integrantes de la primera Junta Directiva, pioneros como los Drs. Pedro González Rincones (Presidente), César Rodríguez (Vicepresidente), Alberto Rivero (Secretario), José R Zerpa Morales (Subsecretario) y Otto Paz (Tesorero), quienes fueron responsables de darle forma y enrumbar a la SVO naciente hacia los ideales primarios, como era el ser reconocida como la Sociedad Científica más exitosa de Venezuela por la promoción de la Educación Continua de alta calidad en oncología, lo cual, repercutiría directamente en beneficio de la salud.

La Oncología como especialidad ha cambiado, se ha desarrollado, ha madurado, ha avanzado; inicialmente en manos casi exclusivamente de cirujanos, así como de Radioterapeutas, luego abrió las puertas a los médicos internistas que se incorporaron haciendo su aparición la Medicina Interna Oncológica, de modo que el paciente cuenta con herramientas como el bisturí, ahora incluso a distancia, sin tocar al paciente, con la cirugía "robótica"; la radioterapia con equipos cada vez más sofisticados y campos de tratamiento mejor definidos, más precisos y mejor "simulados", tomando en cuenta el advenimiento de técnicas de imagen moleculares que permiten definir exactamente el volumen tumoral y su extensión local, regional o/a distancia; medicamentos como las drogas antineoplásicas, y con el advenimiento de los perfiles moleculares, huellas moleculares que como las huellas dactilares, permiten personalizar el tumor, llamarlo por su nombre y apellido, conocer sus características personales únicas y ha permitido la aparición de la terapia oncológica "personalizada", a la "carta", o paciente específica; pero nada de esto hubiera sido posible sin los visionarios, que como "…Decía Bernardo de Chartres, Filósofo neoplatónico, "somos como enanos a los hombros de gigantes". Podemos ver más y más lejos que ellos, no por la agudeza de nuestra vista ni por la altura de nuestros cuerpos, sino porque somos levantados por su gran altura…" los pioneros que marcaron el camino, tuvieron la visión de ver más

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

allá de mediados del siglo XX, para llevar a esa Sociedad emergente hacia un siglo XXI convulso, pero de grandes oportunidades, un mundo digital, de plataformas de comunicación inmediata y multitudinaria, de compartir conocimientos en forma globalizada, en fin un mundo diferente. Pero cuales son nuestros retos profesionales, como abordamos la importancia de trasmitir el conocimiento médico oncológico, como enseñamos la ciencia sin abordar el arte. ¡Somos responsables de las nuevas generaciones, y de las generaciones de relevo! ¿Pero será la SVO la plataforma para ayudar a lograrlo? Estaremos dispuestos a ofrecer nuestro tiempo, nuestra dedicación, nuestro compromiso, no solo con la trasmisión del conocimiento científico, sino con nuestro proceder profesional y personal. En tiempos de crisis es necesario multiplicar los esfuerzos. Requerimos el esfuerzo de todos y cada uno de ustedes. Que no se quede nadie sin poner el hombro en esta empresa, los tiempos son duros, la inmigración nos golpea, la pandemia hace estragos en el personal de salud; cuantos médicos fallecidos por Covid 19, cuantos hospitales carentes de lo más mínimo para atender a nuestros pacientes, pero que no falte nuestro aporte. ¿Podemos cambiar el curso de la formación oncológica nacional?, en solitario probablemente no, pero juntos estoy segura que sí!

Por tanto, les reitero "En medio de la dificultad reside la oportunidad", tenemos la oportunidad, no la dejemos pasar....

ARTÍCULO ORIGINAL

Rev Venez Oncol 2021;33(4):191-205

RADIOTERAPIA EN EL MANEJO DE LOS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS DEL ADULTO

CARLOS HERNÁNDEZ, NELSON URDANETA L, ROSARIO REYES, ANDRÉS VERA G, LAURA AGUIRRE, SARA OTT, LAURA RUAN

SERVICIO DE RADIOTERAPIA DR. ENRIQUE M. GUTIÉRREZ CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD (CMDLT). UNIDAD DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA GURVE INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA (IMLF). FÍSICA MÉDICA C.A. CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: Analizar resultados obtenidos en pacientes con diagnóstico de sarcomas de partes blandas que recibieron radioterapia externa en sus distintas modalidades (neoadyuvante, adyuvante y radical). **MÉTODO:** Revisión retrospectiva de 111 pacientes sometidos a tratamiento con radioterapia externa en el período 2000-2015. Se dividieron en 3 grupos: sarcomas de cabeza y cuello (25), sarcomas de tronco y extremidades (60) sarcomas retroperitoneales (26). La cirugía se llevó a cabo en casi todos los pacientes (105). La técnica más empleada fue la planificación conformada 3D, dosis promedio recibida fue igual en los grupos de cabeza y cuello y tronco y extremidades (6 400 cGy), y menor en el grupo de los tumores retroperitoneales (4 750 cGy). El tratamiento sistémico sólo fue administrado en 16 pacientes. **RESULTADOS:** La supervivencia global a los 5 años en el grupo de sarcomas de cabeza y cuello fue 59,8 % y la libre de enfermedad a los 5 años 44,9 %. En las lesiones de tronco y extremidades la global a 5 años fue 77,4 % y la libre de enfermedad a 5 años 75,20 % en los sarcomas retroperitoneales la global 5 años fue 75,5 % y la libre de enfermedad 51 % a los 5 años. Las complicaciones agudas y crónicas según la clasificación por grados del Grupo de Radioterapia Oncológica fueron poco frecuentes, usualmente de bajo grado. **CONCLUSIÓN:** Los resultados obtenidos son similares a los reportados en la literatura internacional en centros especializados en sarcomas.

PALABRAS CLAVE: Radioterapia, cirugía, quimioterapia, sarcomas, extremidades, tronco, cabeza y cuello, retroperitoneo.

SUMMARY

OBJECTIVE: To analyze the results achieved in patients with soft tissue sarcomas who received external beam radiotherapy in their different modalities, (neoadjuvant, adjuvant and definitive). **METHOD:** Retrospective review of 111 patients treated with in the period 2000-2015. They were divided in 3 groups: The head and neck sarcomas: 25 patients, the trunk and the extremities sarcomas: 60 and the retroperitoneal sarcomas 26. The vast majority of patients (105 of 111) underwent surgery. The most commonly used radiation technique was conformal 3D radiotherapy, the mean dose received was the same in the head and neck and trunk and extremities groups (6 400 cGy), decreasing in the case of the retroperitoneum (4 750 cGy). Systemic treatment was only administered in 16 patients. Acute and chronic complications according to the Radiation Therapy Oncology Group classification were few, and usually of low grade. **RESULTS:** The 5 year overall survival in the group of head and neck sarcomas was 59.8 % and the disease-free survival at 5 years 44.9 %, in the trunk and extremities lesions an overall survive and free survival at 5 years was 77.4 % and 75.20 % respectively, and in the retroperitoneal sarcomas 75.5 % and disease free survival 51 % at 5 years. Acute and chronic complications according to the Radiation Therapy Oncology Group classification were few, and usually of low-grade. **CONCLUSION:** The results obtained are similar to those reported in the international literature of centers specialized in sarcomas.

KEY WORDS: Radiotherapy, surgery, chemotherapy, sarcomas, extremities, trunk, head, retroperitoneum.

Recibido: 18/05/2021 Revisado: 31/07/2021
Aceptado para publicación: 12/08/2021

Correspondencia: Dr. Carlos Luis Hernández Av. Intercomunal la Trinidad-el Hatillo. Centro Médico Docente La Trinidad. Tel: 0414-9039957.
E-mail: chernandez@radioterapia.com.ve

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

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de partes blandas son neoplasias malignas de los tejidos blandos mesenquimales de sostén, incluyendo los tejidos del sistema nervioso periférico. Son poco frecuentes y constituyen menos del 1 % de todos los tumores malignos del adulto [1,2].

En EE.UU actualmente se diagnostican más de 12 000 nuevos casos al año, mientras que en Venezuela las cifras epidemiológicas más recientes para enfermedades malignas del tejido conjuntivo y otros tejidos blandos fueron reportadas en el año 2011, señalando una incidencia de 340 casos, con una mortalidad de 152 pacientes para ambos géneros [2,3]. En cuanto a la edad, presentan dos picos de incidencia uno en la infancia y otro en la quinta década de la vida, pudiendo aparecer en cualquier sitio anatómico, ubicándose la mayoría en extremidades superiores e inferiores, tronco, retroperitoneo y cabeza y cuello [4].

La etiología se desconoce, a la minoría de los casos se les atribuyen factores genéticos y ambientales como exposición a químicos, radiación, inmunosupresión, linfedema y virus. Algunos síndromes se asocian al desarrollo de sarcomas como el de Li-Fraumeni, Werner y la Neurofibromatosis tipo 1 que se relaciona directamente con tumores de la vaina de los nervios periféricos [5].

La clasificación histológica según la OMS se realiza de acuerdo al tejido presuntivo de origen, los tipos más comunes son: liposarcoma, sarcoma sinovial, leiomiosarcoma, rabdomiosarcoma, fibrosarcoma, angiosarcoma y en algunos casos la histogénesis es incierta y se designan de acuerdo al patrón arquitectónico como el sarcoma alveolar, epiteloide y de células claras [5].

Hoy en día debido a la gran diversidad histológica, se realizan estudios moleculares para identificar translocaciones cromosómicas específicas y detectar las proteínas resultantes de la fusión de esos genes, los cuales son de ayuda para el diagnóstico, pronóstico y comprensión del desarrollo de este tipo de tumor. Además, podrían ser en el futuro una potencial vía para el uso de terapias dirigidas como parte del esquema de tratamiento de esta compleja enfermedad [5,6].

La presentación clínica consiste en la aparición de una masa en un tejido blando que va creciendo de forma progresiva, generalmente no dolorosa, ocasionando síntomas como parestesias y edema. La lesión crece a lo largo de los planos tisulares, rara vez de forma transversal y tiende a formar una pseudo-cápsula; son agresivos localmente y pueden diseminarse por vía hematógena, siendo el pulmón el primer sitio de metástasis [6,7].

El tratamiento dependerá de la localización del tumor, el tamaño y la histología, factores que engloba el estadiaje, teniendo en cuenta que el objetivo principal es la sobrevida evitando la recurrencia local y limitaciones funcionales con una mínima morbilidad. La cirugía con resección en bloque con márgenes negativos es la modalidad fundamental en el tratamiento curativo en estos pacientes. El papel principal de la radioterapia es como tratamiento complementario a la cirugía, ya sea como modalidad neoadyuvante o adyuvante. Existe controversia en la actualidad sobre el régimen de radioterapia óptimo en combinación con la cirugía; la mayoría de los casos han sido tratados con radioterapia posoperatoria, sin embargo, en los últimos años se ha observado un mayor empleo de los regímenes de radioterapia preoperatoria como se analizará más adelante. En los casos inoperables o en aquellos que no se acepte la cirugía radical (desarticulación) se emplea la radioterapia radical como tratamiento locorregional definitivo. La quimioterapia también tiene valor en los tumores de alto grado y en algunas histologías como el rabdomiosarcoma [8,9].

El objetivo del presente trabajo es reportar nuestra experiencia de 15 años en el tratamiento

con radioterapia externa de los sarcomas de partes blandas, analizando las diferentes modalidades del tratamiento radiante (neoadyuvante, adyuvante, radical y de rescate).

MÉTODO

Se realizó una revisión de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de sarcomas de partes blandas que recibieron radioterapia externa en el Servicio de Radioterapia Dr. Enrique Gutiérrez en Centro Médico Docente La Trinidad y en la Unidad de Radioterapia Oncológica en Instituto Médico La Floresta, en el período comprendido entre el mes de enero del año 2000 hasta diciembre de 2015.

Los datos obtenidos de las 161 historias clínicas revisadas fueron registrados en una hoja de cálculo en *Microsoft Office Excel*. Se excluyeron 50 pacientes del estudio en vista de haber sido menores a 18 años, tener diagnóstico de sarcomas viscerales, testiculares, o por ser osteosarcomas, pacientes que recibieron tratamiento con braquiterapia, pacientes con enfermedad metastásica y pacientes con tratamiento no culminado.

Se presenta una estadística descriptiva de la población en estudio, evaluando las diferentes modalidades de tratamiento (cirugía, quimioterapia y radioterapia), describiendo las técnicas de radioterapia, dosis y toxicidades. En los pacientes que no asistieron a la consulta de control del servicio de radioterapia, se obtuvo el seguimiento vía telefónica o contactando al médico referente.

Se dividieron los pacientes según la localización de la lesión en tres grupos (cabeza y cuello; retroperitoneo; tronco y extremidades). Se realizó un análisis de los aspectos clínicos, tasas de sobrevida global (SG), sobrevida libre de enfermedad (SLE), y toxicidades agudas y crónicas.

RESULTADOS

La población en estudio está representada por 111 pacientes, la mayoría (105) fueron tratados con cirugía y radioterapia posoperatoria, sólo 3 recibieron radioterapia preoperatoria y luego fueron sometidos a cirugía (1 recibió quimioterapia de inducción), y los 3 restantes se trataron con radioterapia radical (2 con quimioterapia concurrente y otro recibió quimioterapia de inducción).

En cuanto a la clasificación por sexo, 58 pacientes pertenecieron al sexo femenino (52,2 %) y 53 al masculino (47,8 %). Con respecto a la distribución por edad predominaron los pacientes en la quinta década de la vida, con una mediana de 51 años y un promedio de 50,1 años.

Según los reportes de anatomía patológica, fueron más frecuentes los liposarcomas 31,5 % seguido de los leiomiosarcomas y sarcomas inespecíficos 9 % (Cuadro 1).

Para la clasificación por estadios se utilizó la 8ª edición del sistema de la *AJCC* 2017 que toma en cuenta la localización tumoral, grado histológico, tamaño tumoral y compromiso ganglionar [10], observando que los estadios más frecuentes en el grupo de sarcomas de extremidades fueron los IIIA (26,6 %) seguidos de los estadios II (23,3 %) y en el caso de los sarcomas retroperitoneales predominaron los estadios IIIB (34,6 %), seguido de los IB (30,7 %). Los sarcomas de cabeza y cuello no tienen estadiaje en este nuevo sistema, solo se usa el TNM, en 13 pacientes con histologías de angiosarcoma, dermatofibrosarcoma y condrosarcoma y rabdomiosarcoma de la órbita tampoco aplican para este estadiaje de resto la mayoría fueron T3N0M0 (6 de 25 pacientes).

En el grupo de los pacientes que fueron sometidos a cirugía, en la mayoría de los casos (89,52 %) el tratamiento quirúrgico se realizó en una oportunidad, en más de la mitad (58,5 %) se

Cuadro 1. Clasificación Histológica y localización anatómica

Histología	N (%)
Sarcoma alveolar	1(0,9)
Sarcoma epiteloide	1(0,9)
Sarcoma fibromixoide	1(0,9)
Tumor maligno de la vaina de los nervios periféricos	4(3,7)
Condrosarcoma	3(2,7)
Sarcoma pleomórfico	7(6,3)
Angiosarcoma	6(5,4)
Fibrosarcoma	7(6,3)
Rabdomiosarcoma	8(7,2)
Dermatofibrosarcoma	9(8,1)
Sarcoma sinovial	9(8,1)
Sarcoma (inespecífico)	10(9)
Leiomiosarcoma	10(9)
Liposarcoma	35(31.5)
Loc. Anatómica	
Tronco y extremidades	60(50)
Cabeza y cuello	25(20,8)
Retroperitoneal	26(21,6)

obtuvieron márgenes negativos, por otra parte 8 pacientes ameritaron ser re-intervenidos logrando márgenes negativos en 5 de ellos y 3 pacientes fueron nuevamente intervenidos en más de tres oportunidades para lograr márgenes negativos.

La técnica de radioterapia externa más empleada fue la de planificación conformada tridimensional (53,15 %), seguida de la técnica convencional 2D (21,62 %), intensidad modulada IMRT/VMAT (11,71 %) y en la minoría de los casos se usaron esquemas híbridos (3D con IMRT), o con electrones en combinación con las técnicas antes mencionadas. En relación con la dosis, el grupo de radioterapia posoperatoria recibió un promedio de 6 000 cGy, mientras que en los de radioterapia preoperatoria la dosis promedio fue de 5 000 cGy.

El 78,37 % de la población no recibió ningún tipo de tratamiento sistémico, solo 14,41 % recibió quimioterapia y de estos 7,2 % lo recibieron de forma adyuvante secuencial a la radioterapia, la mayoría recibieron esquemas a base de antraciclinas e ifosfamida

Las complicaciones agudas y crónicas que presentaron los pacientes durante y posterior al tratamiento radiante se analizarán según sea la localización de la lesión, en cada grupo por separado, debido a estar directamente relacionadas con el área irradiada, utilizando el sistema de clasificación por grados de *Radiotherapy Oncology Group (RTOG)*.

Se pudo observar para el momento del análisis que 77 pacientes (69,3 %) se encuentran vivos sin enfermedad, por otra parte 14 pacientes (12,6 %) se encuentran vivos con enfermedad. Todos los pacientes restantes fallecieron con enfermedad, excepto 1 paciente del grupo de sarcomas de tronco y extremidades que murió debido a otra causa no relacionada a su patología oncológica.

Debido a la heterogeneidad en el comportamiento de los sarcomas, tomando en cuenta el actual sistema de estadiaje de la *AJCC* 2017 [10] se dividieron los pacientes en tres grupos según su localización anatómica del tumor (cabeza y cuello; tronco y extremidades y retroperitoneo) para el análisis de resultados (Cuadro 2).

Al grupo de pacientes con diagnóstico de sarcomas de cabeza y cuello pertenecieron 25 individuos, predominando aquellos en la cuarta década de la vida. No hubo diferencia importante en cuanto al sexo. La histología más frecuente fueron los angiosarcomas seguidos de los dermatofibrosarcoma, los cuales no se incluyen en la clasificación de la *AJCC* 2017; los 6 pacientes restantes (24 %) se catalogaron como T3N0M0 y T2N0M0. Solo 4 pacientes no fueron sometidos a cirugía, de aquellos sometidos a cirugía (21), 6 ameritaron más de 2 cirugías antes de la radioterapia. En más de la mitad (11) se obtuvieron márgenes quirúrgicos negativos. Solo 5 recibieron tratamiento sistémico en sus

Cuadro 2. Características clínicas y modalidades de tratamiento según localización anatómica.

Características	**Localización anatómica**		
	Cabeza y cuello (25)	**Tronco y extremidades. (60)**	**Retroperitoneal (26)**
Edad (años) Med. (Max - Min)	42 (95 - 25)	48,5 (82-18)	57,5 (80 - 29)
Sexo	n(%)	n(%)	n(%)
Femenino	14 (56)	31 (51,6)	13 (50)
Masculino	11 (44)	29 (48,3)	13 (50)
Histología			
Neurofibrosarcoma	-	-	-
Sarcoma alveolar	-	1(1,6)	-
Sarcoma epiteloide	1(4)	-	-
Sarcoma fibromixoide	-	1(1,6)	-
Tumor maligno de la vaina de los nervios periféricos	1(4)	2(3,3)	1(3,8)
Condrosarcoma	1(4)	2(3,3)	-
Sarcoma pleomorfico	-	6(9.6)	1(3,8)
Angiosarcoma	6(24)	-	-
Fibrosarcoma	4(16)	3(5)	-
Rabdomiosarcoma	4(16)	2(3,3)	1(3,8)
Dermatofibrosarcoma	5(20)	4(6,6)	-
Sarcoma sinovial	1(4)	5(8,3)	1(3,8)
Sarcoma (inespécifico)	1(4)	2(3,3)	3(11,5)
Leiomiosarcoma	-	5(8,3)	5(19,2)
Liposarcoma	1(4)	20(33,3)	14(53,8)
Clasificación TNM - GD			
T2N0M0 -(GX,G1 y G3)	3(12)	-	-
T3N0M0 -(GX,G1, G2, G3)	6(24)	-	-
T3N1M0 -(G2)	1(4)	-	-
T4N0M0 – (GX)	2(8)	-	-
No aplica	13(52)	-	-
ESTADIO			
IA	-	9(15)	4(15,3)
IB	-	11(18,3)	8(30,7)
II	-	14(23,3)	1(3,8)
IIIA	-	16(26,6)	4(15,3)
IIIB	-	9(15)	9(34,6)
IV	-	1(1,6)	-
Tratamientos			
Cirugía			
No/Ne	4(16)	2(3,3)	0(0)
Si Cx			
1 vez	15(68)	56(93,3)	23(88,4)
≥ 2 veces	6(24)	2(3,3)	3(11,5)
Márgenes quirúrgicos			
Positivos	5(23,8)	9(15)	14(53,8)
Estrechos(<1 cm)	5(23,8)	4(6,6)	-
Negativos	11(52,38)	41(68,3)	10(38,4)
No especifican	4(19)	4(6,6)	2(7,6)

Continúa en la pág. 196…

…continuación Cuadro 2.

Características	Localización anatómica		
	Cabeza y cuello (25)	Tronco y extremidades. (60)	Retroperitoneal (26)
Quimioterapia			
No/ne	20(80)	57(95)	18(69,2)
Si Qt			-
Concurrente Rt	1(4)	1(1,6)	-
Adyuvante secuencial	1(4)		7(26,9)
Pre op	1(4)	1(1,6)	1(3,8)
Pre op + concurrente RT	2(8)	-	-
Posop - pre rt	-	-	-
Concurrente Rt,- Secuencial	-	1(1,6)	-
Pos rt	-	-	-
Radioterapia			
RT			
posoperatoria	21(84)	57(95)	26(100)
pre operatoria	1(4)	3(5)	-
Radical	3(12)	-	-
Técnica			
RTC 3D	6(24)	40(66.7)	13(50)
RT 2D	4(16)	13(21,7)	5(19,2)
IMRT	3(12)	1(1,6)	2(7,6)
VMAT	3(12)	1(1,6)	4(15,3)
HIBRIDO	2(8)	2(3,3)	2(7,6)
RTC 2D-3D / ELECTRONES	6(24)	2(3.3)	-
ELECTRONES	1(4)	1(1,6)	-
Energía			
4	1(4)	21(35)	1(3,8)
6	11(44)	18(30)	6(23)
18	-	5(8,3)	11(42,3)
Varias (4,6 y 18) MV	6(24)	13(21,6)	8(30,8)
Fotones + e-	6(24)	2(3,3)	
Solo e-	1(4)	1(1,6)	
N. Campos			
1	4(16)	2(3,3)	1(3,8)
2	14(56)	50(83,3)	12(46,1)
≥3	7(28)	8(13,3)	13(50)
Fracción (cGy)			
180	4(16)	2(3,3)	16(61,5)
200	20(80)	56(93,3)	6(23)
450	-	-	1(3,8)
180/200	1(4)	2(3,3)	1(3,8)
180/210	-	-	1(3,8)
180/245	-	-	1(3,8)
Dosis (cGy)			
Med. (máx.- min)	6 400 (7 000 - 3600)	6 400 (7 000 - 600)	4 750 (6 660 – 4 500)

distintas modalidades y la radioterapia se realizó de forma posoperatoria en la gran mayoría (21 pacientes). La técnica de planificación más empleada fue la conformada tridimensional, seguido de la convencional (2D) y luego la combinación de las anteriores con uso de electrones. La dosis total promedio administrada fue 6 400cGy (Cuadro 2 y Figura 1).

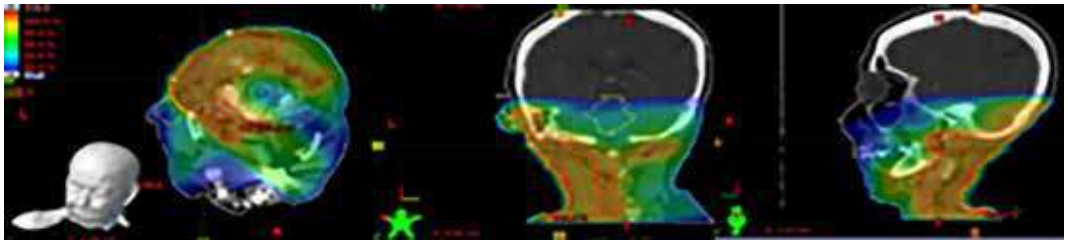


Figura 1. Plan de tratamiento de paciente con sarcoma de cabeza y cuello (angiosarcoma) a nivel occipital, posterior a resección con márgenes estrechos, donde se muestra distribución porcentual de la dosis en las distintas tonalidades de colores representando el color rojo el 100 %, observándose que el parénquima cerebral y médula espinal reciben dosis más bajas.

Las complicaciones agudas más resaltantes en este grupo fueron la dermatitis grado II (52 %), seguido de la mucositis grado II (24 %) y mucositis grado I (20 %) (Cuadro 3).

En cuanto a las toxicidades crónicas, la fibrosis en piel grado I y II fue reportada sólo en 9 pacientes (Cuadro 3).

Cuadro 3. Toxicidades agudas

	Sarcomas de Cabeza y cuello (n = 25) n (%)				**Sarcomas de Tronco y extremidades (n=60) n (%)**				**Sarcomas de Retroperitoneo (n=26) n (%)**			
Agudas Grado	**Esofag**	**MM**	**Piel**	**HM**	**GII**	**GU**	**Piel**	**HM**	**GIS**	**GII**	**Piel**	**HM**
0	23(92)	14(56)	0	24(96)	58(96,6)	59(98,3)	3(5)	58(96,6)	17(65,3)	12(46,1)	16(65,1)	20(7,6)
I1(4)	5(20)	8(32)	1(4)	1(1,6)	0	22(36,6)	0	6(23)	7(26,9)	7(26,9)	2(7,6)	
II	2(8)	6(24)	13(52)	0	1(1,6)	1(1,6)	32(53,3)	1(1,6)	3(11,5)	6(23)	3(11,5)	4(15,3)
III	0	0	2(8)	0	0	0	2(3,3)	1(1,6)	0	1(3,8)	0	0
IV	0	0	0	0	0	0	1(1,6)	0	0	0	0	0
NE	0	0	2(8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*Esofag: esofagitis, MM: membranas mucosas, HM: hematológicas, GII: gastrointestinal inferior, GIS: gastrointestinal superior, GU: genitourinario.

Al momento del estudio el 64 % de los pacientes se encontraban vivos sin enfermedad, sólo 5 pacientes murieron a causa de la enfermedad, el resto (4 pacientes) continúan vivos con enfermedad (Cuadro 4).

Cuadro 4. Estado de los pacientes con sarcomas de cabeza y cuello

Tiempo (meses)	n(%)		
	VSE**	VCE	MCE
[0 - 6]	8(32)	2(8)	0
(6 -- 12]	0	1(4)	1(4)
(12-- 24]	2(8)	1(4)	0
(24 -- 48]	2(8)	0	2(8)
(48 -- 60]	0	0	1(4)
>60	4(16)	0	1(4)
Total	16(64)	4(16)	5(20)

VSE: vivo sin enfermedad.
VCE: vivo con enfermedad.
MCE: murió con enfermedad.
** se incluyen pacientes VCE estables.

El tiempo promedio de seguimiento fue de 32,4 meses y la mediana 15 meses. La supervivencia libre de enfermedad fue de 44,9 %. La supervivencia global se reportó en 59,8 % (Figura 2).

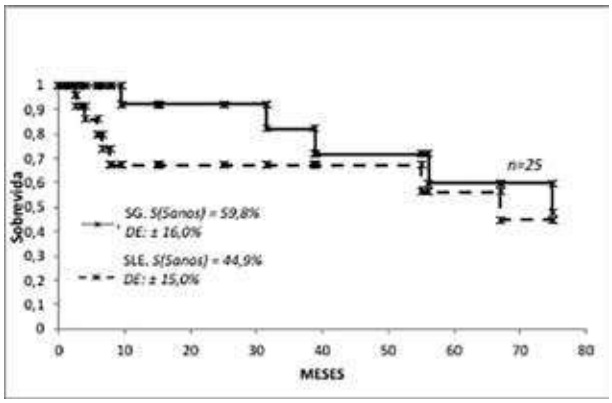


Figura 2. Supervivencia global y libre de enfermedad sarcomas en cabeza y cuello tratados con RT. Gurve (2000 - 2015).

En relación al grupo de sarcomas de tronco y extremidades (60 pacientes), la edad promedio fue de 48,5 años, no hubo diferencia significativa en cuanto al sexo, fueron más frecuentes los liposarcomas (33,3 %) seguidos de los sarcomas pleomórficos (9,6 %), leiomiosarcomas y los sarcomas sinoviales (8,3 %). Según el estadio de la enfermedad, predominaron los estadios IIIA (26,6 %) y los II (23,3 %). En sólo 2 pacientes no se practicó cirugía y de los 58 restantes el 93,3 % fueron intervenidos quirúrgicamente una oportunidad, los otros 2 ameritaron más de 2 cirugías antes de la radioterapia. En el 68,3 % de las intervenciones se obtuvieron márgenes quirúrgicos negativos, en el 15 % márgenes negativos y 6,6 % tuvieron márgenes estrechos, en el resto de los casos estos no se especificaron. Sólo 8 pacientes recibieron tratamiento sistémico en sus distintas modalidades. La radioterapia se realizó de forma posoperatoria en casi todos los pacientes (57). La técnica de planificación más utilizada fue la conformada tridimensional (66,7 %) seguido de la convencional (21,7 %) y la dosis total promedio fue de 6 400 cGy (Cuadro 2 y Figura 3).

Las toxicidades más frecuentes durante el tratamiento radiante fueron la dermatitis grado II (53,3 %) y dermatitis grado I (36,6 %) (Cuadro 3). En cuanto a las toxicidades crónicas un paciente presentó neumonitis grado I, otra trombosis venosa profunda en el miembro inferior irradiado y 1 paciente desarrolló osteomielitis de

fémur derecho, sin embargo, estos dos últimos fallecieron por enfermedad a distancia, logrando en ellos control local de la enfermedad.

La mayoría de los pacientes (76,6 %) se encuentran vivos sin enfermedad, un paciente falleció sin enfermedad y sólo 11 pacientes (18,30%) murieron por enfermedad (Cuadro 5).

El tiempo promedio de seguimiento fue de 54,2 meses y la mediana fue de 30,4 meses.

La supervivencia libre de enfermedad fue de 75,20 % y la supervivencia global se reportó en 77,4 % [2].

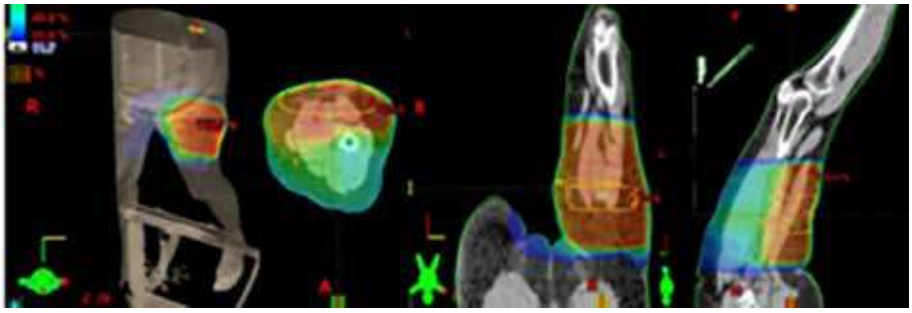


Figura 3. Plan de tratamiento de paciente con sarcoma de extremidad inferior izquierda (liposarcoma) a nivel femoral, posterior a resección completa, se muestra distribución porcentual de la dosis en las distintas tonalidades de colores representando el color rojo 100 %, observándose que el fémur recibe dosis más bajas.

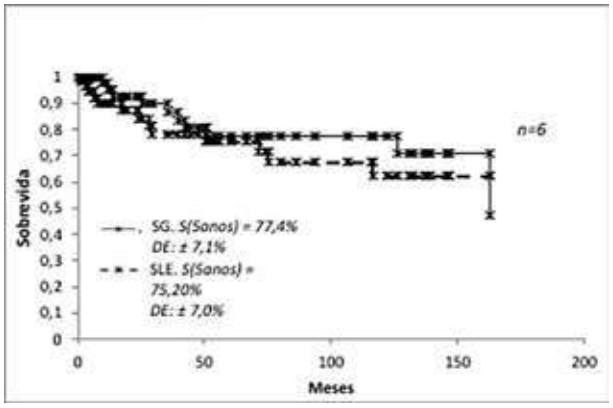


Figura 4. Supervivencia global y llbre de enfermedad. Sarcomas en tronco y extremidades tratados con RT. Gurve (2000 - 2015).

Cuadro 5. Estado de los pacientes de sarcomas en tronco y extremidades.

Tiempo (meses)	n(%)		
	VSE**	VCE	MCE
[0 - 6]	16(26,66)	1(1,66)	1(1,66)
(6 -- 12]	2(3,33)	(0)	(0)
(12-- 24]	5(8,33)	1(1,66)	2(3,33)
(24 -- 48]	3(5)	(0)	4(6,66)
(48 -- 60]	2(3,33)	(50)	1(1,66)
>60	18(30)	1(1,66)	3(5)***
Total	46(76,66)	3(5)	11(18,33)

VSE: vivo sin enfermedad.
VCE: vivo con enfermedad.
MCE: murió con enfermedad.
** se incluyen pacientes VCE estables
*** En este grupo está incluido un paciente que falleció por otra causa.

El grupo de sarcomas en retroperitoneo estuvo conformado por 26 pacientes, en promedio se encontraban finalizando la quinta década de la vida, no hubo diferencia significativa en cuanto al sexo, fueron más frecuentes los liposarcomas (53,8 %) seguidos de los leiomiosarcomas (19,5 %) y sarcomas inespecíficos (11,5 %). Según el estadio de la enfermedad, predominaron los IIIB (34,6 %) seguidos de los IB (30,7 %). Todos los pacientes fueron llevados a mesa operatoria, en la mayoría de los casos se realizó cirugía en una sola oportunidad (88,4 %) y sólo 3 pacientes ameritaron más de 2 cirugías. En el 53,8 % los márgenes quirúrgicos fueron reportados positivos, en el 38,4 % se obtuvieron márgenes negativos y en 2 casos no se especificaron. Sólo 3 pacientes recibieron tratamiento sistémico en sus distintas modalidades. En todos los pacientes la radioterapia se realizó como modalidad posoperatoria, en la mitad de los casos se utilizó la técnica de planificación conformada tridimensional (66,7 %) seguido de la convencional (19,2 %), la dosis total promedio fue de 4 750 cGy (Cuadro 2 y Figura 5).

Las complicaciones agudas más frecuentes fueron la dermatitis grado I y síntomas gastrointestinales inferiores grado I en un 26,9 % de los casos (Cuadro 3). En cuanto a las crónicas un paciente presentó toxicidad gastrointestinal inferior grado II y otro desarrolló toxicidad gastrointestinal superior grado II.

El 57,6 % de los pacientes se encuentran vivos sin enfermedad, 4 se mantienen vivos con enfermedad, mientras que sólo 7 fallecieron a causa de su patología (Cuadro 6). Cabe acotar que el promedio de dosis de los pacientes sin enfermedad fue 5 400 cGy mientras que el promedio de los vivos y fallecidos con enfermedad fue de 5 000 cGy independientemente de los márgenes quirúrgicos. El tiempo promedio de seguimiento fue de 44,4 meses y la mediana 32,2 meses.

La sobrevida libre de enfermedad fue de 51 % y la sobrevida global se reportó en 75,5 % [3].

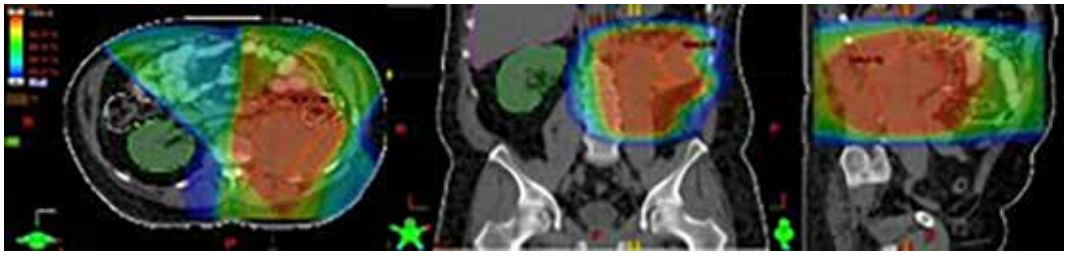


Figura 5. Plan de tratamiento de paciente con sarcoma retroperitoneal (leiomiosarcoma) a nivel occipital, posterior a resección, donde se muestra distribución porcentual de la dosis en las distintas tonalidades de colores representando el color rojo el 100 %, observándose la exclusión total del riñón contralateral y las asas intestinales recibiendo menor dosis.

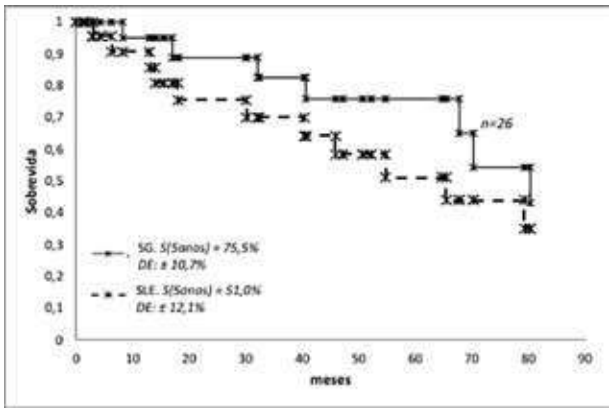


Figura 6. Supervivencia global y libre de enfermedad. Sarcomas en retroperitoneo tratados con RT. Gurve (2000 - 2015).

Cuadro 6. Estado de los pacientes con sarcomas en retroperitoneo

Tiempo (meses)	n(%)		
	VSE	VCE	MCE
[0 - 6]	6(23,07)	1(3,84)	(0)
(6 -- 12]	0(0)	1(3,84)	1(3,84)
(12-- 24]	1(3,84)	1(3,84)	1(3,84)
(24 -- 48]	2(7,69)	(0)	2(7,69)
(48 -- 60]	1(3,84)	1(3,84)	(0)
>60	5(19,23)	(0)	3(11,53)
Total	15(57,69)	4(15,38)	7(26,92)

VSE: vivo sin enfermedad.
VCE: vivo con enfermedad.
MCE: murió con enfermedad.

DISCUSIÓN

La cirugía es el tratamiento curativo en pacientes con diagnóstico de sarcomas de tejidos blandos con enfermedad localizada, ya sea radical o tipo resección amplia conservadora en combinación con radioterapia pre o posoperatoria. La modalidad de elección es el tratamiento combinado, en vista de que se logran los mismos resultados de control local con mejor calidad de vida para los pacientes independientemente de la localización de la lesión [11-15].

El mayor número de series publicadas a lo largo del tiempo sobre esta patología evalúan a los sarcomas de tronco y extremidades reportando que a partir de la década de los 80 existe una clara tendencia a ir abandonando los procedimientos quirúrgicos mutilantes porque con el uso de la radioterapia adyuvante se obtienen cifras similares de control local.

Los sarcomas retroperitoneales son un grupo especial de tumores debido a su mayor complejidad en el abordaje quirúrgico por lo que tienden a tener un pronóstico más desfavorable, sumado a que por estar rodeado de asas intestinales el límite de tolerancia de dicha estructura compromete la dosis total de radioterapia [1]. Los sarcomas de cabeza y cuello también representan un reto quirúrgico puesto que los espacios reducidos de la región disminuyen la probabilidad de obtener márgenes quirúrgicos negativos lo que conlleva a la reducción de las tasas de control local.

El comité americano unido sobre el cáncer *(AJCC)* a partir del 2017 hace énfasis en la importancia de clasificar esta patología según el sitio anatómico del tumor primario debido a tener implicaciones sobre las tasas de recurrencia y desarrollo de enfermedad metastásica diferentes, actualizando sus modelos de predicción para obtener mayor precisión sobre las probables recaídas, basándose en data epidemiológica especialmente en los sarcomas de extremidades y retroperitoneales, sin embargo, para los de cabeza y cuello la bibliografía es más escasa por lo que este aspecto será el punto de partida para futuras investigaciones desglosando cada una de

esas localizaciones como entidades distintas [10], razón por la cual a continuación se discutirá cada una de estos grupos por separado.

La radioterapia en sarcomas de extremidades se puede realizar tanto de forma pre o posoperatoria porque ambos esquemas tienen sus potenciales ventajas. El régimen preoperatorio puede disminuir el tamaño de la lesión para luego poder lograr márgenes quirúrgicos adecuados mientras el esquema posoperatorio permite un estadio patológico más preciso y además está asociado con menos complicaciones en la herida quirúrgica. Ambas modalidades presentan las mismas cifras de control local mayores al 70 %, esto ha sido reportado en varias series retrospectivas [16-18].

El único estudio fase III que comparó la radioterapia pre vs., posoperatoria fue el ensayo canadiense (estudio SR2) que asignó de forma aleatoria 171 pacientes con sarcomas de extremidades con enfermedad en debut mientras que 18 pacientes eran recurrencias. El 83 % tenían tumores de intermedio y alto grado. El grupo radioterapia pre operatoria recibió 50 Gy y luego una dosis de refuerzo posterior a la cirugía de 16 a 20 Gy en aquellos que tuvieron márgenes positivos. El otro grupo posoperatorio recibió 66 Gy-70 Gy. La mediana de seguimiento fue de 6,9 años, los del grupo preoperatorio tuvieron mayores complicaciones 35 % vs. 17 % relacionadas con problemas de la cicatrización en la herida quirúrgica. El control local, supervivencia libre de enfermedad a distancia y supervivencia global fue similar. En el grupo posoperatorio las complicaciones tardías fueron mayores 86 % vs. 68 % sobre todo la fibrosis grado III, induración, contractura de la piel y en menor cantidad las grado IV (necrosis). Acotando además que las heridas quirúrgicas en los miembros superiores cicatrizaron con más facilidad que los de las extremidades inferiores [19].

La radioterapia como tratamiento único definitivo para los pacientes inoperables presenta buenas cifras de control local mayores al 90 % para tumores de pequeño volumen, 15 cm^3 a 65 cm^3 o de 3 cm a 5cm de diámetro, requiriendo altas dosis (>75 Gy), sin embargo, los efectos secundarios tardíos en la piel tienden a ser clínicamente marcados en casi todos los pacientes [20].

En la presente serie de 60 pacientes con sarcomas de tronco y extremidades predominó la modalidad posoperatoria casi en su totalidad (95 % de los casos), todos fueron referidos posterior a la intervención quirúrgica sin haber evaluado la posibilidad de considerar tratamiento radiante preoperatorio. La dosis promedio recibida en estos pacientes fue de 6 400 cGy, obteniendo buenas cifras de control local con resultados funcionales y cosméticos aceptables, bajas tasa de toxicidades agudas y crónicas, siendo esto equivalente a los datos reportados en la literatura internacional.

En los sarcomas retroperitoneales, una de las series más importantes que ha reportado beneficios sobre el uso de la radioterapia fue el estudio multicéntrico publicado en 2016 por Nussbaun y col., este comparó la radioterapia pre y posoperatoria y no se encontró diferencia significativa en cuanto a los resultados de supervivencia y control local; pero al compararlos con otro grupo que sólo había sido sometido a cirugía, se observó beneficio en las tasas de supervivencia global y control local a favor del grupo que recibió radioterapia en cualquiera de sus modalidades con cifras de control local mayor al 50 % a los 5 años, confirmando el principio de que la mayoría de los pacientes con tumores resecables ameritan tratamientos combinados [21].

Históricamente, ha predominado el uso de radioterapia posoperatoria, no obstante, en los centros especializados en sarcomas recientemente el régimen preoperatorio ha sido elegido con mayor frecuencia en vista de que permite al radioterapeuta definir con

mayor precisión el área de tratamiento y evitar irradiar tejido sano innecesariamente, ofreciendo potenciales beneficios en la obtención de márgenes quirúrgicos adecuados [22,23].

En los sarcomas retroperitoneales el beneficio en la supervivencia global de los pacientes que reciben radioterapia tiende a ser mayor que en el grupo de los sarcomas de tronco y extremidades, en vista de que la mayoría de ellos fallece por enfermedad local y no a distancia. Además, los pacientes con tumores del alto grado alcanzan mejores tasas de control local al ser tratados con radioterapia adyuvante [21].

En la presente serie todos los pacientes pertenecientes al grupo de sarcomas retroperitoneales recibieron radioterapia posoperatoria, en más de la mitad se habían reportado márgenes quirúrgicos positivos, y el 26 % (7/26) tenían tumores de alto grado histológico. Adicionalmente, presentaron mayores dificultades para recibir una dosis efectiva siendo la dosis promedio administrada 4 750 cGy, en general las toxicidades fueron aceptables predominando las del área gastrointestinal. A pesar de todos los factores de mal pronóstico de los sarcomas en esta región los pacientes presentaron buenas cifras de control local y supervivencia global comparables con la bibliografía internacional.

El último grupo objeto de estudio constituido por los sarcomas de cabeza y cuello poseen literatura escasa debido a su poca frecuencia, razón por la cual se extrapolan los resultados obtenidos en estudios de sarcomas de tronco y extremidades. Apareciendo otros tipos histológicos de comportamiento muy variado con predilección por este sitio anatómico como los angiosarcomas, rabdomiosarcomas, dermatofibrosarcoma protuberans.

Mendenhall y col., en 2005 reportaron mejoría en los resultados de control local en pacientes con tumores de alto grado y/o márgenes quirúrgicos positivos que recibieron radioterapia adyuvante. Además, en un subgrupo de pacientes utilizaron radioterapia como tratamiento único en tumores irresecables reportando cifras de control local entre el 60 %-70 % a los 5 años [24], datos que son comparables con esta serie, tomando en cuenta la heterogeneidad de los sarcomas de esta localización los cuales en su mayoría fueron no clasificables en el estadiaje actual, con la ventaja de poder recibir dosis altas de radioterapia con técnicas de planificación de intensidad modulada que mejoraron el control local sin toxicidades significativas.

En nuestro país se publicó en 2013 una serie de 181 pacientes con diagnóstico de sarcoma del adulto incluyendo todas sus localizaciones por Pérez MA y col., de los cuales sólo 39 pacientes recibieron radioterapia adyuvante en distintas regiones, reportando que esta no afectó la supervivencia global. Sin embargo, 153 pacientes recibieron quimioterapia adyuvante representando entonces una población heterogénea, haciendo la acotación que en los sarcomas localizados en retroperitoneo si se modificó la supervivencia y las cifras de supervivencia libre de enfermedad fueron estadísticamente significativas de los pacientes que recibieron cirugía más radioterapia vs., cirugía como tratamiento único. Además, de los 101 pacientes en seguimiento, 54 pacientes tuvieron recaídas a nivel local que puede relacionarse con que pocos pacientes recibieron radioterapia [25]. Godoy A y col. [26,27] en 2002 y 2003 realizaron un revisión análisis retrospectiva de 120 pacientes con sarcomas de extremidades donde en 101 pacientes se resecaron con márgenes quirúrgicos libres, sin embargo, de ese grupo 36 se amputaron lo que representa un número considerable, el otro grupo se reseca con márgenes positivos (18) y en otro se desconoce es estatus de los márgenes, solamente 62 pacientes recibieron radioterapia 3 preoperatoria y 59 posoperatoria con o sin quimioterapia, con cifras de supervivencia libre de enfermedad de 53 % con una media de 43 meses de seguimiento. Lamentablemente no

separaron los pacientes de radioterapia en esas cifras para realizar una comparación. Al año siguiente vuelven a publicar la serie actualizando las cifras con mayor seguimiento ascendiendo la media a 80 meses pero disminuyendo los pacientes a 38. Cabe destacar que 35/38 pacientes se resecaron con márgenes quirúrgicos negativos y en sólo 3 los márgenes estaban comprometidos, excluyeron las amputaciones y 15 pacientes recibieron radioterapia obteniendo cifras de supervivencia libre de enfermedad de 61 % pudiendo inferir los beneficios del tratamiento combinado que recibieron algunos pacientes. Concluyendo que el estatus de los márgenes quirúrgicos, el tamaño tumoral mayor a 5 cm y la profundidad de penetración influyen directamente en el pronóstico de estos pacientes. Respecto a los sarcomas de cabeza y cuello, entidad con escasa bibliografía, Liuzzi JF y col. [28] reportan su experiencia de 25 años con una muestra importante de 62 pacientes, de los cuales 26 fueron intervenidos quirúrgicamente y recibieron radioterapia posoperatoria, 28 fueron sometidos solo a cirugía, 6 recibieron radio y quimioterapia y solo 2 recibieron radioterapia como tratamiento único, aunque no se especifican los datos de supervivencia de cada uno de los grupos se reportó que el 50 % de los pacientes al momento del estudio se encontraban vivos sin enfermedad; señalando además que los factores pronósticos más importantes son el tamaño tumoral mayor a 5 cm y la invasión de estructuras óseas y vasculo-nerviosas.

REFERENCIAS

1. Glazer P, Peschel R, Vera A. Sarcomas de tejidos blandos. En: Urdaneta N, Vera A, Peschel RE, Wilson LD, editores. Radioterapia Oncológica Enfoque Multidisciplinario. 2ª edición. Caracas: Disinlimed; 2000.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;69:7-34.
3. Capote L. Boletín epidemiológico 2011 estadística de cáncer en Venezuela. División de Oncología Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Disponible en: URL www.mpps.gob.ve
4. Russell WO, Cohen J, Enzinger F, Hajdu S, Heise H, Martin RG, et al. A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. Cancer. 1977;40:1562-1570.
5. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. World Health Organization Classification of tumours of soft tissue and bone. 4ª edición. Lyon: IARC Press; 2013.
6. Abeshouse A, Adebamowo C, Adebamowo SN, Akbani R, Akeredolu T, Ally A, et al. Comprehensive and integrated genomic characterization of adult soft tissue sarcomas. Cell. 2017;171(4):950-965.
7. Lawrence W Jr, Donegan WL, Natarajan N, Mettlin C, Beart R, Winchester D. Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. Ann Surg. 1987;205:349-359.
8. Christie-Large M, James SL, Tiessen L, Davies AM, Grimer RJ. Imaging strategy for detecting lung metastases at presentation in patients with soft tissue sarcomas. Eur J Cancer. 2008;44:1841-1845.
9. Simon MA, Enneking WF. The management of soft-tissue sarcomas of the extremities. J Bone Joint Surg Am. 1976;58:317-327.
10. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8ª edición. Suiza: Springer International Publishing; 2017.
11. Tepper JE, Suit HD. Radiation therapy alone for sarcoma of soft. Cancer. 1985;56:475-479.
12. Kepka L, De Laney TF, Suit HD, Goldber S. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63:852-859.
13. Suit HD, Mankin HJ, Wood WC, Gebhardt MC, Harmon DC, Rosenberg A, et al. Treatment of the patient with stage M0 soft tissue sarcoma. J Clin Oncol. 1988;6:854-862.
14. Yang JC, Chang A, Baker A, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. J Clin Oncol. 1998;16:197-203.
15. Leibel SA. Soft tissue sarcomas: Therapeutic results and rationale for conservative surgery and radiation

therapy. Radiation Oncology Manual. New York: Raven Press; 1984.

16. Cheng EY, Dusenbery KE, Winters MR, Thompson RC. Soft tissue sarcomas: Preoperative versus postoperative radiotherapy. J Surg Oncol. 1996;61:90-99.

17, Kuklo TR, Temple HT, Owens BD, Juliano J, Islinger RB, Andejeski Y, et al. Preoperative versus postoperative radiation therapy for soft-tissue sarcomas. Am J Orthop (Belle Mead NJ). 2005;34:75-80.

18. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PW, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS. Preoperative vs. postoperative radiation therapy for soft tissue sarcoma: A retrospective comparative evaluation of disease outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;56:482-488.

19. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Wunder J, Catton C, et al. Five-year results of a randomized phase III trial of pre-operative vs. post-operative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. J Clin Oncol. 2004;22(14 Suppl):S9007.

20. LeVay J, O'Sullivan B, Catton C, Bell R, Fornasier V, Cummings B, et al. Outcome and prognostic factors in soft tissue sarcoma in the adult. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993;27:1091-1099.

21. Nussbaum DP, Rushing CN, Lane WO, Cardona DM, Kirsch DG, Peterson BL, et al. Preoperative or postoperative radiotherapy versus surgery alone for retroperitoneal sarcoma: A case-control, propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database. Lancet Oncol. 2016;17:966-975.

22. Trans-Atlantic RPSWG, Bonvalot S, Gronchi A, Hohenberger P, Litiere S, Pollock R, et al. Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: A consensus approach from theTrans-Atlantic RPS Working Group. Ann Surg Oncol. 2015;22:256-263.

23. Baldini EH, Wang D, Haas RL, Catton CN, Indelicato DJ, Kirsch DG, et al. Treatment guidelines for preoperative radiation therapy for retroperitoneal sarcoma: Preliminary consensus of an international expert panel. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;92:602-612.

24. Mendenhall WM, Mendenhall CM, Werning JW, Riggs CE, Mendenhally N. Adult head and neck soft tissue sarcomas. Head Neck. 2005;27:916-922.

25. Perez MA, Fuentes MB, Oblitas C, Colón G, Romero V, Thomas MC, et al. Sarcoma de partes blandas del adulto experiencia Instituto de Oncología "Dr. Luis Razzeti". Rev Venez Oncol [internet]. 2013;25(3):166-177 [fecha de Consulta 11 de Noviembre de 2019]. Disponible en: URL: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375634879005.

26. Godoy A, Gotera G, Gil A, Parra JF, Brito V. Sarcomas de partes blandas en extremidades: Factores pronósticos. Rev Venez Oncol. 2002;14(3):124-137.

27. Godoy A, Gotera G, Gil A, Parra JF, Brito V. Sarcomas de partes blandas en extremidades: Análisis multifactorial en pacientes con largo seguimiento. Rev Venez Oncol. 2003;15(3):142-147.

28. Liuzzi JF, Da Cunha M, Salas D, Siso S Garriga E. Soft tissue sarcomas in the head and neck 25 years of experience. Ecancermedicalscience. 2017;11:740.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Rev Venez Oncol 2021;33(4):206-214

LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES ASOCIADO A IMPLANTES MAMARIOS. PROPUESTA DE MANEJO

RICARDO A. LÓPEZ PÉREZ, JOSÉ PRINCE DUNO, MARCOS HERNÁNDEZ JIMÉNEZ, MARÍA E. GARCÍA CASTILLO, YAMILETH PIÑA CHIRINOS, ALDO REIGOSA YÁNIZ

CENTRO MÉDICO GUERRA MÉNDEZ, UNIVERSIDAD DE CARABOBO, HOSPITAL METROPOLITANO DEL NORTE, INSTITUTO VENEZOLANO DE MASTOLOGÍA, INSTITUTO DE CIRUGÍA. VALENCIA, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: El linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios es una rara entidad clínica descrita por primera vez en 1977 por Keech y Creech en relación con un implante salino de superficie rugosa, la cual ha venido en aumento progresivamente desde entonces. En general, el comportamiento sigue un curso indolente y de buen pronóstico en pacientes que reciben excisión quirúrgica en etapa temprana. **MÉTODO**: Se realizó una revisión bibliográfica y de casuística internacional para proponer un protocolo de manejo diagnóstico y terapéutico en pacientes sospechosos y con diagnóstico confirmado. **RESULTADOS**: Se definen criterios de sospecha, aproximación diagnóstica clínica, imagenológica y anatomopatológica, manejo multidisciplinario basado en tratamiento quirúrgico y sistémico. **CONCLUSIONES**: La realización de protocolos de manejo entre cirujanos plásticos, mastólogos, patólogos, imagenólogos y oncólogos representa la herramienta fundamental en el diagnóstico de pacientes sospechosos, así como su manejo una vez confirmada dicha entidad. Por otro lado el suministro de información a bases de datos internacionales es una contribución que favorece la investigación, revisiones estadísticas y manejos a futuro.

PALABRAS CLAVE: Linfoma anaplásico de células grandes, seroma, tumor linfoide, linfoma no Hodgkin.

SUMMARY

OBJECTIVE: Breast implant associated - anaplastic large cell lymphoma is a rare disease described by the first time in 1977 by Keech and Creech, related to texture surface breast implant which has been increasing the total numbers of cases since 1977. Generally speaking it is indolent and localized disease with excellent prognosis when patients receive surgical excision in early stages. **METHOD:** A review of the international literature and case by case study was done in order to suggest a protocol for diagnosis in suspicious patients and treatment in those with confirmed diagnosis. **RESULTS:** It´s been defined suspicious criteria, also a clinical, imaging and pathological diagnosis approach, as well as a multidisciplinary management based on surgical and systemic treatment. **CONCLUSIONS:** Performing protocol with multidisciplinary teams consisting of Plastic surgeon, breast surgeon, pathologist, radiologist and oncologist, represents a key tool for the diagnosis of patients highly suspicious and the treatment for those whom are already diagnosed with the disease. Besides that, contributing with international databases improve investigations, statistical assessment and future management.

KEY WORDS: Lymphoma anaplastic large cell, seroma, lymphoid tumor, non-Hodgkin lymphoma

Recibido: 22/06/2021 Revisado: 12/08/2021
Aceptado para publicación: 10/09/2021

Correspondencia: Dr. Ricardo López P. Centro Médico Rafael Guerra Méndez, Valencia. Tel: 0414-3478969.
E-mail: dr.ricardolopez@gmail.com

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

INTRODUCCIÓN

El linfoma anaplásico de células grandes (LACG) es un tumor linfoide sólido constituido por linfocitos T y es una de las variedades de linfoma no Hodgkin (LNH) [1,2]. Se clasifica en: LACG sistémico, el cual es muy agresivo y generalmente ALK (*anaplastic linfoma kinase*) positivo y LACG cutáneo puro de un curso bastante indolente [3]. Por su parte, el linfoma anaplásico de células grandes asociado a implante mamario (LACG-RIM o *BIA-ALCL* del inglés, *breast implant associated - anaplastic large cell lymphoma)* es una rara entidad descrita por primera vez en 1977 por Keech y Creech [1,3], presente en pacientes con implantes salinos de superficie rugosa, generalmente ALK (-) y CD30 (+) y con un comportamiento indolente similar al cutáneo puro. A diferencia de su contraparte sistémica, el LACG-RIM evoluciona muy bien luego de la resolución quirúrgica, cuando es tratado en etapas tempranas [1-5].

En el 2011, la *FDA* advirtió acerca del posible riesgo de presentar un tipo de linfoma no Hodgkin, (linfoma anaplásico de células grandes o LACG) asociado con el uso de implantes mamarios, basándose en 60 casos recopilados en la literatura desde 1997 hasta 2010 [1,3]. Datos actuales obtenidos de la base de datos *PROFILE* (creada por la Sociedad Americana de Cirujanos Plásticos y la *FDA*), reportan una incidencia en el orden del 1,1 por cada 100 000 mujeres con implantes [1,6,7]. En el año 2016, la OMS incluye a LACG en la clasificación de tumores linfoides [1,8]. En ese mismo año el *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* establece lineamientos para el diagnóstico y tratamiento del LACG, los cuales actualiza en 2019 [9,10].

En Venezuela, la Sociedad Venezolana de Cirugía Plástica y Reconstructiva recomienda la incorporación de la información del riesgo de LACG-RIM en el consentimiento informado previo a toda mamoplastia de aumento. Los objetivos del consentimiento informado están destinados a sensibilizar al paciente sobre la existencia de esta rara enfermedad, la compresión de los síntomas de presentación, obligarlos a tomar medidas y dar seguimiento en caso de presentar los síntomas [11]. El consentimiento debe contener la información necesaria sobre el riesgo, la presentación de los síntomas y la importancia del control médico periódico.

En el presente trabajo se plantea como objetivo realizar una revisión bibliográfica acerca del LACG-RIM; particularmente su sintomatología, epidemiología, fisiopatología, clasificación y estadificación. Por otra parte, proponer un protocolo para el diagnóstico y tratamiento de esta entidad, de la misma manera como se ha hecho en otras latitudes, dado el número creciente de casos que se reportan a nivel mundial.

ETIOPATOGENIA

Se ha planteado un origen multifactorial, en donde estarían involucrados aspectos como: tipo de implante, base genética y contaminación [10,12].

Hasta la actualidad no está clara la etiología del LACG-RIM, pero existe una evidente relación entre la presencia de implantes mamarios texturizados con la aparición de esta enfermedad. Si bien la fisiopatología no está clara, algunos reportes validan distintas hipótesis.

En todas las series de estudios sobre LACG-RIM se encontró que la textura de la superficie del implante está asociada a un mayor riesgo de presentar la enfermedad. A raíz de estos hallazgos iniciales se han realizado estudios para establecer la relación entre el LACG y la textura de los implantes. La superficie de los implantes se clasifica en: lisos, nanotexturizados, texturizados, macrotexturizados y de poliuretano. Jones y col. [13] realizaron una clasificación de la textura de los implantes de acuerdo al área de superficie/rugosidad, clasificándolos en cuatro categorías:

Textura	Grado
Mínima	1
Baja	2
Intermedia	3
Alta	4

Los autores sometieron las conchas de once marcas de implantes a un ensayo de fijación bacteriana *in vitro* con cuatro patógenos (*Staphylococcus epidermidis, S. aureus, Pseudomonas aeruginosa* y *Ralstonia pickettii*) y estudiaron la relación entre el área de superficie, la rugosidad y el crecimiento bacteriano. En líneas generales, los implantes de texturas altas presentaron un mayor crecimiento bacteriano al ser comparados con los implantes de texturas mínimas. En el referido estudio, los implantes de Biocell de Allergan® y poliuretano de Silimed® son de grado 3 y 4 por presentar una mayor área de superficie y mayor rugosidad.

Magnusson y col. [14] en una serie de pacientes con LACG-RIM de Australia y Nueva Zelanda, encontraron que la mayor parte de estos implantes tenían superficies grado 3 y 4 y lo relacionaron con un mayor riesgo de desarrollar LACG-RIM.

La relación del grado de superficie del implante y el riesgo de desarrollar LACG, podría explicarse porque este tipo de superficie puede potenciar el crecimiento de bacterias Gram positivas y Gram negativas así como la proliferación de células T, lo que explicaría el desarrollo de contractura capsular [15,16].

En Venezuela, según datos suministrados por la Sociedad Venezolana de Cirugía Plástica y Reconstructiva, la preferencia de uso de implantes está representada predominantemente por los de superficie lisa, seguida por los texturizados y por último de poliuretano.

Se ha considerado, que la inflamación crónica que provocan los implantes activaría linfocitos Th1 y Th17, lo que llevaría a una activación de los oncogenes junB y satb1, situación que a su vez generaría el LACG-RIM [2,3].

La infección bacteriana crónica del biofilm que rodea los implantes protésicos provoca activación linfocitaria, hiperplasia y potencial transformación hacia un LACG-RIM. Está demostrado que la contaminación de los implantes mamarios da como resultado el desarrollo de contractura capsular, distorsión visible y dolor, requiriendo una cirugía de revisión [1,12].

Los análisis de cápsulas periprotésicas con diagnóstico de LACG-RIM han mostrado mayor crecimiento de bacterias al ser comparadas con cápsulas sin evidencia tumoral, con una mayor proporción de *Ralstonia spp* presente en las muestras con LACG-RIM [1,12,17].

Debido a su escasa incidencia en determinadas poblaciones (por ejemplo, en mujeres asiáticas), se ha planteado la posible implicación de un componente genético en el desarrollo de esta enfermedad [17].

Desde el punto de vista etiopatogénico, lo más relevante en la actualidad es el hecho de que los implantes texturizados están presentes en la mayoría de los LACG-RIM, y el mecanismo de acción parece ser una respuesta inmune intensa a la silicona por parte de los linfocitos T, responsables de la inmunidad celular, que acabaría originando el linfoma [17].

El modelo de progresión descrito por Clemens, estima que el LACG-RIM comienza como una proliferación de células individuales alrededor del implante texturizado que, por un mecanismo no conocido completamente, favorece el crecimiento celular y la necrosis que inicialmente se manifiestan como seroma. Las células tumorales surgen en la cara interna capsular y están en contacto con el implante, y la diferencia entre los casos se basa en la extensión de la infiltración a través de la misma, su profundidad y en los casos avanzados, a la afectación de ambos lados de la cápsula e incluso

de la mama o los tejidos blandos circundantes. Cualquier lesión detectada indica que el tumor ha traspasado la cápsula pudiendo llegar a la pared torácica y ganglios regionales [1,5,9,10].

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Aunque la mayor parte de las pacientes suelen estar asintomáticas al momento del diagnóstico, están descritas varias formas de presentación clínica, siendo la más frecuente la inflamación y el edema unilateral, de aparición tardía, en ausencia de signos de infección ni traumatismo previo [8]; esto se debe a la formación de un seroma periprotésico, que se considera tardío cuando aparece al menos 6 meses después de la cirugía de colocación de los implantes mamarios. La mayor parte de los casos se presenta 7-10 años después [1,4,18].

Esta forma de presentación deberá ser diferenciada de un hematoma tardío o una inflamación auto limitada. Otras formas de presentación menos frecuentes son la contractura capsular, ulceración, nódulo/masa, inflamación, dolor o alteraciones dermatológicas localizadas que deberán diferenciarse de un cáncer de la glándula mamaria. Asimismo, se deberá explorar la existencia de adenopatías regionales a nivel axilar, supra e infraclavicular, así como en las cadenas cervicales [5].

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico imagenológico de esta entidad se centra en la identificación del derrame y/o la masa asociada, para lo cual el ultrasonido ha mostrado la mejor combinación sensibilidad/ especificidad; por encima de la tomografía, resonancia magnética nuclear y la tomografía por emisión de positrones. La sensibilidad de la mamografía ha resultado inferior a cualquier otro método en el diagnóstico de esta enfermedad. Si una masa está presente, puede sobresalir en el implante, creando una distorsión de efecto de masa en imágenes, o bien puede sobresalir hacia el tejido blando [5].

Para las pacientes sospechosas, cualquier aspiración de líquido periprotésico debe realizarse de manera ecoguiada y debe enviarse al laboratorio de anatomía patológica, para evaluación citológica e incluir en la orden la intención declarada de "descartar LACG-RIM".

Los volúmenes de un derrame pueden variar de 20 mL a 1 000 mL y son típicamente viscosos. La fijación de la muestra debe ser de manera ideal: 24h ± 8 (16 a 32h).

El laboratorio de anatomía patológica al ser informado de la sospecha diagnóstica, procesará la muestra para: citología del líquido y bloque celular. Deben tomarse previsiones para la realización de posibles estudios de inmunohistoquímica y/o citometría de flujo, que permitan evaluar la expresión de CD30 y marcadores de quinasa (ALK) [12].

En la evaluación microscópica se aprecian células grandes, pleomórficas, rodeadas de un halo claro, con núcleo irregular y cromatina dispersa [5].

En caso de tumoraciones, estas deberán ser estudiadas histológicamente, procediendo a la toma de muestras a través de procedimientos percutáneos [12].

Se han descrito dos patrones clínico-patológicos: *in situ* e infiltrativo; con una supervivencia a los dos años de 100 % para los casos *in situ* y 52 % para el tipo infiltrativo. El llamado patrón LACG-RIM infiltrativo se refiere a aquellos casos en los cuales existe un tumor acompañado o no con derrame líquido. En estos casos las células se expanden más allá de la cápsula y generalmente están mezcladas con un abundante estroma inflamatorio. Son células con núcleos grandes mono o polilobulados, con nucléolos prominentes, mostrando un gran parecido con las células de Hodgkin o Reed-Sternberg. El fondo inflamatorio suele ser abundante, rico en eosinófilos, a veces con necrosis o esclerosis, reforzando el parecido con

linfoma de Hodgkin clásico [5].

El diagnóstico solo por tinción de hematoxilina-eosina puede ser difícil. LACG-RIM muestra una fuerte y uniforme expresión inmunohistoquimica de CD30. Otros antígenos de células T se expresan de forma variable: CD4 (80 % -84 %), CD43 (80 % -88 %), CD3 (30 % 46 %), CD45 (36 %) y CD257 (30 %). La expresión de CD5, CD7, CD8 o CD15 es rara. Las células neoplásicas también suelen ser positivas para el antígeno epitelial de membrana (EMA). La tinción para ALK está constantemente ausente [5].

Los pacientes con estudio anatomopatológico que informa LACG-RIM, deben ser remitidos a un oncólogo especialista en linfoma, antes de cualquier intervención quirúrgica para permitir una evaluación oncológica adecuada [12].

Para valorar la afectación extramamaria se realizará un adecuado estudio de extensión y localización (biopsia de médula ósea, TAC, CT-PET), para descartar formas sistémicas de LACG-RIM que tienen un curso más agresivo y de peor pronóstico [9].

Se debe hacer diagnóstico diferencial con adenocarcinoma de mama, mastitis, granuloma inducido por silicona de la cápsula de implantes mamarios y con otros tipos de linfomas [11].

ESTADIFICACIÓN

El sistema de estadificación más comúnmente utilizado es el TNM propuesto por el *MD Anderson* y refrendado por la *NCCN* [1].

Estadiaje				
Tamaño tumoral	T1	T2	T3	T4
T	Tumor confinado a la cápsula	Tumor confinado a la cápsula	Tumor confinado a la cápsula	Tumor localmente invasivo fuera de la cápsula
Ganglios linfáticos	N0	N1	N2	
N	No compromiso de ganglios	Un grupo ganglionar	Múltiples grupos ganglionares	
Metástasis	M0	M1		
M	No Mt a distancia	Otros órganos a distancia		
Estadios				
Estadio IA: T1N0M0		Estadio IIA: T4N0M0		Estadio III: Cualquier TN2M0, T4N1M0
Estadio IB: T2N0M0		Estadio IIB: T1-3N1M0		Estadio IV: Cualquier T Cualquier N M1
Estadio IC: T3N0M0				

TRATAMIENTO

El tratamiento quirúrgico óptimo requiere una ablación tumoral completa, la cual incluye eliminación del implante (generalmente está intacto), eliminación completa de cualquier lesión de enfermedad con márgenes negativos y capsulectomía total. Debido a que la cápsula

del implante puede drenar a múltiples cuencas ganglionares, no parece existir beneficio para la realización de biopsia de ganglio linfático centinela [5].

La aspiración con aguja fina de ganglios linfáticos agrandados puede producir resultados falsos negativos, por lo tanto, las biopsias por escisión deben realizarse ante cualquier ganglio linfático sospechoso [12].

La cirugía debe llevarse a cabo con estricta técnica oncológica, incluido el uso de suturas de orientación de la muestra, colocación de clips de marcaje y uso de nuevos instrumentos al realizar la explantación contralateral [19].

La explantación de la mama contralateral se justifica porque el 4,6 % de los casos reportados reveló LACG en la mama contralateral [19].

Uno de los dilemas en estas pacientes es la realización de la reconstrucción, ¿debe ser inmediata o diferida (tardía)? En uno de los pocos estudios realizados sobre este tema, Lamaris y col., plantean la realización de la reconstrucción inmediata en pacientes con estadio IA-IC, y la diferida para estadios más avanzados, después de 6 meses a un año; condicionado a que los estudios revelen que la paciente se encuentre libre de enfermedad.

Entre las opciones reconstructivas que se plantean tenemos: utilización de tejido autólogo, mastopexia con o sin implantes, siempre utilizando implantes lisos, los colgajos miocutáneos y los injertos de grasa en serie. Es sumamente importante explorar con la paciente el deseo real de utilizar implantes en la reconstrucción por la aversión que pueda tener a la utilización de este tipo de dispositivos [20].

La resección completa y de manera adecuada, constituye el tratamiento definitivo en la mayoría de los casos [19].

Los casos avanzados deben ser objeto de tratamiento sistémico e intensivo de tal manera que se tratan como un linfoma anaplásico ALK negativo sistémico, con diversos protocolos, según la experiencia y recursos de cada centro [21].

Como se mencionó anteriormente es fundamental el adecuado abordaje diagnóstico y quirúrgico para lograr un estadio preciso, además de valorar la total extracción de la cápsula y la ausencia de enfermedad residual [21,22]. Se emplea la clasificación *NCCN* para definir el estadio y el camino terapéutico [9,23,24].

Es interesante que el LACG-RIM en su estadio inicial se comporte más como tumor sólido que como un linfoma agresivo, por tal motivo la cirugía es diagnóstica y puede, a la vez, ser terapéutica [21,25]. En pacientes con estadios iniciales, la supervivencia a los 5 años es de 98,9 %, comparado con los avanzados, en los cuales es de 75 % [26].

Tomando en cuenta este hecho, las pacientes con estadio IIA en quienes no se logró resección completa y los pacientes IIB a IV, ameritan quimioterapia sistémica, considerando radioterapia local si quedó enfermedad residual luego de la quimioterapia [9].

Los esquemas más usados son CHOP (ciclofosfamida, doxorubucina, vincristina y prednisona) y CHOEP (ciclofosfamida, doxorubucina, vincristina, etopósido y prednisona). Algunos añaden brentuximab-vedotín (BV) a los esquemas de quimioterapia. También el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) se ha usado como consolidación o en recaídas [27-32].

Se propone iniciar con protocolo CHOEP por 6 ciclos, el cual permite administración ambulatoria, con toxicidad hematológica manejable. Queda a consideración del equipo de trabajo el uso de TAPH como consolidación.

El seguimiento posterior al final del tratamiento, normalmente se hace cada 3-6 meses, ya sea con ecosonografía y TAC o CT PET, los dos primeros años [27].

En los casos refractarios o donde hay recaída, se planifica protocolo de rescate con drogas diferentes al inicial como el DHAP

(dexametasona, citarabina y cisplatino), ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido), GCD (gemcitabina, carboplatino, dexametasona) y de ser posible usar BV [31,33,34]. Como todo linfoma en recaída, habría que considerar el TAPH como consolidación al protocolo de rescate [35]. En pacientes con edad avanzada, no candidatos para terapia intensa habría que considerar el esquema gemcitabina-oxalaplatino y el BV.

Para la recaída o casos refractarios nuestra recomendación sería iniciar con protocolo GCD o BV y consolidar con TAPH [36]; en caso de recaída pos TAPH se podría considerar trasplante alogénico luego de inducir la remisión [36].

PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO LAGRIM

REFERENCIAS

1. Martino S, Loustau H, Mayer H. Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios. Rev Arg Cir Plást. 2017;23(3):103-112.
2. Laurent C, Haioun C, Brousset P. Gaulard P. New insights into breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. Curr Opin Oncol. 2018;30(5):292-300.
3. García A, Uriburu J, Cuadrado M, Candás G, Isetta J, Cogorno L, et al. Linfoma anaplásico de células grandes. Rev Arg Mastol. 2017;36(132):9-18.
4. Fernández I, Cordones J, Benítez O, Cornejo J, Lobo F. Masa palpable como presentación atípica de linfoma anaplásico de células gigantes asociado

a implantes mamarios. Cir Plást Iberolatinoam. 2017;43(2):129-135.

5. Clemens M, Miranda R. Coming of age: Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma after 18 years of investigation. Clin Plast Surg. 2015;42(4):605-613.
6. Torres C, Ramos G, Nambo M, Vaquero M. Primer caso en México y América Latina de linfoma anaplásico de células gigantes en paciente con implantes mamarios. Cir Plást Iberolatinoam. 2016;42(2):175-180.
7. Pardo R, Quintana R, Piñero A, Vázquez C, Cabañas J, Martínez F, et al. Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios. Documento de consenso: epidemiología, patogenia, clínica y diagnóstico. Rev Senol Patol Mamar. 2019;32(2):61-66.
8. Questions and answers about breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (bia-alcl). Disponible en: URL: https://www.fda.gov/medical-devices/breast-implants/questions-and-answers-about-breast-implant-associated-anaplastic-large-cell-lymphoma-bia-alcl
9. Clemens M, Jacobsen E, Horwitz S. 2019 NCCN Consensus guidelines on the diagnosis and treatment of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma (BIA-ALCL). Aesthetic Surg J. 2019;39(Supl 1)S3-13.
10. Clemens M, Brody G, Mahabir R, Miranda R. How to diagnose and treat breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. Plast Reconstr Surg. 2018;141(4):586e-599e.
11. Clemens MW, Miranda RN, Butler CE. Breast implant informed consent should include the risk of anaplastic large cell lymphoma. Plast Reconstr Surg. 2016;137:1117-1122.
12. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios-AEMPS. Protocolo clínico para la detección del linfoma anaplásico de células grandes (LACG) asociado a implantes de mama. Disponible en: URL: https://www.aemps.gob.es/vigilancia/productosSanitarios/linfoma-anaplasico-LACG/docs/Protocolo_Clinico_ALCL_implantes_mamarios.pdf
13. Jones P, Mempin M, Hu H, Chowdhury D, Foley M, Cooter R, et al. The functional influence of breast implant outer shell morphology on bacterial attachment and growth. Plast Reconstr Surg. 2018;142:837-849.
14. Magnusson M, Beath K, Cooter R, Chowdhury D, Foley M, Cooter R, et al. The epidemiology of breast implant–associated anaplastic large cell lymphoma in Australia and New Zealand confirms the highest risk for grade 4 surface breast implants. Plast Reconstr Surg. 2019;143:1285-1292.
15. Jacombs A, Tahir S, Hu H, Deva AK, Almatroudi A, Fick W, et al. In vitro and in vivo investigation of the influence of implant surface on the formation of bacterial biofilm in mammary implants. Plast Reconstr Surg. 2014;133:471e-480e.
16. Hu H, Jacombs A, Vickery K, Merten SL, Pennington DG, Deva AK. Chronic biofilm infection in breast implants is associated with an increased t-cell lymphocytic infiltrate: Implications for breast implant-associated lymphoma. Plast Reconstr Surg. 2015;135:319-329.
17. De Boer M, van Leeuwen F, Hauptmann M, Overbeek L, de Boer J, Hijmering N, et al. Breast implants and the risk of anaplastic large-cell lymphoma in the breast. JAMA Oncol. 2018;4(3):335-341.
18. Collins MS, Miranda RN, Medeiros LJ, Silva de Meneses, MP Iyer, Swaminathan P, et al. Characteristics and treatment of advanced breast implant–associated anaplastic large cell lymphoma. Plast Reconstr Surg. 2019;143(3):41S-50S.
19. Horwitz SM, Ansell SM, Ai WZ, Jeffrey Barnes, Barta S, Choi M, et al. NCCN Guidelines insights: T-cell lymphomas, version 2.2018. J Natl Compr Canc Netw. 2018;16:123-135.
20. Lamaris GA, Butler CE, Deva AK, Miranda RN, Hunt KK, Connell T, et al. Breast reconstruction following breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. Plast Reconstr Surg. 2019;143:51-58.
21. Clemens MW, Medeiros LJ, Butler CE, Hunt KK, Fanale MA, Horwitz S, et al. Complete surgical excision is essential for the management of patients with breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2016;34(2):160-168.
22. Quesada A, Medeiros LJ, Clemens MW, Ferrufino-Schmidt MC, Pina-Oviedo S, Miranda RN. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: A review modern pathology. Mod Pathol. 2019;32(2):166-188.
23. DePaola NEK, Coggins H. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: What we know. J Adv Pract Oncol. 2019;10(1):54-61.
24. Clemens MW, Horwitz SM. NCCN consensus guidelines for the diagnosis and management of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. Aesthet Surg J. 2017;37(3):285-289.

25. Tevis SE, Hunt KK, Clemens MW. Stepwise in bloc resection of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma with oncology considerations. Aesthet Surg J. Open Forum. 2019:1(1). doi: 10.1093/asjof/ojz005

26. Ferrufino-Schmidt MC, Medeiros LJ, Liu H, Clemens MW, Hunt KK, Laurent C, et al. Clinic-pathologic features and prognostic impact of lymph node involvement in patients with breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. Am J Surg Pathol. 2018;42(3):293-305.

27. Mehta-Shah N, Clemens MW, Horwitz SM. How I treat breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. Blood. 2018;132(18):1889-1898.

28. Miranda RN, Aladily TN, Prince HM, Kanagal-Shamanna R, de Jong D, Fayad LE, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: long-term-follow up of 60 patients. J Clin Oncol. 2014;32(2):114-120.

29. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Echelon-2 study group: Brentuximab-vedotin with chemotherapy for cd30-positive peripheral t-cell lymphoma. Lancet. 2019;393(10168):229-240.

30. Tsuyama N, Sakamoto K, Sakata S, Dobashi A, Takeuchi K. Anaplastic large cell lymphoma: Pathology, genetics and clinical aspects. J Clin Experim Hematopathol. 2017;57(3):120-142.

31. Loghavi S, Medeiros LJ, Javadi S, Lin P, Khoury JD, Nastoupil L, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma with bone marrow involvement. Aesthet Surg J. 2018;38(7). doi: 10.1093/asj/sjy097.

32. Bennani-Baiti N, Ansell S, Feldman A. Adult systemic anaplastic large cell lymphoma: Recommendations for diagnosis and management. Expert Rev Hematol. 2016;9(2): 137-150.

33. Pro B, Advani R, Brice P, Bartlett NL, Rosenblatt JD, Illidge T, et al. Brentuximab- vedotin (sgn-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: Results of a phase II study. J Clin Oncol. 2012;(18):2190-2196.

34. Domingo-Domènech E, Boumendil A, Climent F, Sengeloev H, Wahlin B, Wattad W, et al. Lymphoma working party of the European society for blood and marrow transplantation autologous hematopoietic stem cell transplantation for relapsed/refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. A retrospective analysis of the lymphoma working party (LWP). Bone Marrow Transplant. 2020;55(4):796-803.

35. Ishizawa K, Yanai T. Hematopoietic stem cell transplantation and brentuximab vedotin for patients with relapse or refractory Hodgkin lymphoma or anaplastic systemic large cell lymphoma. Adv Ther. 2019;36(10):2679-2696.

36. Domingo-Domènech E, Boumendil A, Climent F, Socié G, Kroschinsky F, Finel H, et al. Lymphoma working party of the European society for blood and marrow transplantation. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. A retrospective analysis of the lymphoma working party of the European society for blood and marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 2020;55(3):633-640.

Rev Venez Oncol 2021;33(3):215-224

MONITOREO INTRAOPERATORIO DEL NERVIO FACIAL EN CIRUGÍA DE PARÓTIDA

ALIRIO MIJARES BRIÑEZ, JOSÉ M NÚÑEZ, CARMEN M SUÁREZ, LERIEMIL ACEVEDO, ANDREINA BRACAMONTE J

CLÍNICA DE CABEZA Y CUELLO. CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD, CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: La neuromonitorización comprende el uso de técnicas neurofisiológicas y electrofisiológicas para detectar cambios en el estado del sistema nervioso durante el acto quirúrgico. La parálisis del nervio facial es una de las eventualidades más temidas en la parotidectomía, siendo un verdadero reto incluso para el cirujano con más experiencia. En cirugía parotídea las principales indicaciones de monitoreo del nervio facial son lesiones en niños, tumores voluminosos, recurrencias y radioterapia previa, sin embargo, hay instituciones que lo emplean de forma rutinaria. Es importante tener en cuenta que para poder hablar de neuromonitorización intra-operatoria, debe realizarse al menos potenciales evocados somato-sensoriales y motores. **CASO CLÍNICO:** El caso que describimos es el de una paciente de 37 años, con tumor de parótida derecho recurrente, que había sido operada en 2 oportunidades previas por adenoma pleomórfico. Se le realizó exéresis de la lesión con neuromonitorización del nervio facial con equipo *Cadwell Cascade®*, empleándose potenciales evocados, electromiografía continua y estimulada. La paciente evolucionó satisfactoriamente con conservación del nervio facial. El resultado de la biopsia reportó: adenoma pleomórfico, con infiltración cutánea, la cual fue resecada en su totalidad. **CONCLUSIÓN:** Se puede concluir que el monitoreo intra-operatorio es una herramienta útil y beneficiosa tanto para el médico, como para el paciente, lo que permite evitar o disminuir el riesgo de déficit neurológico posquirúrgico.

PALABRAS CLAVE: Neuromonitorización, parotidectomía, potenciales evocados, electromiografía.

SUMMARY

OBJECTIVE: The neuromonitoring involves the use of the neurophysiological and the electrophysiological techniques to detect changes in the state of the nervous system during the surgical act. The paralysis of the facial nerve is one of the most feared eventualities in parotidectomy, being a real challenge even for the most experienced surgeon. In parotid surgery, the main indications for monitoring the facial nerve are injuries in children, bulky tumors, recurrences, and prior radiation therapy; however, there are institutions that routinely use it. It is important to note that in order to speak of intraoperative neuromonitoring, at least somatosensory and motor evoked potentials must be performed. **CLINICAL CASE:** The case we describe is that of a 37 year old patient with a recurrent right parotid tumor who had undergone surgery on 2 previous occasions for pleomorphic adenoma. The lesion was excised with the neuromonitoring of the facial nerve with Cadwell Cascade® equipment, using evoked potentials, continuous and stimulated electromyography. The patient evolved satisfactorily with preservation of the facial nerve. The result of the biopsy reported a pleomorphic adenoma, with skin infiltration, which was completely resected. **CONCLUSION:** It can be concluded that intraoperative monitoring is a useful and beneficial tool for both the doctor and the patient, which allows avoiding or reducing the risk of the post-surgical neurological deficit.

KEY WORDS: Neuromonitoring, parotidectomy, evoked potentials, electromyography.

Recibido: 20/01/2021 Revisado: 13/03/2021
Aceptado para publicación: 30/04/2021

Correspondencia: Dr. Alirio Mijares B. Clínica Cabeza y Cuello. Centro Médico Docente la Trinidad, El Hatillo, Caracas, Venezuela. Tel.: +5802129496373.
E-mail: mibuenasalud@gmail.com

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

INTRODUCCIÓN

El monitoreo intra-operatorio, consiste en el uso de técnicas neurofisiológicas y electrofisiológicas para detectar cambios en el estado del sistema nervioso durante el acto quirúrgico, evaluando la integridad funcional de las vías sensoriales y motoras, mediante el registro continuo de la actividad eléctrica nerviosa estimulada o espontánea [1]. La finalidad del neuromonitoreo es asistir al equipo quirúrgico en la toma de decisiones intra-operatorias y disminuir la incidencia de daño neurológico permanente posoperatorio. En cualquier caso, su complejidad exige la dedicación exclusiva de un especialista durante todo el acto quirúrgico [1].

La primera publicación científica acerca del monitoreo del nervio facial durante una intervención quirúrgica la realizó Fedor Krause en 1898, un neurocirujano y científico alemán, durante una sección nerviosa del VIII par craneal por tinitus, encontrando que la irritación del nervio facial provocaba contracción de los músculos faciales ipsilaterales, principalmente el orbicular de los ojos [2]. No fue sino hasta 1979 cuando Delgado y col., introdujeron la electromiografía facial intra-operatoria, para evaluar la contracción muscular durante procedimientos quirúrgicos de la base del cráneo [3].

Muchas de las cirugías que se llevan a cabo en otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello tienen relación directa con estructuras nerviosas, que en caso de ser lesionadas ocasionarían en el paciente alteraciones funcionales importantes, como parálisis facial, disfonía, alteraciones de la deglución, e impotencias musculares [4]. Por lo tanto, contar con un mecanismo que permita identificar determinado par craneal y verificar a lo largo de la cirugía y al final de la misma su integridad, es de gran ayuda para el cirujano.

La parálisis del nervio facial es una de las eventualidades más temidas en la cirugía de parótida, siendo un verdadero reto incluso para el cirujano con más experiencia y por lo tanto, la utilización de la monitorización intra-operatoria es de gran valor sobre todo teniendo en cuenta de que hay casos en los cuales la anatomía se encuentra distorsionada, por lo cual en muchos centros es aplicado como un procedimiento estándar [5,6].

Indicaciones de neuromonitorización del nervio facial

- Tumores en ángulo pontocerebeloso (como meningiomas, schwannomas, tumores cerebelosos, entre otros).
- Parotidectomía.
- Cirugía del glomus timpánico.
- Neurectomía vestibular.
- Cirugía de neoplasias del hueso temporal y de hemangioblastomas.
- Disecciones cervicales para evaluar la rama marginal del nervio facial [7].

La relación anatómica de la glándula parótida con el nervio facial requiere en los casos de parotidectomía, una cuidadosa identificación y disección del nervio [8]. En cirugía de parótida, las principales indicaciones de neuromonitorización serían en lesiones en niños, tumores voluminosos que involucre el espacio parafaríngeo o el lóbulo profundo, recurrencias tumorales en las cuales se anticipe dificultad en la identificación del tronco principal del nervio facial o de sus ramas [6]. Otras indicaciones comprenden radioterapia previa, parotiditis crónica, extracción de cuerpos extraños intra-parotídeos seleccionados (ejemplo sialolitos) [9]. Algunos cirujanos usan la monitorización del nervio facial de forma rutinaria para todas las cirugías de parótida [10].

Morales y col., en su trabajo sobre monitoreo intra-operatorio del nervio facial, observaron que la patología más frecuente fue la benigna y dentro de esta el adenoma pleomórfico

(56 %), concluyendo que el monitoreo facial cambia mínimamente la incidencia de morbilidad posoperatoria, aun cuando no se logró significación estadística al comparar el grupo en el que se empleó la neuromonitorización con el grupo en el cual no se utilizó [11].

En cambio Sood y col., en su estudio que incluyó 546 pacientes, encontraron que la incidencia de lesión inmediata posoperatoria después de parotidectomía fue significativamente menor en el grupo monitoreado en comparación con el grupo no monitoreado con significación estadística (22,5 % vs. 34,9 %; P = 0,001) [12].

Savvas y col., en su investigación hicieron la comparación de dos grupos según el uso o no, de monitorio facial en parotidectomía parcial y total; encontrando que la neuromonitorización reduce la tasa de disfunción transitoria del nervio facial en el posoperatorio, sin embargo, no necesariamente reduce el tiempo operatorio [13].

Liu y col., analizaron 58 cirugías parótidas de adenoma pleomórfico recurrente, para determinar el beneficio de monitoreo intra-operatorio del nervio facial. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en términos de incidencia de parálisis facial inmediata o permanente después de parotidectomía. La duración promedio de la cirugía fue más larga y la gravedad de la parálisis facial después de la parotidectomía, fue significativamente peor en los pacientes sin monitoreo. Además, el tiempo de recuperación promedio para la parálisis temporal del nervio facial fue significativamente más corto en el grupo monitoreado en comparación con el grupo no monitoreado, independiente de la técnica quirúrgica [14].

Procedimiento

- Dentro del material requerido tenemos:
- Electrodos de espiral.
- Electrodos sub-dérmicos de aguja.
- Estimulador monopolar o bipolar.
- Caja de recepción
- Estimulador

Figura 1. Electrodo de espiral.

Figura 2. Electrodo de aguja.

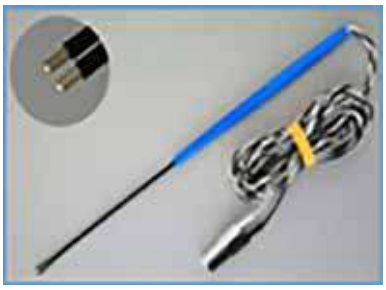


Figura 3. Bipolar.

Figura 4. Caja de recepción.

Montaje

Los electrodos de aguja deben ser colocados transcutáneamente, en el caso de monitorización del nervio facial, se aplican principalmente en los músculos orbicular de los ojos (Figura 5), nasal y orbicular de los labios. El electrodo de referencia es ubicado en el mentón y la tierra en la región frontal. Estas zonas deben ser limpiadas con alcohol y debe utilizarse gel o pasta conductora. Se deben realizar diferentes montajes para monitorizar otros músculos inervados por nervios diferentes al facial que pueden ser utilizados como control; lo importante es contar con el equipo (*software)* necesario para monitorización simultánea (multicanal) [15].

Para la estimulación transcraneal, se colocaran electrodos de espiral en el cuero cabelludo según el sistema 10/20 (Figura 6). Se mida la distancia entre el nasión (puente de la nariz) y el inión (prominencia occipital), luego se le pide al paciente que abra y cierre la boca para determinar las zonas pre-auriculares. El punto central entre estas dos distancias corresponde al nivel Cz, se coloca el electrodo correspondiente. Existe una distancia de un 20 % y en otros casos 10 % entre cada electrodo [16]. Para la determinación sensorio motora se usan los electrodos Cz, Cz1, C3 y C4.

Figura 5. Colocación de electrodos de aguja.

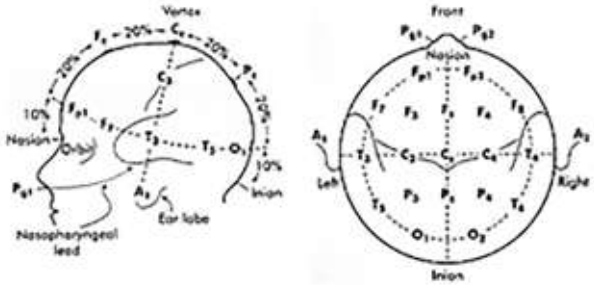


Figura 6. Sistema internacional 10-20 para colocación de electrodos extracraneal. C: central. F: frontal. P: parietal. T: temporal. Fp: frontopolar o frontal anterior. Pg: nasofaringe. O: occipital. A: oreja o apófisis mastoides. Par: hemisferio derecho. Impar: hemisferio izquierdo.

Técnicas de monitoreo

Para la evaluación neurológica del nervio facial se emplean potenciales evocados somato sensoriales y motores, electromiografía continua y estimulada. Sin embargo, para poder hablar de neuromonitorización intra-operatoria debe realizarse al menos los potenciales evocados.

Potenciales evocados motores (PEM)

Valoran vías largas motoras (haz cortico espinal). El estímulo se aplica a nivel cortical, bien mediante electrodos transcraneales (correspondiente a Cz, Cz1), o bien mediante estímulo cortical directo, y el registro se lleva acabo a nivel periférico monitorizando el potencial de acción muscular mediante electrodos de aguja. Puesto que precisan cierta integridad del sistema de transmisión neuromuscular, su obtención implica la generación de cierto movimiento en el paciente y exige un control adecuado del grado de bloqueo neuromuscular. Es decir evalúan la función motora corticoespinal mediante estimulación transcraneal que produce potenciales evocados, que se recogen en músculos distales. No se

recomienda su uso en pacientes menores de 1 año por falta de mielinización de tractos corticoespinales, tampoco en portadores de marcapasos, electrodos intra-cerebrales, pacientes con fracturas craneales y epilepsia.

Siempre se debe verificar al final de la intervención la presencia de potenciales motores, lo que sugiere la continuidad del tracto cortico espinal.

Para obtener los potenciales evocados, se realiza estimulación generalmente de 500 miliamperios (mA), pudiendo en ciertas ocasiones ser de hasta 1 000 mA.

Potenciales evocados somatosensoriales (PESS)

Estos potenciales valoran vías largas sensitivas, dando información sobre la integridad de estas vías (nervio periférico, cordones posteriores de la médula espinal y corteza cerebral sensitiva). El estímulo se aplica sobre un nervio periférico utilizando electrodos transcutáneos y el registro se lleva a cabo a nivel cortical, bien mediante electrodos transcraneales o bien mediante registro cortical directo [1].

Para los PESS y los PEM se consideran patológico cuando existe:

1. Disminución del 50 % de la amplitud de los potenciales.
2. Prolongación de la latencia (La latencia es el tiempo que tarda en registrarse el potencial de acción desde que se da el estímulo y se mide en milisegundos) en un 10 % con respecto a los valores basales.
3. Pérdida transitoria de los potenciales con posterior recuperación, que indica una lesión medular posible.
4. Pérdida completa y persistente indica una lesión medular segura.
5. Ausencia de potenciales evocados [17].

Electromiografía (EMG)

Es la técnica que permite visualizar y escuchar durante todo el procedimiento quirúrgico la actividad eléctrica muscular espontánea o estimulada que se puede producir en los músculos inervados por las raíces consideradas en riesgo de lesión intra-operatoria debida a la posible irritación de las mismas.

Se puede monitorizar la actividad muscular de manera continua (monitorización libre o pasiva), utilizando electrodos de aguja. Estos sistemas son multicanales, cada músculo que se registra es un canal, pudiendo registrar la actividad muscular simultáneamente. Para el monitoreo del nervio facial generalmente se utiliza el músculo orbicular de los ojos, de la boca, frontal, del mentón y de la nariz [18].

Está especialmente indicada para valorar el daño a raíces nerviosas o nervios periféricos. Toda irritación por manipulación quirúrgica del nervio o raíz que inerven al músculo monitorizado, se traduce en el registro EMG en una actividad brusca (descarga neurotónica: son potenciales de unidad motora de alta frecuencia irregulares) que puede durar varios segundos y se considera patológica, por lo que se debe detener toda manipulación [1].

Al igual que en el caso de los PEM, el registro EMG precisa de un control adecuado del bloqueo neuromuscular que asegure un mínimo grado de funcionamiento de la neurotransmisión en la placa motora.

También se puede hacer monitoreo activo con estimulador monopolar o bipolar, con una corriente de estimulación de 0,5 mA. Se basa en la aplicación de un estímulo en una localización determinada del sistema nervioso para desencadenar la conducción de un potencial de acción (registrado como onda eléctrica) a través de una vía determinada, siendo captada por un equipo de electromiografía que funciona de la siguiente manera: en primer lugar se identifica lo que impresiona ser el nervio y se lo estimula; esto produce en el músculo una contracción que es detectada por el electrodo y este la convierte

en señal eléctrica, que a su vez se traduce en una gráfica y un sonido particular en el monitor, informando al cirujano y al grupo quirúrgico si se trata efectivamente del nervio en cuestión y si se encuentra indemne [4].

Tipos de lesión

Para efectos de la neuromonitorización existen dos tipos de lesión:

- Disrupción física: cuando por efecto directo se lesiona la integridad del nervio, parcial o totalmente.
- Funcional: no hay señal. Se revisa el nervio, está "íntegro", pero no hay transmisión. La manipulación, tracción y calor pudieron afectar el nervio, aunque este se vea intacto [6].

Factores que alteran el monitoreo

Existen una serie de factores que pueden interferir o alterar la lectura del monitoreo, algunos proporcionados por el propio ambiente del quirófano y otros inherentes al paciente, entre ellos tenemos:

- Anestesia: para poder realizar el monitoreo intra-operatorio es indispensable que la anestesia sea preferiblemente intravenosa, no se deben usar relajantes musculares, ni anestésicos que potencien la relajación muscular, para evitar la pérdida de señal.
- Factores técnicos: electrodos o conexiones mal colocadas influyen en la interpretación.
- Temperatura: la hipotermia causa enlentecimiento de la neuro-conducción.
- Condiciones patológicas de base: las que causan neuropatías como la diabetes mellitus, alcoholismo y desnutrición.
- Tensión arterial media: si está por debajo de 60 mmHg, disminuye la conducción nerviosa.
- Distorsión anatómica nerviosa.
- Dentro de estos tenemos el electrocauterio y la succión, durante su uso se encuentra generalmente actividad de gran amplitud. Existen otros artefactos que son más difíciles de diferenciar de una actividad muscular verdadera al generar potenciales de baja amplitud, como el roce entre los instrumentos quirúrgicos; sin embargo, el sonido es una buena forma de diferenciarlos al producir un sonido más "crepitante" [2].

Muchos pacientes acuden a consulta no solo con tumoraciones recientes sino con lesiones recurrentes, que hacen aún más difícil la obtención de un resultado adecuado sin poner en riesgo determinada estructura nerviosa. Por lo cual presentamos el caso de una paciente con tumor de parótida recurrente, en la cual se realizó neuromonitorización intra-operatoria del nervio facial.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 37 años de edad, sin patología de base conocida, con antecedente de parotidectomía derecha por adenoma pleomórfico en el año 2004. En 2017 se le realizó resección de tumor recidivante parotídeo derecho. Para julio de 2019 refiere aumento de volumen progresivo en zona de cirugía previa, de 3 meses de evolución. Al examen físico de cabeza y cuello, se palpa lesión tumoral, en celda parotídea derecha, con aumento de consistencia, poco móvil, no dolorosa, sin adenopatías cervicales, sin parálisis facial.

En la nasofaringofibrolaringoscopia no se observan alteraciones. En tomografía de cuello con contraste endovenoso, se visualiza lesión sólida de 2 cm x 3 cm aproximadamente en región parotídea derecha, bien delimitada, heterogénea (Figura 7). Se realiza punción por aguja fina de dicha lesión, la cual reporta hallazgos compatibles con adenoma pleomórfico. Se lleva a paciente a mesa operatoria para resección tumoral con neuromonitorización intra-operatoria del nervio facial.

Figura 7. Tomografía de cuello, corte axial. Tumoración en región parotídea derecha.

Figura 8. Colocación de electrodos de aguja.

Técnica quirúrgica

La anestesia que se empleó durante la cirugía fue de tipo balanceada utilizando halogenados y anestésicos vía intravenosa. En primera instancia se realiza montaje del equipo de monitoreo intra-operatorio *Cadwell Cascade®*. Se colocan electrodos de aguja transcutáneamente (Figura 8), en los músculos orbicular de los ojos bilateral, orbicular de los labios derecho, frontal derecho y mentón; las zonas fueron limpiadas con alcohol previamente. A parte se colocaron electrodos control en el miembro superior, en el abductor del meñique y en el tibial anterior en el miembro inferior.

Para la estimulación transcraneal de los potenciales motores, se colocaron electrodos de espiral en el cuero cabelludo según el sistema 10/20, a nivel Cz, Cz1, C3 y C4, humedecidos con solución fisiológica para aumentar la conductancia. Para realizar los potenciales somato sensoriales se colocaron electrodos en las extremidades en la región tibial posterior bilateralmente. Se hizo monitorización previa al acto quirúrgico para comprobar indemnidad del nervio facial.

Se realizó incisión peri-auricular derecha descrita por Mijares A y col. [19], se observó abundante tejido fibrótico, tumor de 3 cm x 3 cm aproximadamente, aumentado de consistencia, el cual se encontraba adherido a ramas de nervio facial.

En vista de los hallazgos, se procedió a realizar las técnicas de:

1. Potenciales evocados motores con estimulación eléctrica transcraneal (Figura 9). En vista de que se empleó una anestesia balanceada, se usó mayor estimulación con 800 mA, para lograr obtener una mejor amplitud de los potenciales motores.

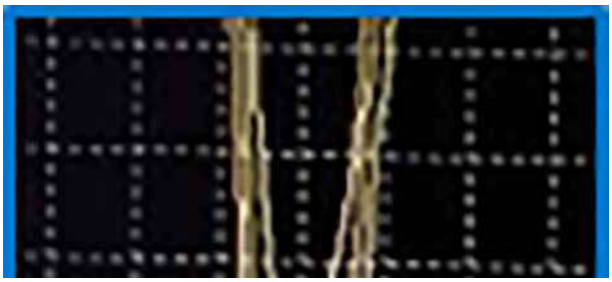


Figura 9. PEM del orbicular de los labios.

2. Potenciales evocados somato sensoriales (PESS) sobre tibial posterior con registro cortical.

Figura 10. PESS tibial posterior derecho.

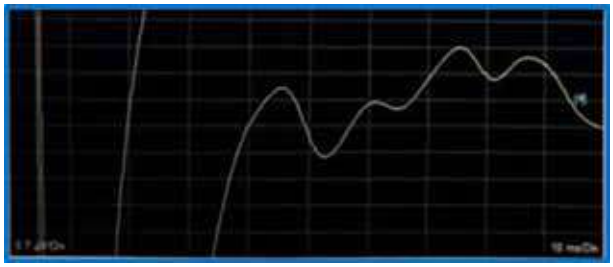


Figura 11. PESS tibial posterior izquierdo.

Electromiografía de libre barrido, sobre los miotomas previamente descritos.

Electromiografía con estimulador monopolar a una intensidad de 0,5 mA (Figura 12), avisando los momentos en los que se observó irritación en alguno de los miotomas evaluados (Figura 13).

No hubo reducción de la amplitud de los potenciales evocados ni prolongación de la latencia. El procedimiento transcurrió sin alteraciones o signos de alerta significativos. Con esta neuro-localización especializada, se procedió a realizar exéresis de la lesión (Figura 14) y de la cicatriz de cirugía previa.

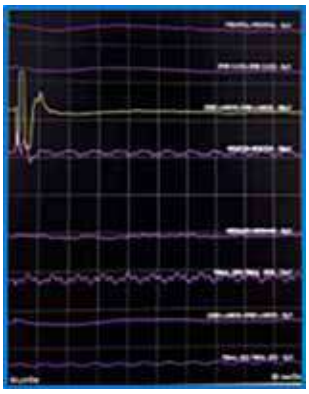


Figura 12. Uso de estimulador monopolar.

Figura 13. Irritación electromiográfica nivel del orbicular de los labios.

Figura 14. Defecto resultante luego de resección de tumor.

Posteriormente colocación de drenaje y síntesis. La paciente evolucionó de forma satisfactoria, con conservación del nervio facial. El resultado de la biopsia reportó: adenoma pleomórfico, con infiltración cutánea, la cual fue resecada en su totalidad.

DISCUSIÓN

El monitoreo intra-operatorio es una herramienta útil y beneficiosa tanto para el médico, como para el paciente, facilitando vigilar de forma continua la conducción, lo que permite evitar o disminuir el riesgo de déficit neurológico posquirúrgico.

La parálisis del nervio facial es una de las eventualidades más temidas en la cirugía de parótida, siendo un verdadero reto incluso para el cirujano con más experiencia y por lo tanto, la utilización de la monitorización intra-operatoria es de gran valor. Es importante anotar y recalcar que el uso de determinado sistema de monitoreo, no reemplaza en ningún momento la experiencia y conocimientos del médico.

Es un error presentar la tecnología al paciente como un medio por el cual se le garantizará la no lesión de un determinado nervio. Por el contrario, pese a usar el monitor, puede inclusive presentarse paresia o parálisis del nervio facial, aun cuando el cirujano haya utilizado la técnica adecuada; lo que se puede disminuir es la frecuencia de las mismas.

La neuromonitorización tiene muchas aplicaciones, una de ellas es en la cirugía parotídea en pacientes con recurrencias tumorales, como fue el caso que se presentó. Debemos reservar el uso de este recurso para casos seleccionados, en los que la morbilidad del nervio facial es mayor. En nuestra experiencia no recomendamos el monitoreo de manera rutinaria y lo reservamos para casos con alta probabilidad de lesión al nervio facial. Sin embargo, hay instituciones y profesionales que lo usan de rutina.

Por otro lado, es de suma importancia que el equipo quirúrgico atienda a los llamados de alarma que indique el médico que realiza el monitoreo, para de esta forma disminuir el riesgo de lesión nerviosa, implicando por lo tanto, un trabajo en conjunto entre el anestesiólogo, cirujano y el especialista que realiza la neuromonitorización.

REFERENCIAS

1. Mirizaldu L, Urriza J, Olaziregi O, Hidalgo A, Pabón RM. Monitorización neurofisiológica intraoperatoria en cirugía de columna. An Sis San Navarra. 2009;32(Suppl 3):S125-133.
2. Yingling C, Gardi J. Intraoperative monitoring of facial and cochlear nerves during acoustic neuroma surgery 1992. Neurosurg Clin Am. 2008;19:289-315.
3. Delgado T, Bucheit W, Rosenholtz H, Chrissian S. Intraoperative monitoring of facial muscle evoked responses obtained by intracranial stimulation of the facial nerve: A more accurate technique for facial nerve dissection. Neurosurgery. 1979;4:418-421.
4. Duque F, Dueñas MJ, Londoño BL. Aplicaciones del monitoreo intraoperatorio de pares craneales - uso en cirugía de cabeza y cuello. Acta Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello. 2013;41(1):41-45.
5. Guzmán L, Guinan C, Luque J, Meza A. Consideraciones en la monitorización intraoperatoria del nervio facial. Rev Ecuat Neurol. 2012;21(1-3):91-95.
6. Duque CS, Londoño AF, Penagos AM, Urquijo DP, Dueñas JP. Hypoglossal nerve monitoring, a potential application of intraoperative nerve monitoring in head and neck surgery. World J Surg Oncol. 2013;11:225.
7. Ingelmo I, Trapero J, De Blas G, Puig A, Regidor I, Leon J. Monitorización intra operatoria del nervio facial: Consideraciones anestésicas y neurofisiológicas. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2003;50:460-471.
8. Spiro J, Spiro R. Cancer of the parotid gland: Role of 7th nerve preservation. Worl J Surg. 2003;27(7):863-867.
9. Schilling C, Gnanasegaran G, McGurk M. Three-dimensional imaging and navigated sentinel node biopsy for primary parotid malignancy: New application in parotid cancer management. Head

Neck. 2014;36:E91-93.

10. Eisele D, Wang S, Orloff L. Electrophysiologic facial nerve monitoring during parotidectomy. Head Neck. 2010;32(3):399-405.
11. Morales G, Azcona D, Lazo P. Monitoreo del nervio facial durante parotidectomía, experiencia del Hospital Español de México. Otorrinolaringología. 2015;60(1):11-17.
12. Sood A, Houlton J, Nguyen S, Gillespie MB. Facial nerve monitoring during parotidectomy: A systematic review and meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;152:631-637.
13. Savvas E, Hillmann S, Weiss D, Koopmann M, Rudack C, Alberty J. Association between facial nerve monitoring with postoperative facial paralysis in parotidectomy. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2016;142(9):828-833.
14. Liu H, Wen W, Huang H, Liang Y, Tan X, Liu S, et al. Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland: Intraoperative facial nerve monitoring during parotidectomy. Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;151:87-91.
15. Youssef S, Downes A. Intraoperative neurophysiological monitoring in vestibular schwannoma surgery: Advances and clinical implications. Neursurg Focus. 2009;27(4)E9.
16. Rowan J, Tolunsky E. Conceptos básicos sobre EEG. España: Elsevier; 2004.
17. Mendoza C, Suárez M. Anestesia y neuromonitorización transoperatoria funcional. Rev Mex Anestesiol. 2010;33(1):23-30.
18. Lichius O, Eisele D. Facial Nerve Monitoring. Adv Otorhinolaryngol. 2016;78:46-52.
19. Mijares A, Liuzzi F, Agudo LE, Brito A E, Garriga GE, Peti H, et al. Abordaje periauricular en las lesiones de la glándula parótida. Rev Venez Oncol. 2011;23(3)154-164.

Rev Venez Oncol 2021;33(4):225-231

VARIEDAD ADENOESCAMOSA DEL CARCINOMA METAPLÁSICO DE MAMA: UN HALLAZGO INFRECUENTE. REPORTE DE CASO

STEFANI C PUERTA R, JOSÉ L PLAZA A, OSCAR COLINA C, EVA ZUCKER, FRANCIS GUEVARA

HOSPITAL CARLOS J. BELLO CRUZ ROJA VENEZOLANA, HOSPITAL DE CLÍNICAS CARACAS

RESUMEN

Los carcinomas metaplásicos de mama, subtipo adenoescamoso son tumores raros. Constituyen el 0,2 % al 1 % de todos los cánceres de mama, cuya edad de presentación oscila entre los 31 y 87 años de edad, y debutan como una lesión palpable en la mama, de crecimiento rápido. **CASO CLÍNICO**: Femenina de 45 años quien consulta en diciembre 2018 por aumento de volumen en unión de cuadrantes superiores de mama izquierda, de crecimiento rápido y 2 meses de evolución. Al examen físico se constata la presencia de dicha lesión, la mamografía reporta BIRADS 4C y la biopsia preoperatoria por aguja gruesa reporta carcinoma ductal infiltrante, paciente califica para cirugía preservadora de la mama y es tratada con mastectomía parcial oncológica + ganglio centinela. La biopsia definitiva concluye: carcinoma metaplásico subtipo adenoescamoso y 2 ganglios centinela negativos. **CONCLUSIÓN:** El presente estudio del carcinoma metaplásico de mama, subtipo adenoescamoso es de considerable interés debido a su heterogeneidad patológica y sus diferencias en el comportamiento clínico comparado con los carcinomas frecuentes (ductal y lobulillar). En estadios tempranos se observan altas tasas de recaída local, infrecuente metástasis axilar y metástasis frecuente a pulmón y cerebro en estadios avanzados. Tienden a presentar biomarcadores negativos y las tinciones mioepiteliales y de citoqueratinas son positivas, pero el grado es muy variable, lo cual lo convierte en un verdadero desafío diagnóstico y terapéutico para el tratante.

PALABRAS CLAVE: Mama, carcinoma, metaplasia, adenoescamoso, mastectomía, inmunohistoquímica.

SUMMARY

The adeno-squamous metaplastic breast carcinomas are rare tumors. They constitute 0.2 % to 1 % of all breast cancers, the age of presentation ranges from 31 to 87 years of old, and it debuts as a palpable, rapidly growing lesion in the breast. **CLINICAL CASE:** Patient 45 year old female who consults us in December 2018 for volume increase in the union of superior quadrants of the left breast, with rapid growth and 2 months of evolution. The physical examination confirms the presence of this lesion, the mammogram study reports BIRADS 4C and the preoperative biopsy by thick needle reports infiltrating ductal carcinoma, the patient qualifies for the breast preserving surgery and is treated with a partial oncological mastectomy + sentinel node. The definitive biopsy concludes: Metaplastic carcinoma of the adeno-squamous subtype and 2 negative sentinel lymph nodes. **CONCLUSION**: The present study of metaplastic carcinoma of the breast, adeno-squamous subtype is of considerable interest due to its pathological heterogeneity and its differences in the clinical behavior compared to frequent carcinomas (ductal and lobulillar). In early stages, they have high local relapse rates, infrequent axillary metastases, and frequent metastases to the lung and brain in advanced stages. They tend to present negative biomarkers and myoepithelial and cytokeratin stains are positive, but the degree is highly variable, which makes it a true diagnostic and therapeutic challenge for the medical doctor.

KEY WORDS: Breast, carcinoma, metaplastic, adeno-squamous, mastectomy, immunohistochemistry.

Recibido: 14/07/2021 Revisado: 15/08/2021
Aceptado para publicación: 12/09/2021

Correspondencia, Dra. Stefani Puerta. Servicio de Cirugía General, Hospital Carlos J. Bello, Cruz Roja Venezolana. Esquina Paradero a Cervecería, La Candelaria, Caracas, Venezuela. Tel: 04145170778. E-mail: gatablancasc@gmail.com

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

INTRODUCCIÓN

Los carcinomas adenoescamoso de mama son tumores raros, actualmente incluidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un subtipo de carcinoma metaplásico de mama (MpBC) [1,2]. Constituyen el 0,2 % de todos los cánceres de mama. Se describió por primera vez a principios de la década de 1980 [3]. Se caracteriza por ser invasivo, con áreas de formación túbulo glandular bien diferenciada íntimamente mezcladas con nidos sólidos dispersos de diferenciación escamosa. Se subdividen en bajo grado y alto grado. Los adenoescamoso de bajo grado no tienen anaplasia nuclear obvia, no metatizan y, en general, tienen un buen pronóstico. En contraste, los de alto grado son bastante agresivos y tienen metástasis en los ganglios linfáticos en el momento del diagnóstico. La edad de presentación oscila entre los 31 y 87 años de edad, y debuta como una lesión palpable en la mama, de crecimiento rápido, que induce a consultar al especialista [4].

A continuación se presenta el caso correspondiente a una paciente de 45 años de edad, quien debutó con un tumor en la mama izquierda, de aparición brusca y crecimiento rápido en el tiempo: 3 cm en 2 meses, como primer signo de MpBC.

CASO CLÍNICO

Femenina de 45 años de edad quien inicia enfermedad actual en diciembre 2018 cuando presenta aumento de volumen en unión de los cuadrantes superiores (UCS) de la mama izquierda, indurado, doloroso, de crecimiento rápido (2 meses de evolución), acude a centro de salud donde realizan estudios de imagen más histopatología y es referida a nuestro servicio. Al examen físico se evidencia en UCS de la mama izquierda, lesión de 3 cm de diámetro aproximadamente, móvil, de bordes mal definidos, consistencia renitente, no dolorosa a la palpación, signo de Forgue positivo, sin telorrea o telorragia, región axilar y supraclavicular sin adenomegalias.

En mamografía izquierda se evidencia lesión irregular, de contorno espiculado con calcificaciones dispersas en UCS de mama izquierda, BIRADS 4C y la biopsia con aguja gruesa reporta: carcinoma ductal infiltrante bien diferenciado, estudios de extensión sin alteraciones. Se decide llevar a mesa operatoria para mastectomía parcial oncológica (MPO) con corte congelado (CC) y ganglio centinela (GC) con azul patente.

El CC reporta márgenes de MPO libres de neoplasia y 2 GC negativos. La biopsia definitiva concluye: carcinoma metaplásico subtipo adenoescamoso de 3 cm x 3 cm x 2,5 cm, grado 3 de Notthingham y 2 GC negativos. Inmunohistoquímica (IHQ): receptores de estrógeno (RE) +/+++, receptores de progesterona (RP): -, Her-2 neu: - , citoqueratina 5/6: +++/+++, e-cadherina: +++/+++, índice de proliferación celular: +++/+++ 70 % de las células tumorales.

Se concluye en reunión de servicio como: carcinoma metaplásico de mama (pT2 pN0 M0), estadio IIA, se indicó cumplir tratamiento adyuvante con radioterapia y quimioterapia, que culmina en marzo 2019 en centro foráneo, acudiendo a control cada 3 meses. En diciembre de 2019 se evidenció recaída local documentada por anatomía patológica y tratada en centro de salud de su región con cirugía: mastectomía radical y quimioterapia sin evidencia de progresión de enfermedad hasta ese momento.

DISCUSIÓN

MpBC es un tipo raro pero agresivo de cáncer de mama. Fue descrito por primera vez por Huvosy col., como un cáncer de mama que

contiene simultáneamente elementos epiteliales y sarcomatoides [5]. Posteriormente reportado por Weigelt y col., en 1980 [3] y Rosen y col., en 1987 como una diferenciación escamosa del carcinoma metaplásico [6]. Sin embargo, no fue hasta el 2000 cuando fue calificado por la OMS como un tipo separado de cáncer de mama [6].

El presente reporte de caso surge de la biopsia definitiva e inmunohistoquímica de la paciente en cuestión, concluido como carcinoma metaplásico subtipo adenoescamoso en el espécimen de MPO más GC realizado en nuestro servicio, a una lesión reportada previamente en biopsia por aguja gruesa de centro foráneo como carcinoma ductal infiltrante.

Actualmente, el MpBC constituye en promedio el 0,25 % y 1 % de los cánceres de mama diagnosticados [7]. La etiología y patogenia de MpBC es desconocida. Diversas teorías han surgido donde se apoya la hipótesis que plantea que estos tumores se originan directamente en el epitelio glandular de la mama, Hennessy y col., afirman que el tumor se forma de la metaplasia escamosa presente en un adenocarcinoma de mama preexistente [8]. Otra teoría defendida por Guerriero y col., dice que la metaplasia escamosa es una enfermedad de diversos grados de gravedad, y el cáncer metaplásico representa una forma extrema de metaplasia escamosa dentro del adenocarcinoma [9].

El grupo de trabajo de OMS de 2011 reconoce 3 tipos de MpBC: puros, mixtos y carcinosarcoma, quienes a su vez comprenden los siguientes subtipos: carcinoma adenoescamoso (denominado de bajo grado), carcinoma de células escamosas (CCS), carcinoma de células fusiformes, MpBC con metaplasia condroide, MpBC con metaplasia ósea y carcinoma mioepitelial [10] (Cuadro 1).

Cuadro 1. Clasificacion del MpBC según la OMS [1]

Clasificación OMS del carcinoma metaplásico de mama (MpBC)
Carcinoma metaplásico (Tipo epitelial puro)
Carcinoma adenoescamoso (``de bajo grado``)
Carcinoma de células escamosas
Carcinoma de células fusiformes
Carcinomas metaplásico con diferenciación mesenquimal (mixto epitelial/carcinoma mesenquimal)
Carcinoma con metaplasia condroide
Carcinoma con metaplasia ósea
Carcinoma mioepitelial
Carcinosarcoma

La variedad adenoescamosa del MpBC histopatológicamente es un carcinoma invasivo con áreas de formación túbulo glandular bien diferenciada íntimamente mezcladas con nidos sólidos dispersos de diferenciación escamosa. El componente escamoso es a menudo queratinizante, pero va desde zonas queratinizadas muy bien diferenciadas a zonas de poca diferenciación no queratinizada [1]. Tal como se puede apreciar en la (Figura 1 y 2),

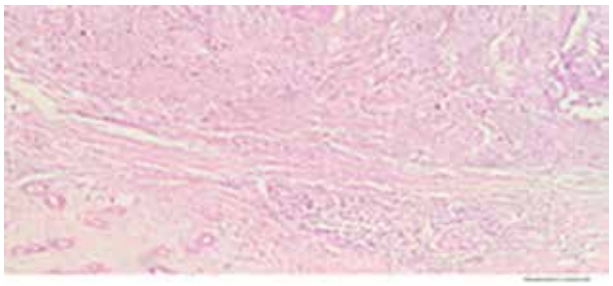


Figura 1. Hematoxilina y Eosina 4X.

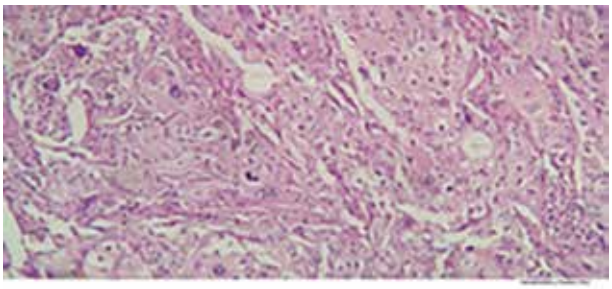


Figura 2. Hematoxilina y Eosina 40X.

correspondientes a las láminas de tinción por Hematoxilina y Eosina de nuestro caso clínico a 4x y 10x de aumento al microscopio.

Aunque es un subtipo raro de cáncer de mama, el MpBC es de considerable interés debido a su heterogeneidad patológica y sus diferencias en el comportamiento clínico comparado con los carcinomas frecuentes. El creciente reconocimiento patológico del MpBC es sugerido por el número de MpBC diagnosticados en la última década en comparación con años pasados [11].

Por su rareza, las características clínicas y pronósticas de importancia en comparación con otros cánceres de mama comunes como carcinoma ductal y lobulillar infiltrante no están claras, y existe una controversia entre diferentes estudios. Algunos han sugerido que el pronóstico del MpBC es favorable y la supervivencia similar al adenocarcinoma en etapas iniciales [12], pero otros estudios han revelado que MpBC tiene un pronóstico más pobre que otro tipo común de cáncer de mama, debido al mayor tamaño del tumor, presentación en etapa avanzada, grado tumoral y baja expresión de receptores hormonales de este tipo específico de tumor [13].

Los carcinomas de mama metaplásicos presentan características clínicas y una distribución por edades similares al carcinoma invasivo de tipo no especial (IC-NST) RE negativo. El MpBC tiende a ocurrir en mujeres entre los 40-73 años, con una tasa baja de metástasis en ganglios linfáticos axilares [14]. Esto concuerda con la edad de presentación del caso clínico, pues se trataba de una paciente de 45 años, con lesión neo-proliferativa de la mama sin aparente compromiso clínico de la región axilar al examen físico.

Una observación relativamente consistente en muchos estudios sugiere que el MpBC tiende a presentar biomarcadores negativos (RE, RP y HER2) [15]. Esto a menudo ha llevado a su comparación con el cáncer de mama triple negativo (TNBC), que es una categoría separada y distinta de cáncer de mama, con diferente comportamiento clínico y tratamiento. En el caso clínico presentado se confirma la negatividad de los RP (Figura 3), solo una cruz positiva para RE y HER2 neu negativo, acorde a lo reportado en la literatura revisada.

Figura 3. Inmunohistoquimica: progesterona 4X.

Aunque la mayoría de los MpBC tienen un fenotipo triple negativo, anecdóticamente, los resultados clínicos parecen diferentes de los de TNBC. Por otra parte, las tinciones mioepiteliales y de citoqueratinas son positivas (Figura 4) correspondiente a la IHQ de e-cadherina de nuestro caso clínico, pero el grado de tinción es muy variable [16].

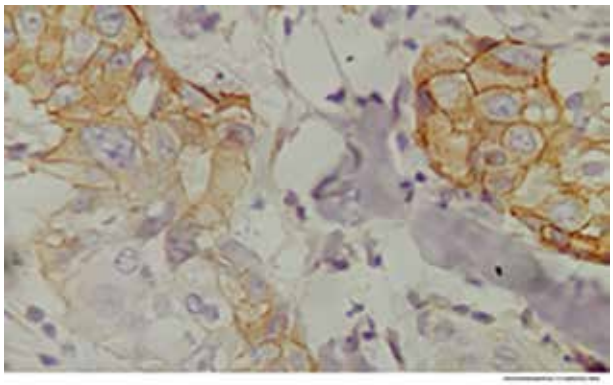


Figura 4. Inmuhistoquímica: E-cadherina 40X.

Estos tumores con receptores ER, PR, HER2 negativos se clasifican bajo el subtipo "basal" de clasificación molecular y tienen características genéticas y epidemiológicas particulares; son de alto grado y tienen una alta tasa de proliferación. Presentan metástasis frecuentes a pulmón y cerebro y no responden a la terapia endocrina [10]. A la paciente se le indicó tamoxifeno, pese a la baja expresión de RE comprobado por IHQ y se evidenció posteriormente, recaída local.

El MpBC tiende a presentarse con tumores más grandes que conducen a una mayor etapa T en el momento del diagnóstico en comparación con carcinoma ductal infiltrante (IDC). En el caso presentado, la paciente se encuentra en un pT2 pN0. Según un estudio realizado por Geyer y col. [9] quienes observaron cinco casos de carcinoma adenoescamoso de mama, todos ellos pertenecieron a mujeres entre 54-76 años, en contraste nuestro caso quien tiene 45 años. En su estudio, todos los casos mostraron ganglios axilares negativos, del mismo modo que en nuestro caso.

En la mamografía, los MpBC muestran muchas similitudes con el IDC. En el caso actual, la paciente presentó lesión de crecimiento acelerado, en cuya mamografía se evidencia imagen espiculada con calcificaciones sugestivas de malignidad en UCS de mama izquierda, sin adenopatías axilares (Figura 5 y 6).

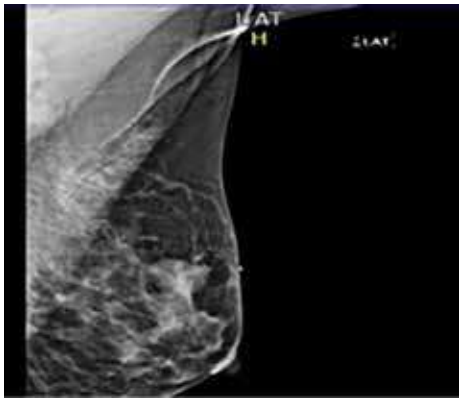


Figura 5. Proyección lateral de mamografía izquierda.

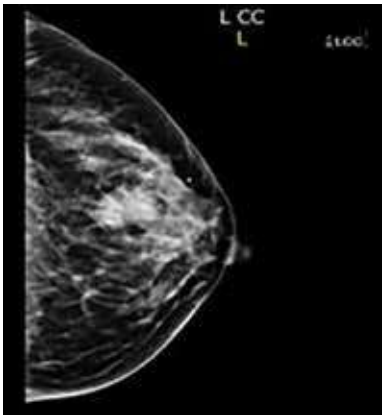


Figura 6. Proyección cráneo caudal de mamografía izquierda.

Debido a su heterogeneidad, el diagnóstico preciso de MpBC puede ser un desafío en biopsias preoperatorias con aguja gruesa, se requiere un patólogo debidamente certificado, preparado y familiarizado con la patología para reconocer dicho patrón histológico, lo cual retrasa y dificulta hacer un diagnóstico definitivo [17]. Así como el presente caso, en donde la paciente acudió desde un centro foráneo con biopsia preoperatoria por aguja gruesa que reportaba carcinoma ductal infiltrante, se decidió previa evaluación por equipo multidisciplinario (oncólogo, cirujano, radiólogo y patólogo) para constatar la elegibilidad para cirugía preservadora de la mama y se decidió omitir el tratamiento neoadyuvante y llevar a mesa operatoria para MPO + CC + GC con azul patente (Figura 7) con los resultados quirúrgicos inmediatos, cuyo resultado definitivo e inmunohistoquímica arrojaron un diagnóstico distinto, que influiría directamente en su pronóstico: carcinoma metaplásico de mama, variedad adenoescamosa.

En la literatura, MpBC a menudo se contrasta con el tumor de mama más común: IDC. Ambos tienen similares características en la mamografía, pero difieren en muchas otras características. Los diagnósticos diferenciales en términos de histopatología incluyen carcinoma mioepitelial de la mama, tumores miofibroblásticos, tumores filodes, sarcoma primario de mama, fascitis nodular, fibromatosis, adenoma pleomorfo y adenomioepitelioma [17].

Figura 7. Resultado posoperatorio mediato de MPO y GC.

A pesar de la tendencia de ganglios axilares negativos, la supervivencia a los 5 años es medianamente pobre, debido a la mayor tasa de metástasis a distancia en comparación con la diseminación linfática regional observada en IDC [3,17]. Beatty y col. [18], reportaron que la importancia pronóstica del MpBC era comparable a la de los IDC de referencia, y para el tratamiento se sugirió un enfoque multidisciplinario, similar al realizado en nuestro centro. En el estudio de Luini y col. [19] la supervivencia libre de enfermedad no fue estadísticamente diferente al IDC, pero la supervivencia global (SG) en MpBC fue significativamente peor. Parece que actualmente no hay un acuerdo general sobre el papel pronóstico de MpBC, y más estudios son necesarios.

Los tratamientos óptimos para MpBC son relativamente desconocidos, pero las prácticas quirúrgicas actuales son comparables con el carcinoma ductal infiltrante: mastectomía radical o cirugía preservadora de la mama según sea el caso. Quimioterapia tradicional y terapias hormonales para IDC son el estándar actual para MpBC. En una evaluación de pacientes con MpBC, Hennessy y col. [18] informaron no recurrencia en 3 pacientes que recibieron doxorrubicina e ifosfamida como tratamiento.

Por último, independientemente del tipo de cirugía utilizada para erradicar el tumor, radioterapia adyuvante debe considerarse como parte de la terapia multimodal para pacientes con MpBC. Ensayos clínicos y estudios prospectivos para las terapias estándar para pacientes con MCB son difíciles de lograr debido a la rareza de la enfermedad.

Concluimos en: el carcinoma metaplásico de mama es un tipo raro de cáncer que generalmente es más agresivo y puede ser subcategorizado principalmente en función de los hallazgos patológicos, puede simular IDC o lesiones benignas en la mamografía, pero se caracteriza por su rápido crecimiento y gran tamaño que no suele ser visto en los cánceres de mama más comunes. El diagnóstico histopatológico es esencial para distinguir MpBC de otros cánceres de mama con el fin de instituir un tratamiento adecuado y mejorar el pronóstico. Aunque el tratamiento para MCB depende del tamaño del tumor y número de ganglios axilares involucrados, más estudios se necesitan para establecer terapias alternativas. En todo caso se recomienda individualizar a cada paciente.

REFERENCIAS

1. Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs (IARC WHO) Classification of Tumours of Cancer. Lyon, France: IARC;2003.
2. Weigelt B, Reis-Filho JS. Histological and molecular types of breast cancer: Is there a unifying taxonomy? Nat Rev Clin Oncol. 2009;6:718-730.
3. Woodard BH, Brinkhous AD, McCarty Sr, McCarty KS Jr. Adenosquamous differentiation in mammary carcinoma: An ultrastructural and steroid receptor only. Arch Pathol Lab Med. 1980;104(3):130-133.
4. Fletcher C. Diagnostic Histopathology of Tumours. 4ª edición. Filadelfia:Churchill Livingstone Elsevier; 2007.
5. Huvos AG, Lucas Jr JC, Foote Jr FW. Metaplastic breast carcinoma: Rare form of mammary cancer. N Y State J Med. 1973;73:1078-1082.
6. Rosen PP, Ernsberger D. Low grade adenosquamous carcinoma. A variant of metaplastic mammary carcinoma. Am J Surg Pathol. 1987;11:351-358.
7. Leddy R, Irshad A, Rumboldt T, Cluver A, Campbell A, Ackerman S. Review of metaplastic carcinoma of the breast: Imaging findings and pathological features. J Clin Imaging Sci. 2012;2(1):21.
8. Hennessy BT, Krishnamurthy S, Griordano S, Buchholz TA, Kau SW, Duan Z, et al. Squamous cell carcinoma of the breast. J Clin Oncol. 2005;23(31):7827-7835.
9. Guerriero G, Zagami MG, Montesano M, Primavera A, Carino R, Battista C, et al. Squamous cell carcinoma of the breast diagnosis by vacuum-assisted core biopsy. Tumori. 2005;91(5):418-420.
10. Budzik MP, Patera J, Sobol M, Czerw AI, Deptała A, Badowska-Kozakiewicz AM. Clinic pathological characteristics of metaplastic breast cancer analysis of the basic immunohistochemically profile and comparison with other invasive breast cancer types. Breast. 2019;43;135-141.
11. Lai HW, Tseng LM, Chang TW, KuoYL, Hsieh CM, Chen ST, et al. The prognostic significance of metaplastic carcinoma of the breast (MCB) - A case controlled comparison study with infiltrating ductal carcinoma. Breast. 2013;22:968-973.
12. Rayson D, Adjei AA, Suman VJ, Wold LE, Ingle JN. Metaplastic breast cancer: Prognosis and response to systemic therapy. Ann Oncol. 1999;10(4):413-419.
13. Gibson GR, Qian D, Ku JK, Lai LL. Metaplastic breast cancer: Clinical features and outcomes. Am Surg. 2005;71(9):725-730.
14. Leyrer M, Beriochoa C, Agrawal S, Donaldson A, Calhoun BC, Shah C, et al. Predictive factors on outcomes in metaplastic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2017;165(3):499-504.
15. El Zein D, Hughes M, Kumar S, Peng X, Oyasiji T, Jabbour H, et al. Metaplastic carcinoma of the breast is more aggressive than triple-negative breast cancer: A study from a single institution and review of literature. Clin Breast Cancer. 2017;17(5):382-391.
16. Swathy P, Arunalatha P, Chandramouleeswari K, Mary S, Ramya S. J Clin Diagn Res. 2015;9(2):ED05-6.
17. Park HS, Park S, Kim JH, Ju-Hyun Lee, So-Young Choi, Byeong-Woo Park, et al. Clinic pathologic features and outcomes of metaplastic breast carcinoma: Comparison with invasive ductal carcinoma of the breast. Yonsei Med J. 2010;51(6):864-869.
18. Beatty JD, Atwood M, Tickman R, Reiner M. Metaplastic breast cancer: Clinical significance. Am J Surg. 2006;191:657-664.
19. Luini A, Aguilar M, Gatti G, Fasani R, Botteri E, Brito JA, et al. Metaplastic carcinoma of the breast, an unusual disease with worse prognosis: The experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. Breast Cancer Res Treat. 2007;101:349-353.

Rev Venez Oncol 2021;33(4):232-239

TRATAMIENTO RADIANTE HIPERFRACCIONADO EN CARCINOMA DE CABEZA Y CUELLO: REPORTE DE CASO

SANTIAGO ROLDÁN CLAVIJO, FEDERICO LORENZO GUTIÉRREZ, MILEXYS RIVERO FUENTES, MAURICIO GIORDANO MARENCO, SILVIA GARCÍA MACHADO, PEDRO KASDORF BARCIA

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA, SERVICIO DE RADIOTERAPIA INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER (INCA). MONTEVIDEO, URUGUAY

RESUMEN

OBJETIVO: El cáncer es una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo, aunque específicamente el de orofaringe no se encuentra en los primeros lugares en incidencia, el diagnóstico en estadío avanzado es un factor adverso de respuesta al tratamiento, deteriorando la supervivencia de los pacientes. Actualmente se sabe que la respuesta a la radioterapia no depende solo de la dosis total entregada, según el cociente alfa beta del tumor, un cambio en el fraccionamiento puede mejorar el control tumoral sin un aumento de la toxicidad tardía. El fraccionamiento convencional con quimioterapia es aún el tratamiento estándar para los pacientes con enfermedad avanzada, sin embargo, hay evidencia del uso de la radioterapia hiperfraccionada como una opción para pacientes que no son candidatos a un tratamiento concurrente. **CASO CLÍNICO:** Paciente de sexo masculino con una neoplasia de orofaringe T4aN3bM0 estadio IVB fue tratado con radioterapia radical con un esquema de hiperfraccionamiento. Al año de evolución el paciente presenta respuesta locorregional completa de la enfermedad. **CONCLUSIÓN:** El uso de hiperfraccionamiento es recomendado en este tipo de pacientes.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, radioterapia, carcinoma escamoso, hiperfraccionamiento.

SUMMARY

OBJECTIVE: Cancer is one of the main causes of morbidity and mortality in the world, although specifically that of the oropharynx is not in the first places in incidence, the advanced stage diagnosis is an adverse factor in response to treatment, deteriorating the survival of patients. Currently it is known that the response to radiotherapy does not depend only on the total dose delivered, according to the alpha beta ratio of the tumor, a change in fractionation can improve tumor control without an increase in late toxicity. Conventional fractionation with chemotherapy is still the standard treatment for patients with advanced disease; however there is evidence for the use of hyperfractionated radiation therapy as an option for patients who are not candidates for concurrent treatment. **CLINICAL CASE:** We present the case of a male patient with stage IVB T4aN3bM0 oropharyngeal carcinoma who was treated with radical radiotherapy with a hyperfractionation scheme. One year after evolution, the patient presents a complete locoregional response to the disease. **CONCLUSION:** The use of hyperfractionation is recommended in this kind of patient.

KEY WORDS: Cancer, radiotherapy, squamous cell carcinoma, hyperfractionation.

Recibido: 03/06/2021 Revisado: 15/07/2021
Aceptado para publicación: 19/08/2021

Correspondencia: Federico Lorenzo. Julio César 1897. Montevideo, Uruguay Tel: +598 94470021.
E-mail: ficolor@gmail.com.

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

INTRODUCCIÓN

La incidencia del cáncer y la tasa de mortalidad varían entre los países como resultado de las condiciones socioeconómicas, exposiciones ambientales y el estilo de vida adoptado. Según GLOBOCAN *(Global Cancer Observatory)*, en 2020 se reportaron 107 296 nuevos casos de cáncer de orofaringe en el mundo, de los cuales 8 884 casos en Latinoamérica y el Caribe, con una mayor incidencia en el sexo masculino [1]. En Brasil, Cuba y Uruguay hay una mayor incidencia respecto al resto de países de la región, lo cual se atribuye a la alta prevalencia de tabaquismo. Alrededor del 60 % de los casos de cáncer de orofaringe son detectados en estadios avanzados [2]. A pesar de los avances terapéuticos y el beneficio de un tratamiento multimodal, el pronóstico de pacientes con carcinoma de cabeza y cuello (HNSCC) en estadios avanzados sigue siendo pobre [1].

La radioterapia (RT) sola o combinada con agentes citotóxicos o moleculares es un pilar dentro del tratamiento definitivo para la enfermedad localmente avanzada no tratada previamente. El deterioro en la calidad de vida causado por la resección de grandes lesiones orofaríngeas en ocasiones sin beneficio en la supervivencia, inclinó la balanza al uso de la quimio-radioterapia (RT/QT) en pacientes con estadios avanzados. La RT/QT concurrente ofrece preservación del órgano con un 30 %-50 % de control locorregional a largo plazo y es el tratamiento estándar actualmente [3,4].

Durante muchos años dentro de la RT se tomó como dogma el esquema de fraccionamiento convencional, sin embargo, desde los estudios realizados en cultivos expuestos a radiaciones surgieron diferentes modelos teóricos para explicar estos efectos. El más aceptado actualmente es el modelo lineal cuadrático, a partir del cual se introduce el concepto del cociente alfa beta, parámetro con el cual podría predecirse la respuesta del tejido y con ello se empezaron a realizar fraccionamientos alterados buscando una ventaja terapéutica [5-9]. Una tendencia actual es el hipofraccionamiento en ciertos tumores, en los cuales se entrega una dosis fracción mayor con una disminución del tiempo total de tratamiento con resultados equivalentes o superiores al fraccionamiento convencional [10,11]. No obstante, en el caso de los carcinomas de cabeza y cuello (CCC) por su alto cociente alfa beta, que corresponde a un alto recambio celular, un esquema hiperfraccionado en ciertos casos nos permite obtener mejor respuesta al tratamiento, aumentando la dosis total, reduciendo la probabilidad de repoblación tumoral con mayor tolerancia de los tejidos sanos [5-9, 12-14].

Si bien el fraccionamiento acelerado también ha demostrado un mejor control local en CCC, no ha demostrado beneficio en control regional ni en supervivencia y se deben evaluar las toxicidades tardías [15,16].

CASO CLÍNICO

Consideraciones éticas: Se obtiene consentimiento informado del paciente para la presentación del caso, se llevó a cabo la redacción de acuerdo con los estándares éticos y con las Declaración de Helsinki de 1964 y sus modificaciones posteriores.

Paciente de sexo masculino, 60 años, con antecedentes de ex fumador con un índice paquete año de al menos 30 y un episodio cardiovascular que requirió revascularización coronaria en agosto de 2017.

En septiembre de 2017 comienza con odinofagia permanente y progresiva, posteriormente en febrero de 2018 nota en auto examen tumoración en cara lateral derecha de cuello, que ha aumentado progresivamente de tamaño, levemente dolorosa.

Niega disnea o estridor, tampoco presenta

elementos de repercusión general como astenia, adinamia, adelgazamiento, ni anorexia. No presenta disfonía, ni trastornos en la voz.

Al examen físico paciente lúcido con buen estado general, *performance status* 0, normocoloreado y bien hidratado. En bucofaringe, ausencia de focos sépticos, prótesis parcial superior.

Conglomerado ganglionar en cara anterolateral derecha de cuello, pétreo, inmóvil, irregular de unos 7 cm, indoloro, sin elementos inflamatorios.

Consultó en junio de 2018 en el hospital donde se realizó una laringoscopia directa y biopsia, en la cual se observa una lesión sobre elevada con mucosa sana, que compromete polo inferior de amígdala derecha, pared lateral de orofaringe, repliegue faringo-epiglótico, ambas vertientes de seno piriforme, repliegue aritenoepiglótico edematoso con cuerda vocal derecha hipomóvil.

La anatomía patológica nos informa un carcinoma sólido pobremente diferenciado.

Se le realiza una tomografía diagnóstica en junio de 2018 de cuello, tórax y abdomen que informa proceso expansivo que afecta pliegue aritenoepiglótico y partes blandas adyacentes.

Conglomerado ganglionar yugulo-carotídeo bilateral con mayor entidad derecha donde mide unos 6 cm. Tórax abdomen sin alteraciones a destacar.

Hemograma, función renal y función hepática dentro de rangos de normalidad. Es estadificado según la *AJCC* octava edición como un estadio IVB (T4aN3bM0).

Valorado por oncólogo médico y cardiólogo, descartando la posibilidad de realizar QT/RT. Se presenta el caso en el servicio de radioterapia, se plantea realizar tratamiento de RT hiperfraccionado de 68 fracciones, dosis por fracción de 120 cGy, 2 veces al día, para lograr una dosis total de 81,6 Gy en 7 semanas [17].

El paciente está de acuerdo con el planteamiento del servicio, se acepta y firma consentimiento informado de tratamiento radiante.

Utilizamos un sistema de planificación de tratamiento computarizado MIRS versión 6 (Figura 1). Se elaboró un primer plan, por 9 campos, 5 oblicuos, dos laterales, uno anterior y uno posterior, del cual se entregaron 4 320 cGy en 36 fracciones de 120 cGy por fracción (Figura 2).

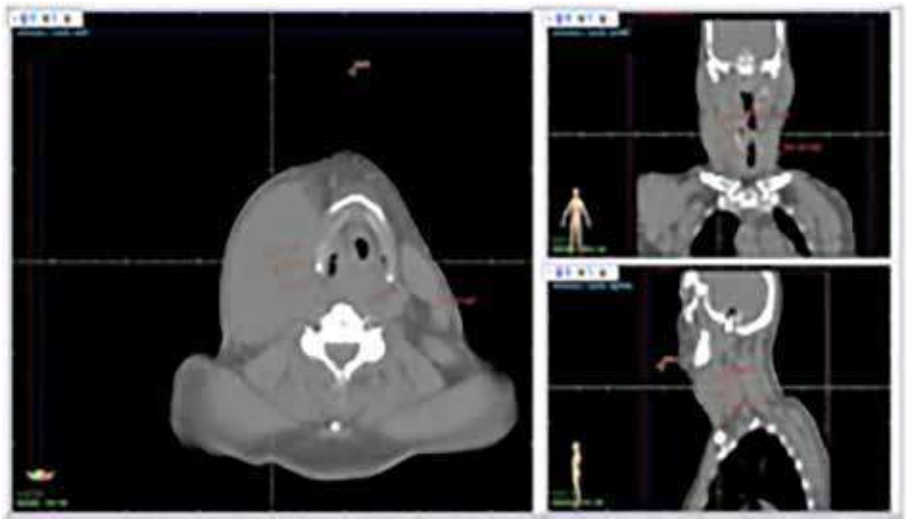


Figura 1. Registro de imagen del MIRS, donde se observa de la tomografía de simulación en el servicio de radioterapia, cortes axial, sagital y coronal, con isocentro en tumoración.

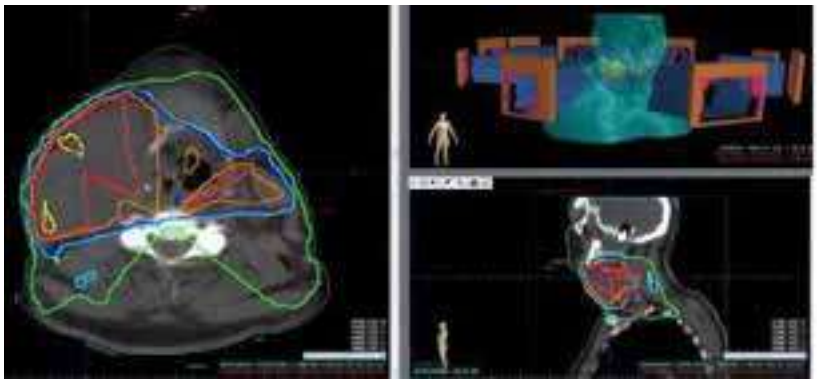


Figura 2. Registro de imagen del MIRS de primera planificación. A la izquierda corte axial de tomografía de simulación con curvas de isodosis. A la derecha superior, vista 3D del *Body* con los 9 campos de tratamiento. A la derecha inferior corta sagital de tomografía de simulación con curvas de isodosis.

Durante los controles semanales intra-tratamiento, se constata una modificación del volumen blanco, por lo cual se decide realizar otra tomografía de simulación para elaborar un nuevo plan de RT adaptativa [18].

El segundo plan, constituido también por 9 campos con una disposición similar a la primera, planificando 32 fracciones de 120 cGy (Figura 3).

Para el tratamiento utilizamos un acelerador lineal con energía de 6 MeV con colimador multiláminas. El mismo no presentó interrupciones, cumplió con los controles semanales con radioterapeuta de referencia, así como con los controles bisemanales con hemograma. No presentó complicaciones mayores.

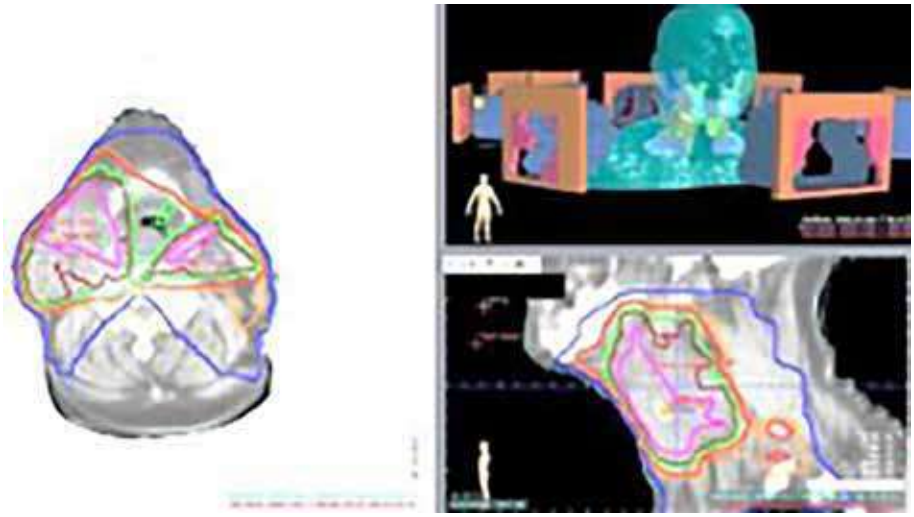


Figura 3. Registro de imagen del MIRS de segunda planificación. A la izquierda corte axial de tomografía de simulación con curvas de isodosis. A la derecha superior, vista 3D con regiones y con los 9 campos de tratamiento. A la derecha inferior corta sagital de tomografía de simulación con curvas de isodosis.

El tratamiento finalizó con una dosis total de 7 920 cGy, debido a la presencia persistente de disfagia grado II, odinofagia grado II, astenia grado II y radio dermitis grado II según escala CTCAE v 5.0

Al concurrir posteriormente a controles clínicos, presentó una disminución lenta pero progresiva de su sintomatología.

En marzo de 2019, se encuentra el paciente en cura clínica, presentando xerostomía grado I y disfagia grado I.

En julio de 2019 el paciente se realiza en PET-IQ-TC que muestra control local completo sin evidencia metabólica de recidiva local, con signos de captación difusa origen pos inflamatorio del tratamiento radiante recibido (Figura 4).

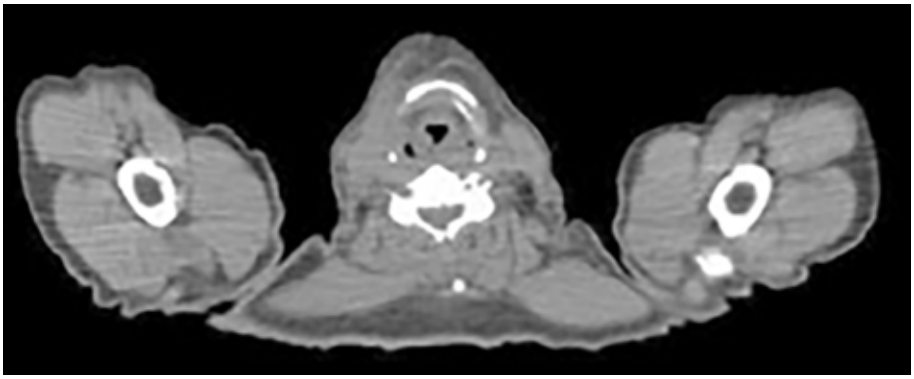


Figura 4. Registro de imagen de PET-IQ-TC del 12/06/2019, corte axial al mismo nivel del corte axial de la Figura 1.

DISCUSIÓN

En este caso clínico un paciente con cáncer de orofaringe en estadío avanzado tratado con RT exclusiva en esquema hiperfraccionado, se prescribió la dosis según el estudio *RTOG 9003* [13], tratando de aumentar la dosis total un 13 % para un mejor control local lo que se traduce en mayor supervivencia. A pesar de no lograrse la dosis prescrita, la dosis total fue mayor a la entregada con un fraccionamiento convencional, con respuesta completa y una tolerancia aceptable.

Varios ensayos, entre ellos el *RTOG 9003* y el *EORTC 22791* [17,19,20], aportan datos sólidos en cuanto al tratamiento hiperfraccionado en CCC. El estudio *EORTC 22791* [20] comparó el fraccionamiento convencional con el hiperfraccionamiento de 80,5 Gy en 70 fracciones en 7 semanas utilizando 2 fracciones de 1,15 Gy por día, en pacientes con carcinoma de orofaringe sin tratamiento sistémico. El control local a los 5 años fue 59 % versus 40 %, hiperfraccionamiento vs., fraccionamiento convencional. El *RTOG 9003* [17] comparó el fraccionamiento estándar con tres fraccionamientos alterados en pacientes con CCC irresecable sin tratamiento sistémico. Se administraron 70 Gy en 35 fracciones durante 7 semanas (convencional), 81,6 Gy en fracciones de 1,2 Gy dos veces al día durante 7 semanas (hiperfraccionado), 67,2 Gy a 1,6 Gy/fracción, durante 6 semanas, con un descanso de 2 semanas después de 38,4 Gy (acelerado con *split*) y 72 Gy

durante 6 semanas en fracciones diarias de 1,8 Gy y durante los últimos 12 días de tratamiento se añadió una fracción de 1,5 Gy por la tarde como un *boost* integrado (acelerado continuo). El hiperfraccionamiento mejoró el control locorregional del 46 % al 54,4 % comparado con el fraccionamiento convencional. Los esquemas acelerados se asociaron a mayores toxicidades tardías.

El meta-análisis *(MARCH)* [13,14] que revisó 33 artículos y un total de 11 423 pacientes comparó cuatro diferentes esquemas de fraccionamiento alterado y realizó una segunda comparación evaluando el fraccionamiento alterado vs., fraccionamiento convencional. El beneficio en la supervivencia global fue exclusivo para el régimen hiperfraccionado, la diferencia absoluta fue del 8,1 % a los 5 años. También mostró beneficio en el control locorregional. Sin embargo, no mostró beneficio en control metastásico ni en mortalidad no asociada al cáncer.

Si bien el tiempo total de tratamiento es otro aspecto importante, el beneficio en los esquemas acelerados se encontró en la supervivencia libre de progresión, no en la supervivencia global, que incluso fue significativamente menor en comparación con la QT/RT convencional.

En cuanto a las toxicidades, se observó un aumento en toxicidad aguda con los esquemas de fraccionamiento alterado, sin aumento de las toxicidades a largo plazo.

Los pacientes con cáncer de orofaringe actualmente son estadificados con base en la detección del HPV *(Human Papillomavirus Infection)*, la presencia del virus se asocia con mejor pronóstico, pero hasta el momento las guías de manejo internacionales no hablan de tratamientos diferentes según la positividad o no del virus, pues hace falta mayor evidencia al respecto [10,21,22].

Concluimos: la QT/RT concurrente en fraccionamiento convencional continúa siendo el estándar para los pacientes con CCC en estadio avanzado, pero en los pacientes que no son aptos para quimioterapia el hiperfraccionamiento ha demostrado ser superior a los otros esquemas alterados y es una de las recomendaciones de las *NCCN Guidelines*: *Head and Neck Cancers*. Siendo el resultado en nuestro paciente consistente con dicha recomendación.

REFERENCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R L, Torre L A, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A cancer journal for clinicians. [Internet] 2018;68(6):394-424 [Consultado: 01 septiembre 2020]. Disponible en: URL: https://doi.org/10.3322/caac.21492.
2. Herrera-Serna B, Lara-Carrillo E, Toral-Rizo VH, do Amara RC. Comparación entre incidencia y factores de riesgo en cáncer oral en diferentes países de América Latina. Rev Salud Pública. [Internet] 2020;2:50-64 [Consultado: 01 febrero 2021]. Disponible en: URL: https://revistas.unc.edu.ar/index.php/RSD/article/view/24336
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guidelines): Head and Neck Cancers Version 1.2021. Disponible en: URL: https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
4. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radio-chemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. J Clin Oncol: Official journal of the American Society of Clinical Oncology. [Internet] 2004;22(1):69-76 [Consultado: 01 febrero 2021]. Disponible en: URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2004.08.021
5. Nuradh J, Kirkby NF, Hoskin PJ, West C, Choudhury A, Dale RG. Radiobiologically derived biphasic fractionation schemes to overcome the effects of tumour hypoxia. Br J Radiol. [Internet] 2020;93:1112 [Consultado: 01 diciembre 2020]. Disponible en: URL: https://www.birpublications.org/doi/abs/10.1259/bjr.20190250
6. Bentzen SM. Quantitative clinical radiobiology.

Acta Oncologica (Stockholm, Sweden). [Internet] 1993;32(3):259-275. [Consultado: 03 de septiembre 2020]; Disponible en: URL: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/02841869309093594

7. Hall Eric J, Giaccia Amato J, Hall E. Radiobiology for the Radiologist. 8ª edición. Filadelfia: Wolters Kluwer; 2018.

8. Joiner MC, van der Kogel AJ. Basic Clinical Radiobiology. 5ª edición. London: CRC Press; 2018.

9. Kim Y, Tomé WA. Optimization of Radiotherapy Using Biological Parameters. En: Bentzen SM, Harari PM, Tomé WA, Mehta MP, editores. Radiation Oncology Advances. Cancer Treatment and Research. Boston:Springer; 2008.p.253-274.

10. Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, Buyyounouski MK, Patton C, Barocas D, et al. Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: Executive Summary of an ASTRO, ASCO, and AUA Evidence-Based Guideline. Practical radiation oncology. [Internet] 2018;8(6):354-360 [Consultado: 03 de septiembre 2020]. Disponible en: URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879850018302479

11. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, MacKenzie R, Parpia S, et al. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. N England J Med. [Internet] 2010;362(6):513-520. [Consultado: 03 de septiembre 2020]. Disponible en: URL: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0906260

12. Bernier J, Bentzen SM. Altered fractionation and combined radio-chemotherapy approaches: Pioneering new opportunities in head and neck oncology. Eur J Cancer. [Internet] 2003;39(5):560-571 [Consultado: 01 febrero 2021]. Disponible en: URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959804902008389

13. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Meta-Analysis of Radiotherapy in Carcinomas of Head and neck (MARCH) Collaborative Group. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: A meta-analysis. Lancet. [Internet] 2006;368(9538):843-854 [Consultado: 01 febrero 2021]. Disponible en URL: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69121-6.

14. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Grégoire V, Nankivell M, et al. MARCH Collaborative Group. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): An updated meta-analysis. The Lancet. Oncology. [Internet] 2017;18(9):1221-1237 [Consultado: 01 febrero 2021]. Disponible en: URL: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30458-8.

15. Saunders MI, Rojas AM, Parmar MK, Dische S, CHART Trial Collaborators. Mature results of a randomized trial of accelerated hyperfractionated versus conventional radiotherapy in head-and-neck cancer. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. [Internet] 2010;77(1):3-8. [Consultado: 01 febrero 2021]. Disponible en: URL: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.04.082.

16. Overgaard J, Mohanti BK, Begum N, Ali R, Agarwal JP, Kuddu M, et al. Five versus six fractions of radiotherapy per week for squamous-cell carcinoma of the head and neck (IAEA-ACC study): A randomised, multicentre trial. Lancet. Oncology. [Internet] 2010;11(6):553-560. [Consultado: 01 septiembre 2020]. Disponible en: URL: https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70072-3.

17. Beitler JJ, Zhang Q, Fu KK, Trotti A, Spencer SA, Jones CU, et al. Final results of local-regional control and late toxicity of RTOG 9003: A randomized trial of altered fractionation radiation for locally advanced head and neck cancer. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. [Internet] 2014;89(1):13-20 [Consultado: 03 septiembre 2020]. Disponible en: URL: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.12.027.

18. Castelli J, Simon A, Lafond C, Perichon N, Rigaud B, Chajon E, et al. Adaptive radiotherapy for head and neck cancer. Acta Oncologica (Stockholm, Sweden) [Internet] 2018;57(10):1284-1292 [Consultado: 01 febrero 2021]. Disponible en: URL: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0284186X.2018.1505053

19. Gupta T, Kannan S, Ghosh-Laskar S, Agarwal JP. Concomitant chemoradiotherapy versus altered fractionation radiotherapy in the radiotherapeutic management of locoregionally advanced head and neck squamous cell carcinoma: An adjusted indirect comparison meta-analysis. Head & Neck. [Internet] 2015;37(5):670-676. [Consultado: 03 septiembre 2020]. Disponible en: URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.23661

20. Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, Chenal C, Schraub S, Alfonsi S, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: Final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. [Internet] 1992;25(4):231-241 [Consultado: 01 febrero 2021]. Disponible en: URL: https://doi.org/10.1016/0167-8140(92)90242-m.

21. Göttgens EL, Ostheimer C, Span PN, Bussink J, Hammond EM. HPV, hypoxia and radiation response in head and neck cancer. Br J Radiol. [Internet] 2019;92(1093):20180047 [Consultado: 06 febrero 2021]. Disponible en: URL: https://doi.org/10.1259/bjr.20180047.

22. Yamamoto Y, Takemoto N, Michiba T, Seo Y, Isohashi F, Otani K, et al. Radiotherapy alone as a possible de-intensified treatment for human papillomavirus-related locally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma. Internat J Clin Oncol. [Internet] 2019;24(6):640-648 [Consultado: 06 febrero 2021]. Disponible en: URL: https://doi.org/10.1007/s10147-019-01394-1.

Rev Venez Oncol 2021;33(4):240-265

ESTUDIO HISTOLÓGICO E INMUNOHISTOQUÍMICO DE TUMORES MEDIASTINALES

ALICIA MARÍA MACHADO RIVAS, RUT ESTER SÁNCHEZ ANAYA

INSTITUTO ANATOMOPATOLÓGICO "DR. JOSÉ A. O´DALY". HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar aspectos histológicos e inmunohistoquímicos de tumores del mediastino recibidos en la Sección de Patología Respiratoria del Instituto Anatomopatológico Dr. José Antonio O'Daly, durante 2006-2014. **MÉTODO:** Estudio descriptivo, retrospectivo. **RESULTADOS:** 164 casos se seleccionaron 137 casos para el estudio. Rango de edad osciló entre 2 y 80 años. Del total de casos 80 pacientes (58,4 %) eran de sexo masculino y 57 (41,6 %) femenino. Histológicamente 40 casos (29,2 %) correspondieron a tumores epiteliales malignos, 37 (26,3 %) tumores linfoides, 24 (17,5 %) lesiones epiteliales benignas, 13 (10,2 %) fueron no clasificables, 12 (8,8 %) tumores mesenquimáticos y 11 (8,0 %) tumores germinales. 55 de estos (40,1%) se encontraban en el mediastino anterior, 6 (4,4 %) en mediastino medio, 7 casos (5,1 %) en mediastino posterior y los 69 casos restantes (50,4 %) sin especificar localización. En mediastino anterior, los más frecuentes fueron de estirpe linfoide (29,1 %), seguido de epiteliales malignos (21,8 %); en el mediastino medio, el 83,3 % correspondió a tumores epiteliales malignos y en mediastino posterior, los más frecuentes eran de origen mesenquimáticos (57,1 %). **CONCLUSIÓN:** Los tumores de mediastino son patologías poco frecuentes, se presentan a cualquier edad. Por lo tanto, debemos tenerlas presentes dentro de nuestros diagnósticos diferenciales. El pronóstico de este tipo de patología depende del tipo histológico del tumor, de su extensión anatómica y de la posibilidad de resecarlo completamente. El estudio histopatológico continua siendo indispensable para el diagnóstico.

PALABRAS CLAVE: Mediastino, tumores de mediastino, biopsias, mediastino anterior, mediastino medio, mediastino posterior.

SUMMARY

OBJECTIVE: Histological and immunohistochemically evaluate aspects of mediastinal tumors received in the Section of Pathological Institute of Respiratory Diseases Dr. Jose Antonio O'Daly, during 2006-2014. **METHOD:** Descriptive, retrospective study. **RESULTS:** 164 biopsies referred to as mediastinal tumors 137 were selected for the study. Age ranged from 2 to 80 years. 80 patients (58.4 %) were male 57 (41.6 %) female. Histologically, 40 cases (29.2 %) corresponded to malignant epithelial tumors, 37 (26.3 %) lymphoid tumors, 24 (17.5 %) benign epithelial lesions, 13 (10.2 %) were unclassifiable, 12 (8.8 %) mesenchymal tumors and 11 cases (8.0 %) germ tumors. 55 (40.1 %) were in the anterior mediastinum, 6 (4.4 %) in the middle mediastinum, 7 cases (5.1 %) in the posterior mediastinum, and the remaining 69 cases (50.4 %) without specifying location. In anterior mediastinum, the most frequent were lymphoid (29.1 %), followed by malignant epithelial tumors (21.8 %); of those in the middle mediastinum, 83.3 % corresponded to malignant epithelial tumors and in the posterior mediastinum; the most frequent were mesenchymal origin (57.1 %). **CONCLUSION:** Mediastinal tumors are rare diseases, which can occur at any age. To reach them, we know them and have them present in our differential diagnosis. The prognosis for this type of pathology depends on the histological type of tumor, its anatomical extent and the possibility of completely drying it, so histopathology is essential and is still considered the gold standard for diagnosis.

KEY WORDS: Mediastinum, mediastinal tumors, biopsy, anterior mediastinum, posterior mediastinum, middle mediastinum.

Recibido: 15/05/2021 Revisado: 13/07/2021
Aceptado para publicación: 26/08/2021

Correspondencia: Dra. Alicia M Machado R. Instituto Anatómico "Dr. José A O´Daly" UCV.
E-mail: sanchitarut@gmail.com

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

INTRODUCCIÓN

El mediastino es un espacio anatómico en el que asientan múltiples afecciones tanto neoplásicas como no neoplásicas [1]. Existe una gran diversidad de estructuras anatómicas que discurren por el mediastino y cada una de ellas puede dar lugar a distintos tipos de tumores en función de los tejidos que las componen [2].

El mediastino está dividido en compartimientos anterior, medio y posterior. Una vez que los tumores tienen una localización anatómica preferencial, conocer la división del mediastino tiene importancia clínica y terapéutica [3].

Sus límites son hacia adelante la cara posterior del esternón conjuntamente con los cartílagos costales y hacia atrás la cara anterior de las vértebras torácicas. El límite inferior está conformado por el diafragma y el superior está en continuidad con el cuello y está representado por un plano transversal que pasa por la incisura yugular y por el disco intervertebral que separa la séptima vértebra cervical con la primera torácica [3].

El conocimiento de esta división tiene importancia porque los tumores y lesiones inflamatorias, congénitas o degenerativas tienden a localizarse en uno u otro compartimento, según el tejido que las origina; sin embargo, un tumor puede nacer en un compartimento mediastinal o hasta en otra región anatómica, pero por efecto de su crecimiento, relaciones anatómicas, peso y ley de la gravedad, puede alojarse en un sitio diferente al que le dio origen [4].

Las neoplasias mediastinales son tumores poco comunes que pueden aparecer a cualquier edad, pero son más comunes entre la tercera y la quinta década de la vida. Aproximadamente 40 % de las masas son asintomáticas y se descubren incidentalmente en una radiografía de tórax de rutina. El restante 60 % de los casos tienen síntomas relacionados con la compresión o la invasión directa de las estructuras que rodean el mediastino, o a síndromes para-neoplásicos [5].

El diagnóstico de estos tumores puede sospecharse por la clínica y la radiología, pero ninguna exploración ni manifestación clínica son características, y pueden simular diversas enfermedades. Siempre debe realizarse diagnóstico diferencial con otras patologías, sobre todo porque hay lesiones de aspecto benigno que pueden enmascarar lesiones neoplásicas malignas. La confirmación diagnóstica definitiva es anatomopatológica [1]. Por lo tanto el diagnóstico histológico es esencial para un tratamiento adecuado. Anteriormente la mayoría de los pacientes debían ser sometidos a procedimientos quirúrgicos para establecer el diagnóstico de neoplasia mediastinal, sin embargo, los avances en métodos diagnósticos menos invasivos, técnicas inmunohistoquímicas y microscopia electrónica han mejorado la habilidad para diferenciar los tipos celulares en las neoplasias mediastinales. La biopsia percutánea guiada por TAC es ahora el estándar en la evaluación inicial de la mayoría de las masas mediastinales [3].

En Venezuela, existen pocas estadísticas acerca del tema, los informes sobre las características y cambios en los patrones de los tumores mediastinales, por tanto, la finalidad de este trabajo es determinar la frecuencia y las características histopatológicas correspondientes a los tumores del mediastino evaluados en la Sección de Patología Respiratoria del Instituto Anatomopatológico "Dr. José Antonio O'Daly" de la Universidad Central de Venezuela durante el período enero de 2006 y diciembre de 2013.

MÉTODO

Este estudio fue aprobado por la Comisión de Ética de la institución en el momento de la

recolección y análisis de datos. Es un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo.

La población estuvo constituida por todas las biopsias realizadas en el Instituto Anatomopatológico "Dr. José Antonio O'Daly" de la Universidad Central de Venezuela (IAP-UCV), durante el período comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2014. Las muestras estarán conformadas por casos de la población con diagnóstico clínico de tumores del mediastino que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión.

Se incluyeron todos aquellos casos con el diagnóstico definitivo de tumor de mediastino de biopsias recibidas en el IAP-UCV con el diagnóstico definitivo de tumor de mediastino se excluyeron aquellos casos cuyas láminas o bloques no se encontraran en la sección o en el archivo general del IAP-UCV.

Se efectuó una reevaluación histológica de todos los casos de tumores de mediastino recibidos en la Sección de Patología Respiratoria del IAP-UCV desde enero de 2006 hasta diciembre de 2014. Se revisaron las boletas de solicitud de los casos recibidos en IAP-UCV. Se anotaron para cada caso las variables demográficas, cuantitativas y cualitativas establecidas en la investigación. Se revisó el material histológico y se realizó la descripción histopatológica de las láminas de H-E y de las reacciones de inmunohistoquímica correspondiente a cada uno de los casos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de variables cualitativas se utilizó la distribución simple de frecuencias expresadas en porcentajes y las cuantitativas por media aritmética y desviación estándar, la asociación entre variables cualitativas se realizó con el método de Chi cuadrado con un nivel de significancia estadística del 5 % ($P < 0,05$). La significancia estadística de las diferencias entre las variables cuantitativas se determinó con la prueba de Fisher, con un nivel de confianza de 95 % (P significativa < 0,05). Se realizó análisis univariado y multivariado, cuando fue necesario, para determinar la asociación entre diferentes variables (Prueba estadística de Chi cuadrado con corrección de Yates) con un nivel de significancia de 95 % (P significativa < 0,05). Todos los datos fueron tabulados bajo Excel 2007® para Windows Vista®, y los análisis estadísticos se realizaron con los programas SPSS 10.0®

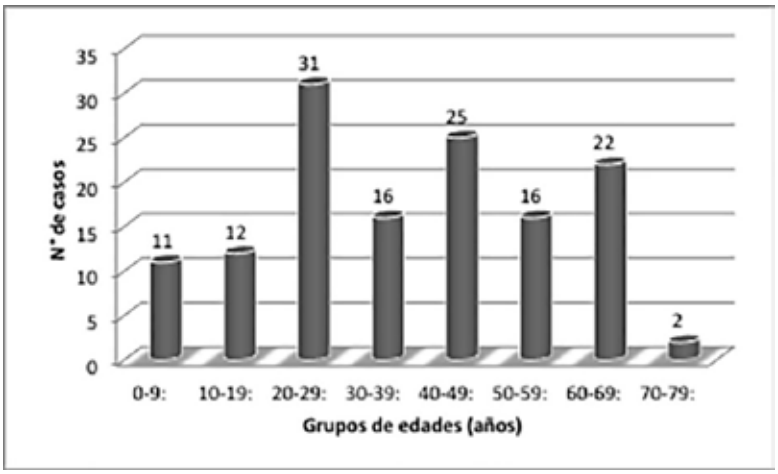
REGISTRO DE DATOS

La recolección de datos se llevó a cabo mediante el uso de un formulario, que contuvo las variables epidemiológicas e histopatológicas.

RESULTADOS

De los casos recibidos en las secciones de Patología Respiratoria y Hematopatología del Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O´Daly", fueron 10 374 biopsias en total, de las cuales 164 estaban referidas clínicamente como tumor de mediastino, en el período comprendido entre enero de 2006-diciembre de 2014, siendo los años 2006, 2008 y 2010 los que tenían mayor número de casos.

El análisis de los resultados se realizó a 137 casos que cumplían con los criterios de inclusión establecidos en este estudio (55 casos de la sección de Hematopatología y 82 de la sección de Patología Respiratoria). La edad de los pacientes estuvo disponible en 135 de los 137 casos. La edad media fue de 38 ± 19 años, el rango osciló entre los 2 y los 80 años. Si bien los tumores mediastinales se pueden presentar a cualquier edad, el mayor porcentaje de casos estudiados se observó en el grupo etario de 20-29 años y 40-49 años, predominando el género masculino (Figura 1).



Del total de casos 80 pacientes (58,4 %) eran de sexo masculino y 57 (41,6 %) de sexo femenino.

La distribución según la localización fue de 55 casos (40,1 %) en el mediastino anterior, 6 casos (4,4 %) en el mediastino medio, 7 casos (5,1 %) en el mediastino posterior y los 69 casos restantes (50,4 %) sin especificar localización, constituyeron el mayor número de casos.

En relación con el tipo de tumor y la localización, se observó que en los tumores localizados en el mediastino anterior, fueron más frecuentes los de estirpe linfoide (29,1 %), seguido de los epiteliales malignos (21,8 %); de los tumores localizados en mediastino medio, el 83,3 % correspondió a tumores epiteliales malignos; de los tumores en mediastino posterior, los más frecuentes fueron de origen mesenquimático (57,1 %) (Cuadro 1).

Cuadro 1. Distribución del tipo de tumor según localización

	Localización							
	Mediastino anterior		Mediastino medio		Mediastino posterior		Sin especificar	
Tipo de tumores	n	%	n	%	n	%	n	%
Mesenquimáticos	7	12,7	0	0,0	0	0,0	4	∫5,8
Epiteliales benignos	8	14,5	0	0,0	0	0,0	16	23,2
Epiteliales malignos	12	21,8	5	83,3	1	14,3	22	31,9
Linfoides	16	29,1	0	0,0	1	14,3	19	27,5
Germinales	4	7,3	1	16,7	4	57,1	3	4,3
No clasificables	8	14,5	0	0,0	1	14,3	5	7,2
Total	55	100,0	6	100,0	7	100,0	69	100,0

P = 0,002

Con respecto a las características histológicas, de los 137 casos estudiados de tumores mediastinales, 40 casos (29,2 %) correspondieron a tumores epiteliales malignos, 37 casos (26,3.%) tumores linfoides, 24 casos (17,5 %) lesiones epiteliales benignos, 13 casos (10,2 %) fueron no clasificables, 12 casos (8,8 %) tumores mesenquimáticos y 11 casos (8,0 %) tumores germinales.

LESIONES EPITELIALES BENIGNAS

Se evaluaron un total de 24 casos con lesiones epiteliales benignas, 6 correspondieron a hiperplasia tímica, 6 quistes (tímicos, broncogénico, branquial y gastro-entérico), 3 tejidos tímicos en involución, 2 adenitis reactivas, 2 histoplasmosis mediastinal, 2 hiperplasia nodular tiroidea y 1 criptococoma, 1 adenoma paratiroideo y 1 pleuritis fibrino-hemorrágica, de los cuales 13 fueron del sexo femenino y 11 del sexo masculino, con edades comprendidas entre 2 y 68 años, con una edad promedio de 34 años. Ocho de los tumores estaban localizados en el mediastino anterior y el resto (16 casos) sin especificar la localización clínicamente.

Microscópicamente las lesiones epiteliales benignas más frecuentes correspondieron a hiperplasia tímica la cual histológicamente muestra un aspecto similar al tejido tímico normal, con arquitectura lobulada, con una clara distinción entre corteza y médula en cada lóbulo. La corteza está constituida por células epiteliales dispersas y numerosos linfocitos agrupados cercanamente y la médula por el contrario exhibiendo un gran número de células epiteliales y menos linfocitos, resaltando en esta última la presencia de corpúsculos de Hassal, los cuales se caracterizan por la presencia de células epiteliales en un patrón concéntrico de queratinización (Figura 2).

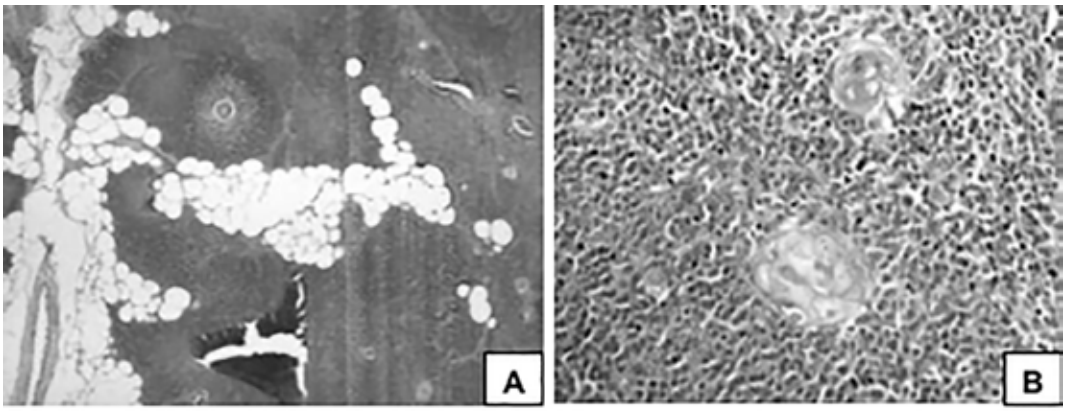


Figura 2. Apariencia microscópica; caso de hiperplasia tímica.
Hiperplasia tímica. A. Folículos linfoides aumentados en número y tamaño, confluentes con centro greminal. (H-E 100X) **B.** Corpúsculos de Hassal constituidos por células epiteliales en un patrón concéntrico de queratinización (H-E 400X.

Con igual frecuencia se observaron cavidades quísticas, entre ellos, un quiste broncogénico, un quiste branquial, un quiste gastro-entérico y tres quistes tímicos (Figura 3).

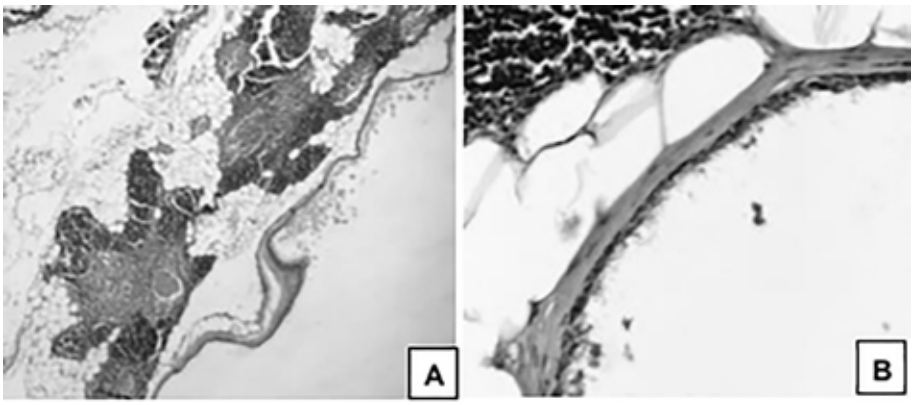


Figura 3. Apariencia microscópica; caso de quiste tímico.
Quiste tímico. A. Cavidad quística de pared delgada rodeada por parénquima tímico. (H-E 100X) **B.** Pared del quiste con revestimiento de células ciliadas. (H-E 400X).

TUMORES EPITELIALES MALIGNOS

La mayoría de los casos en nuestra serie, correspondieron a tumores epiteliales en general, de los cuales 40 casos fueron diagnosticados como tumores epiteliales malignos, (21 casos correspondieron a carcinomas: 10 carcinomas neuroendocrinos, 4 carcinomas escamosos, 4 carcinomas poco diferenciados (Figura 4), 1

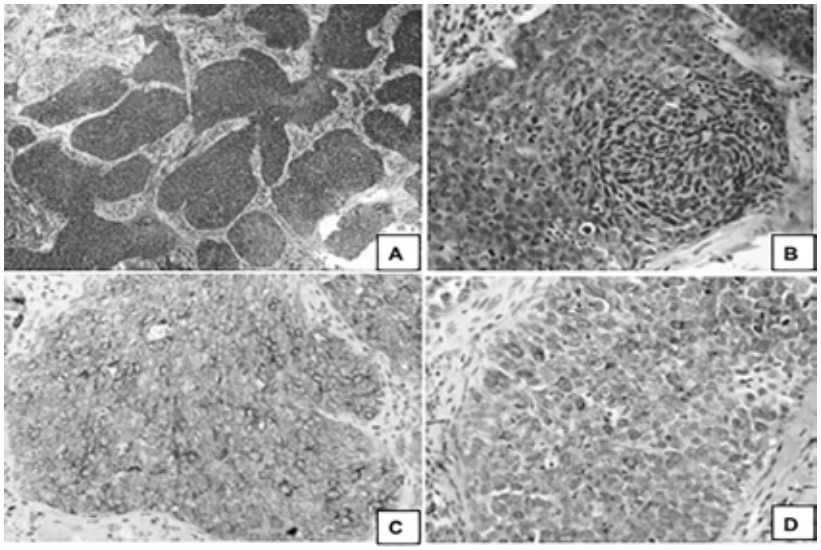


Figura 4. Apariencia microscópica; caso de carcinoma poco diferenciado.
Carcinoma poco diferenciado. A. Masas de células tumorales separadas por septos fibrosos de tejido conectivo (H-E 100 X). B. Las células exhiben una alta relación núcleo-citoplasma, escaso citoplasma eosinófilo, núcleos vesiculosos y otros hipercromáticos con anisocariosis y mitosis atípicas (H-E 400 X). C. Inmunorreactividad para CKAE1/AE3 (IHQ 400 X). D. Inmunorreactividad para CK34BE12 (IHQ 400 X).

carcinoma papilar de tiroides (Figura 5) y un carcinoma folicular oxifílico (Figura 6), 12 se trataban de timomas, (5 timomas (AB) (Figura 7), 4 timomas tipo A (Figura 8), 2 timomas tipo B y 1 timoma combinado B2-B3), y 7 eran adenocarcinoma (Figura 9), de los cuales

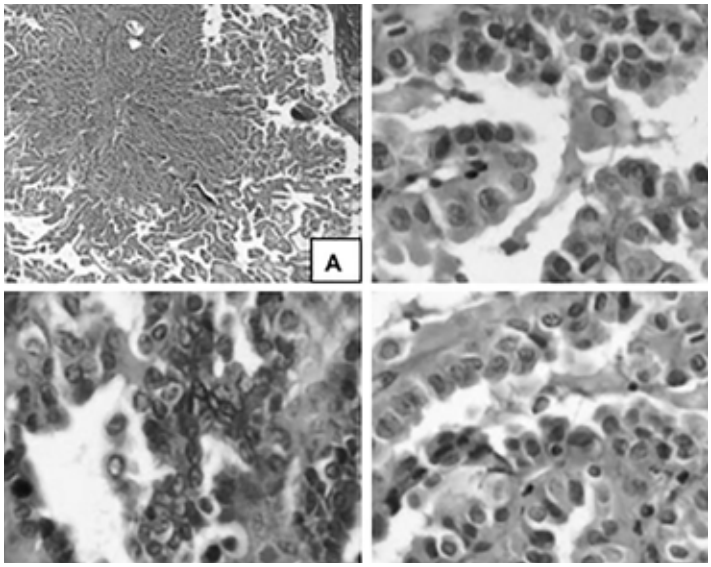


Figura 5. Apariencia microscópica; caso de carcinoma papilar de tiroides.
Carcinoma papilar de tiroides. A. Arquitectura papilar (H-E 100X). **B.** Pseudo-inclusión nuclear (flecha hacia arriba. (H-E 400 X). **C.** Núcleo de apariencia ópticamente vacío "ojos de anita la huérfana" (H-E 400 X). **D.** Hendidura nuclear (H-E 400 X).

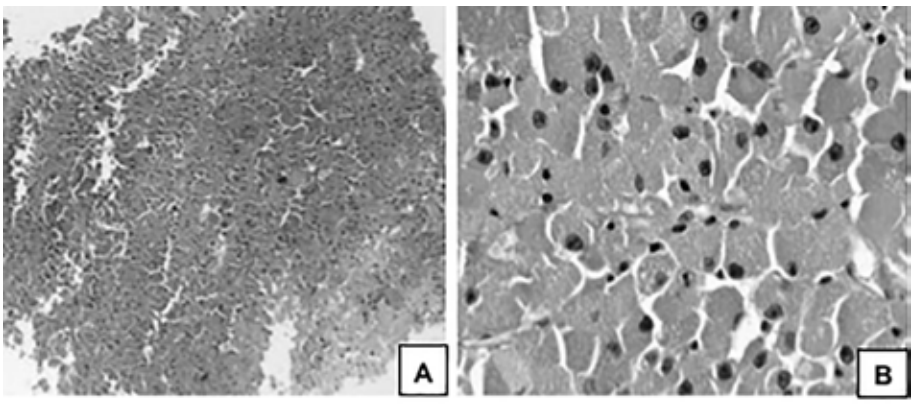


Figura 6. Apariencia microscópica; caso de carcinoma folicular oxifílico.
Carcinoma folicular oxifílico metastásico. A. Tumor hipercelular con patrón arquitectural sólido (H-E. 100 X). **B.** Las células tumorales son pleomórficas, muestran abundante citoplasma eosínofílico, granular (H-E. 400 X).

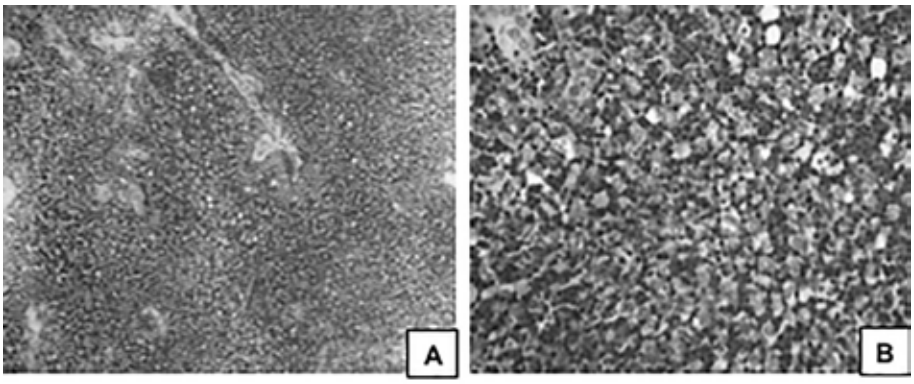


Figura 7. Apariencia microscópica; caso de timoma mixto.
Timoma mixto (AB). A. Tumor hipercelular sólido con células densamente empaquetadas (H-E. 100 X). **B**. componente de timoma tipo B rico en linfocitos (H-E. 400 X).

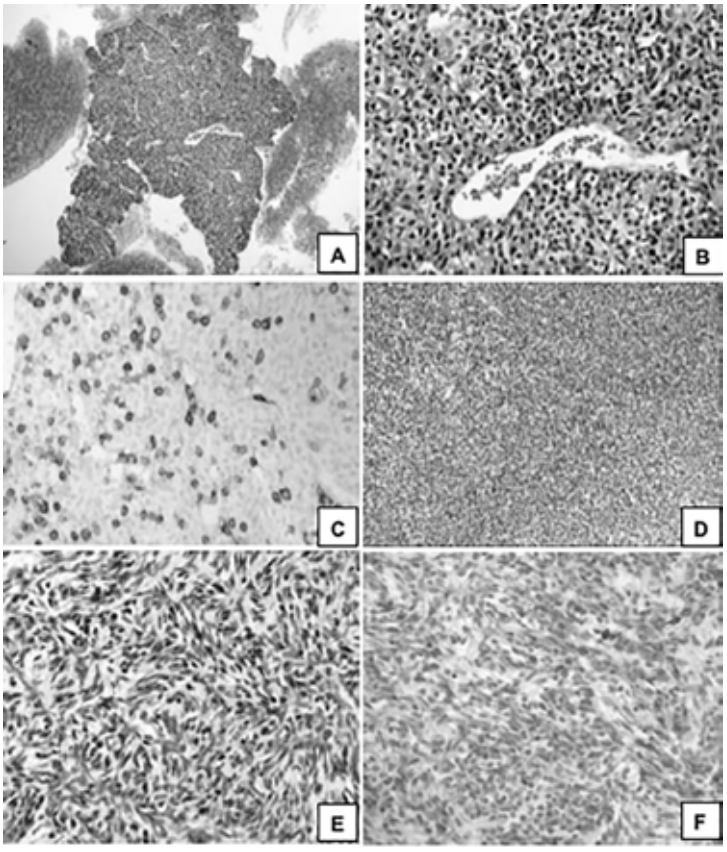


Figura 8. Apariencia microscópica; caso de Timoma A.
Timoma A. Tumor hipercelular sólido sin ningún patrón en particular (H-E. 100 X). **B.** Está compuesto por células epiteliales ovales blandas (H-E 400X). **C.** El CD45 pone de manifiesto algunos linfocitos presentes en la lesión (H-E 400X). **D y E.** Timoma A compuesto por células fuso celulares (H-E 100X y 400 X respectivamente). **F.** Inmunorreactividad de las células tumorales para CKAE1/AE3 (IHQ 400X).

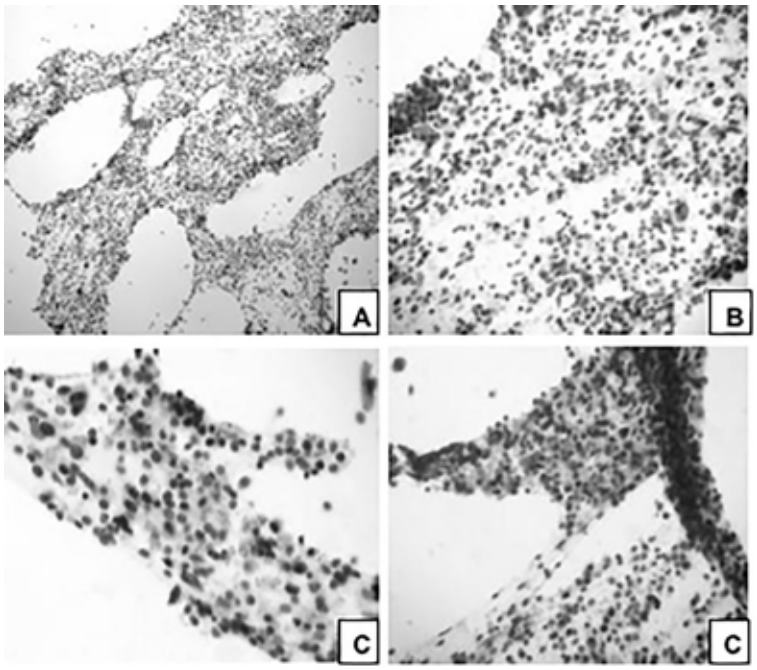


Figura 9. Apariencia microscópica (citológica); caso de adenocarcinoma metastásico.
Adenocarcinoma metastásico. **A.** Extendido citológico hipercelular. (H-E. 100 X). **B.** Las células tumorales muestran anisonucleosis, con un tamaño nuclear mayor de al menos 2 a 3 veces el de un linfocito. (H-E. 200 X). **C.** Núcleos vesiculosos con nucléolos visibles rodeados de citoplasma abundante rosado y granular (H-E. 400 X). **D.** Trasfondo inflamatorio. (H-E. 400 X).

14 fueron del sexo femenino y 26 del sexo masculino, con edades comprendidas entre 12 y 77 años, con una edad promedio de 52 años. En cuanto a la localización, veintidós casos venían sin especificar el compartimento mediastinal en el que se situaban, 12 de los tumores estaban localizados en el mediastino anterior, 5 en el mediastino medio y 1 se encontraba en el mediastino posterior.

Los tumores más frecuentes fueron carcinomas neuroendocrinos, predominantemente el de células pequeñas (Figura 10); microscópicamente están constituidos por células pequeñas que se disponen en patrón sólido, en nidos, trabéculas, o formando pseudorosetas, los núcleos tienden al moldeamiento, sin nucléolo, con frecuentes fenómenos de rotura e impregnación cromatínica de vasos (fenómeno de azzopardi), las figuras de mitosis son numerosas (promediando más de 60 mitosis por 2 mm^2) y la invasión vascular y linfática es muy común. Entre estos se observó un caso de carcinoma de células pequeñas variedad de células intermedias (Figura 11).

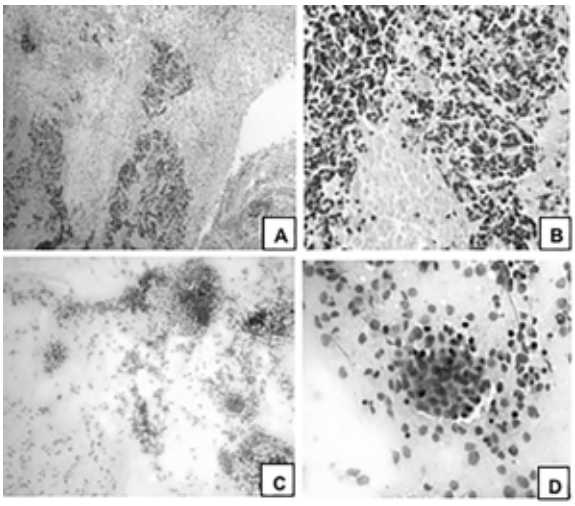


Figura 10. Carcinoma de células pequeñas con áreas de necrosis
Carcinoma de células pequeñas con áreas de necrosis. A. Neoplasia maligna de estirpe epitelial caracterizada por células dispuestas en placas con patrón infiltrativo y desmoplasia estromal. (H-E. 100 X). **B.** Células tumorales pequeñas con artificios de atrición y áreas de necrosis. (H-E. 400 X). **C.** células neoplásicas malignas de origen neuroendocrino, individuales y en placas cohesivas con escaso citoplasma (H-E. 100 X). **D.** Núcleos pequeños e intermedios con cromatina en sal y pimienta. (H-E. 400 X).

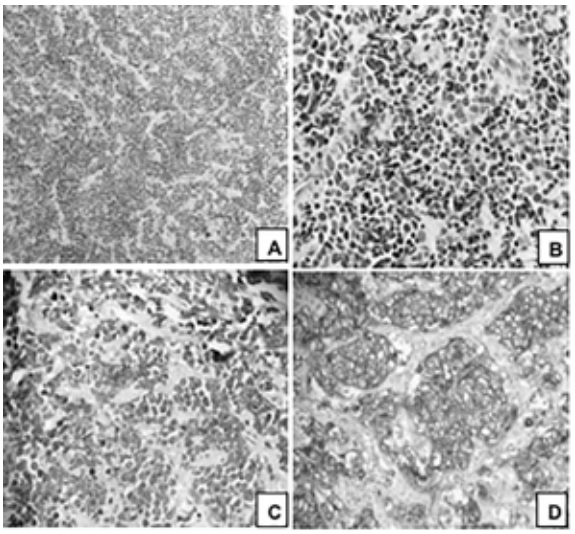


Figura 11. Apariencia microscópica; caso de carcinoma de células pequeñas variedad de células intermedias metastásico.
Carcinoma de células pequeñas variedad de células intermedias metastásico. A. Patrón arquitectural en cordones, nido o trabéculas, con disposición organoide y rico estroma fibrovascular intermedio (H-E. 400 X).**B.** Células con marcada anisocariosis, núcleos vesiculosos con cromatina granular y nucléolos prominentes. Alto índice mitótico (H-E. 400 X).**C.** Inmunorreactividad de células tumorales para CKAE1/AE3 (IHQ. 100 X). **D.** Inmunorreactividad de células tumorales para cromogranina (H-E. 100 X).

LINFOMAS DE HODGKIN

De los 17 casos de linfoma de Hodgkin, se diagnosticaron 10 del tipo nodular esclerosante (Figura 12), 3 de tipo celularidad mixta (Figura 13), 3 sin especificar la variedad histológica y 1 linfoma de Hodgkin primario mediastinal. En

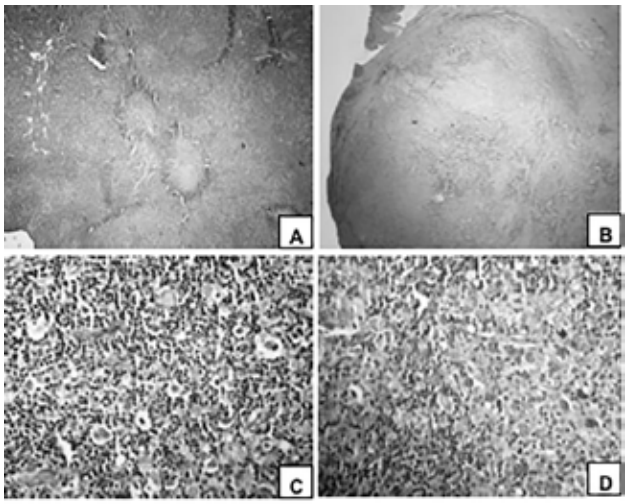


Figura 12. Apariencia microscópica; caso de linfoma de Hodgkin nodular esclerosante grado I.
Linfoma de Hodgkin nodular esclerosante grado I. A. Patrón arquitectural nodular con presencia de gruesas bandas de colágeno intercaladas. (H-E. 100 X). **B.** Cápsula gruesa y extensas áreas esclerosas. (H-E. 100 X). **C.** Células de Reed Stemberg con halo claro dispersas. (H-E. 400 X). **D.** Células de Hodgkin dispersas. (H-E. 400 X).

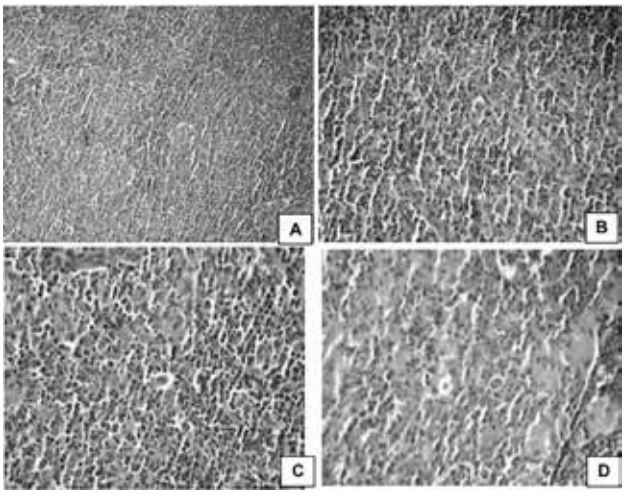


Figura 13. Apariencia microscópica; caso de linfoma de Hodgkin celularidad mixta.
Linfoma de Hodgkin celularidad mixta. A. Patrón difuso o vagamente nodular (H- E. 100 X). **B.** *Background* inflamatorio denso sin esclerosis (H-E. 200 X). **C.** Células de Reed Stemberg con halo claro, dispersas (H-E. 400 X). **D.** Célula mononuclear (de Hodgkin) con abundante citoplasma, núcleo ovoide con nucléolo evidente (H-E. 400 X).

lo que respecta al género, 13 resultaron de sexo femenino y 8 del sexo masculino. El rango de edad de los pacientes osciló entre los 4 y 64 años, con una edad promedio de 29 años. La localización en el mediastino anterior se observó en 8 casos, ninguno en el mediastino medio y 1 en el mediastino posterior. En los 8 casos restantes este dato fue omitido en la boleta de referencia.

Microscópicamente el tipo de linfoma de Hodgkin más frecuente fue el linfoma de Hodgkin clásico nodular esclerosante cuya histopatología se caracteriza por la presencia de amplias bandas de colágeno separando el tejido linfoide en nódulos bien definidos, citológicamente caracterizado por acúmulos de células de tipo histiocitario con características de células de Reed Stemberg de la variedad lagunar, célula característica de la esclerosis nodular, con núcleo plegado, multilobulado con retracción del citoplasma, rodeada de un espacio claro, mezclado en algunos sitios con linfocitos pequeños, eosinófilos y escasas células plasmáticas.

LINFOMAS NO HODGKIN

El total de casos de linfoma no Hodgkin fue de 20 tumores en total (11 casos reportados como linfoma difuso de células grandes inmunofenotipo B (Figura 14), seguido de 5 casos diagnosticados como linfoma linfoblástico inmunofenotipo T, 2 casos de leucemia linfoblástica aguda/ linfoma linfoblástico inmunofenotipo "B", 1 caso de leucemia linfoblástica aguda / linfoma linfoblástico inmunofenotipo "T" y 1 caso diagnosticado de forma general como linfoma no Hodgkin, debido a que los estudios de inmunohistoquímica no fueron concluyentes en vista de que el material disponible era muy escaso. Del total de casos evaluados (20) con linfomas no Hodgkin, 11 correspondieron al sexo femenino y 9 al sexo masculino, la edad promedio fue de 35,95 años con un rango de edad comprendido entre 2 a 60 años. Ocho de los tumores estaban localizados en el mediastino anterior y el resto (18 casos) sin especificar la localización en la boleta de consulta.

El linfoma difuso de células grandes, fue el linfoma no Hodgkin más frecuente observado en este grupo de tumores. Microscópicamente se caracteriza por una proliferación difusa de células linfoides grandes con una arquitectura parcial o totalmente borrada, las células tumorales alcanzan el tamaño de 5 linfocitos normales.

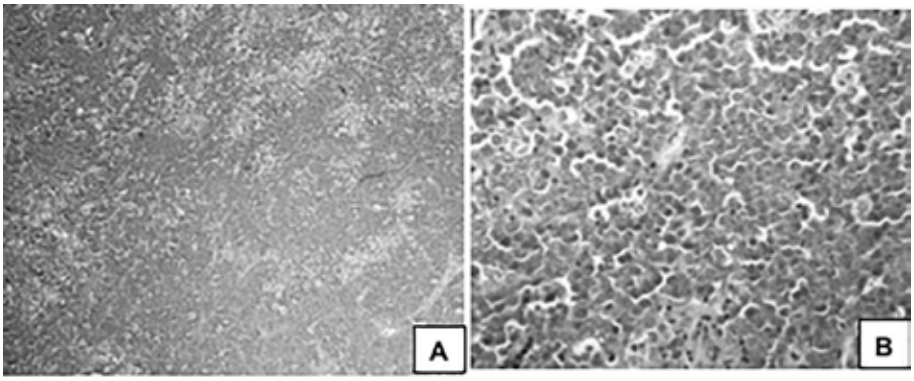


Figura 14. Apariencia microscópica; caso de difuso de células grandes B.
Linfoma difuso de células grandes B. A. Proliferación difusa de células linfoides (H- E. 100 X). **B.** Células linfoides grandes, con núcleos del tamaño de al menos 5 veces el de un linfocito (H-E. 400 X).

TUMORES GERMINALES

Se revisaron 11 casos en total, observándose heterogeneidad en los diversos tumores encontrados de la siguiente manera: 3 teratocarcinoma, 2 seminomas metastásicos, 1 teratoma trifásico: teratoma solido inmaduro de alto grado (Figura 15), 1 germinoma, 1 teratoma quístico maduro, 1 tumor germinal mixto con componente seminomatoso y de coriocarcinoma, 1 tumor mixto germinal con componentes de teratoma maduro y carcinoma embrionario, y 1 disgerminoma. En cuanto al género, la totalidad de los casos (11) eran del sexo masculino. El dato de la edad estuvo disponible en 10 de los 11 casos, con un rango entre los 15 y 38 años, y una edad promedio de 21,63 años. La mayoría de los casos estaban localizados en el mediastino anterior y los 4 casos restantes sin especificar la ubicación.

El tumor más frecuente en este grupo fue el teratocarcinoma, microscópicamente en su composición estructural presenta elementos de teratoma y carcinoma embrionario. El componente de teratoma muestra áreas quísticas cuyas paredes están compuestas de epitelio escamoso estratificado con glándulas sebáceas subyacentes, tallos de pelos y otras estructuras de los anejos cutáneos, además de áreas de cartílago hialino. Por su parte, el componente de carcinoma embrionario cuya celularidad es característica, con elementos de aspecto epitelioide, citoplasma abundante basófilo y núcleo vesiculoso de cromatina pulverulenta con atipia marcada, mostrando superposición nuclear, áreas de necrosis tumoral y mitosis frecuentes.

Uno de los tumores mostró tejido mesenquimático inmaduro, cartílago inmaduro (50 %) carcinoma embrionario (20 %) tumor de seno endodérmico (30 %) y presencia de neuro-epitelio.

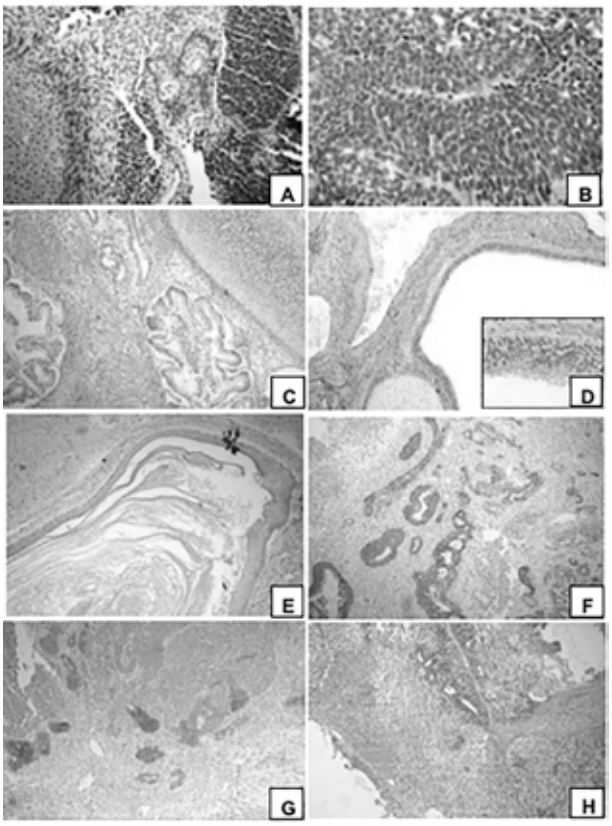


Figura 15. Apariencia microscópica; caso de teratoma sólido inmaduro de alto grado. A. **Teratoma sólido inmaduro de alto grado. A.** Mesénquima primitivo mezclado con cartílago inmaduro adyacente a área sólida conformada por células redondas hipercromáticas. (H-E 100X). **B**. Neuroepitelio primitivo formando rosetas (H-E 400X). **C.** Áreas de teratoma maduro de aspecto quístico y cartílago hialino (H-E 100X-400X). **D.** El revestimiento de estos quistes es de tipo respiratorio (H-E 100X-400X). **E.** Áreas de teratoma maduro de aspecto quístico revestidos por epitelio escamoso con presencia de queratina laminar en la luz (H-E 100X). **F.** Inmunoreactividad intensa de las células epiteliales para CKAE1/AE3 (IHQ 100X). **G.** Inmunorreactividad intensa del neuroepitelio para alfa-fetoproteína (PLAP) (IHQ 400X). **H.** Inmunorreactividad aislada de las células tumorales para PLAP (IHQ 100X).

TUMORES MESENQUIMÁTICOS

Se evaluados 12 casos correspondientes a tumores mesenquimáticos: 2 tumor maligno de la vaina del nervio periférico (Figura 16), 2 tumor fibroso solitario, 1 neurofibroma (Figura 17), 1 neuroblastoma (Figura 18) ,1 rabdomiosarcoma embrionario, 1 lipoma (Figura 19), 1 liposarcoma pleomórfico, 1 paraganglioma con atipias (Figura 20) y 1 sarcoma sinovial y 1 tumor cartilaginoso con cambios mixoides sugestivo de condrosarcoma de bajo grado. La distribución del género en este grupo de casos fue similar para ambos sexos, 6 del sexo femenino y 6 del sexo masculino, con edades comprendidas entre 6 y 71 años, y una edad promedio de 38,41 años. La localización más frecuente fue en el mediastino posterior con 5 casos (uno de ellos situado tanto en mediastino posterior como mediastino medio), seguido del mediastino anterior con 4 casos y en los 3 casos restantes este dato no fue referido.

Los tumores mesenquimáticos más frecuentes fueron el tumor maligno de la vaina del nervio periférico y el tumor fibroso solitario. Histológicamente el tumor maligno de la vaina del nervio periférico mostró neoplasia maligna mesenquimal, compuesta por células fusiformes con núcleos aumentados de tamaño irregulares, con cromatina vesiculosa, nucléolos prominentes y ocasionales figuras mitóticas atípicas (7 en 10 campos de alto aumento), rodeadas por citoplasma eosinófilo tenue; estas células se disponían en forma fasicular formando empalizadas sobre un estroma colagenizado, en el que se reconocían además, espacios pseudovasculares. Por su parte el tumor fibroso solitario se caracteriza por ser una neoplasia fusocelular, que alterna áreas de mayor densidad celular y áreas de escasa densidad celular con abundantes vasos sanguíneos.

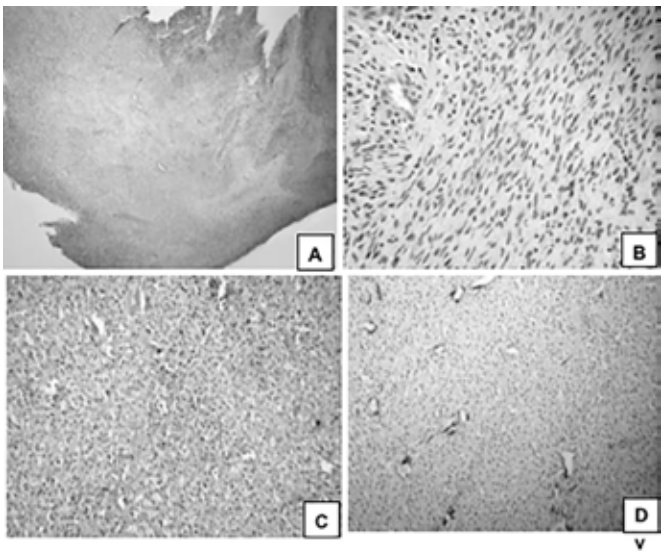


Figura 16. Apariencia microscópica; caso de tumor maligno de la vaina del nervio periférico.
Tumor maligno de la vaina del nervio periférico. A. Infiltración difusa del nervio por neoplasia con marcada hipercelularidad (H-E. 100 X). **B.** Células con núcleos en forma de huso con extremos cónicos, pleomorfismo nuclear y la actividad mitótica (H-E. 400 X). **C.** Inmunomarcaje citoplasmático y nuclear débil en las células tumorales (IHQ 200 X). **D.** Inmunomarcaje normal con Actina músculo liso (AML) en las paredes de los vasos sanguíneos. (IHQ 100 X).

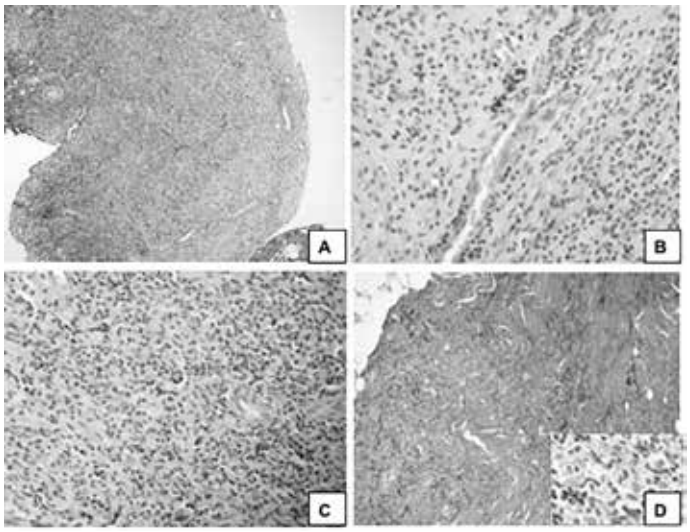


Figura 17. Apariencia microscópica, neurofibroma.
Neurofibroma. A. Tumor no encapsulado con patrón del infiltración difusa. (H- E. 100 X). **B.** Células con núcleos fusiformes y serpenteantes. (H-E. 100 X). Presencia de ocasionales mastocitos. (H-E. 400 X). **C.** La lesión es sólida e hipercelular con moderados vasos sanguíneos. En áreas de la lesión las células son menos alargadas y monomórficas (H & E. 400 X). **D.** Con la coloración de tricrómico de Gomori se pone en manifiesto la abundante matriz colágena en la que están inmersas las células (TMG 100X-400X).

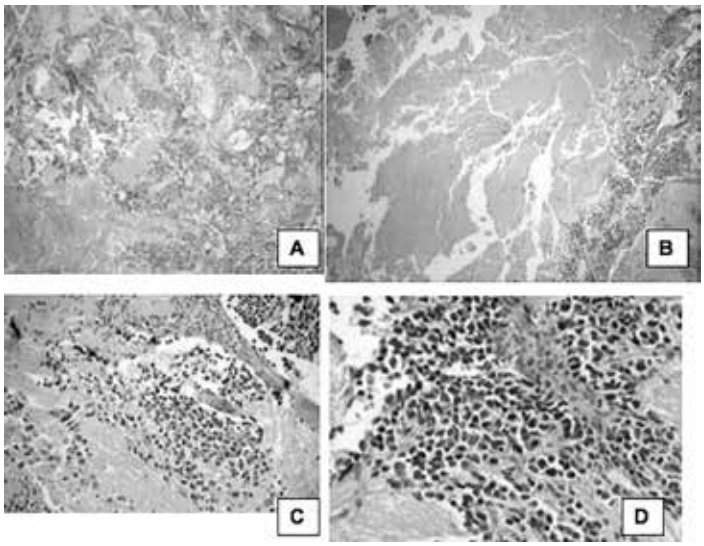


Figura 18. Apariencia microscópica; caso de neuroblastoma con extensas áreas de necrosis. **Neuroblastoma con extensas áreas de necrosis. A.** Infiltración difusa por células pequeñas redondas azules. (H-E. 100 X). **B.** Extensas áreas de necrosis. (H-E. 100 X). **C.** Fondo fibrilar. (H-E. 400 X). **D.** Células pequeñas a medianas, con la cromatina en sal y pimienta, forma alargada y pequeña cantidad indiscernible de citoplasma (H-E. 400 X).

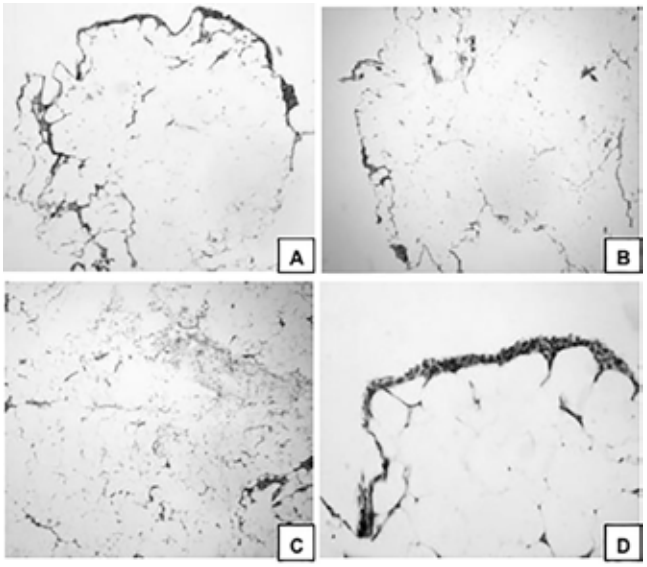


Figura 19. Apariencia microscópica; caso de lipoma.
Lipoma. A. Lesión benigna mesenquimática de estirpe adiposa. (H-E. 100 X). **B.** Condensación conjuntiva periférica a modo de pseudo-cápsula. (H-E. 100 X). **C.** Arreglo en patrón lobulado, con septos conjuntivo-vasculares delicados. (H-E. 100 X). **D.** Células grasas adultas, de citoplasma ópticamente vacío y núcleos confinados a la periferia, células mesoteliales reactivas en la superficie. (H-E. 400 X).

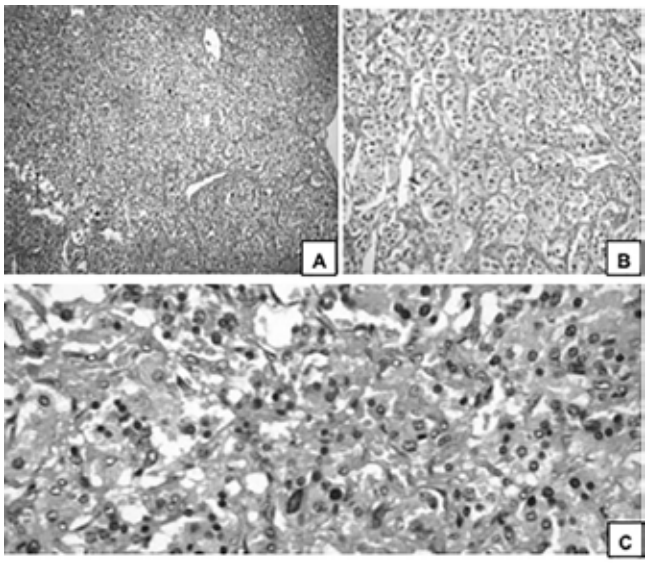


Figura 20. Apariencia microscópica; caso de paraganglioma con atipias.
Paraganglioma con atipias. A. Células tumorales dispuestas en patrón trabecular y en nidos, dentro de una red vascular prominente. (H-E. 100 X). **B**. Patrón característico de crecimiento organoide, (llamado patrón Zellballen), en el que las células tumorales individuales son poligonales y están dispuestas en diversos nidos celulares. (H-E. 200 X). **C.** Células con atipias marcadas. (H-E. 400 X).

TUMORES NO CLASIFICABLES

Por último, aquellos tumores cuyo diagnóstico no fue concluyente incluso realizando el estudio inmunohistoquímico (13 casos), ocupan esta categoría, los más frecuentes fueron tumores malignos de células redondas con 7 casos, seguido de 3 casos diagnosticados como tumor maligno poco diferenciado, en 2 casos el material era inadecuado para diagnóstico y 1 caso en el cual no se observaron atipias. El género predominante fuel el sexo masculino con un total de 10 casos y los 3 casos restantes correspondieron al sexo femenino, con un rango de edad comprendido entre 7 y 64 años. La mayoría de los tumores estaban localizados en el mediastino anterior, 1 se encontraba en el mediastino posterior y casos no tenían este dato reportado.

Microscópicamente son tumores de células redondas que no mostraron una clara diferenciación, a cuatro de ellos se les realizó el estudio de inmunohistoquímica sin obtener un diagnóstico concluyente debido a diversos factores como muestra insuficiente, extensa necrosis o artificios de fijación.

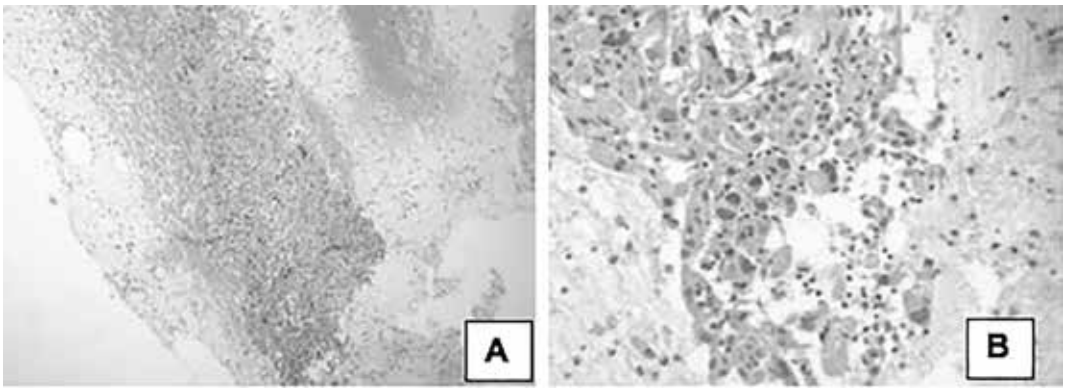


Figura 21. Apariencia microscópica; caso de tumor maligno poco diferenciado con áreas de necrosis. **Tumor maligno poco diferenciado con áreas de necrosis. A**. Infiltración difusa por células tumorales con áreas de necrosis. (H-E. 100 X). **B** Las células exhiben abundante citoplasma, multi-nucleación, anisonucleosis y se acompaña de infiltrado inflamatorio mixto. (H-E. 400 X).

ESTUDIO DE INMUNOHISTOQUÍMICA

Mediante la técnica del polímero dextrano conjugado al anticuerpo secundario y marcado con peroxidasa, utilizando controles positivos adecuados y métodos de recuperación antigénica, se investigaron distintos anticuerpos en 65 de los 137 casos para investigar y/o confirmar la histogénesis de cada tumor. Cabe destacar que no existe ningún estudio inmunohistoquímico que sea 100 % específico, por lo que se requiere realizar varias inmuno-reacciones y el resultado debe ser interpretado por el patólogo con mucha precaución, tomando en cuenta el cuadro clínico y el estudio morfológico para establecer un acertado diagnóstico.

Se realizó el estudio inmunohistoquímico a 1 de 24 lesiones epiteliales benignas. Se trataba de un tumor constituido por dos tipos de células, unas con citoplasma claro y otras con citoplasma finamente granular dispuestas formando nidos,

separados por finos septos de tejido fibroconectivo vascularizado (patrón organoide) y túbulos con un material eosínofílico denso en la luz. No se observaron mitosis y presentaba extensas áreas de necrosis. En este caso la CKAE1/AE3 mostró fuerte positividad en las células neoplásicas al igual que la cromogranina y la enolasa neuronal específica, confirmando así el diagnóstico de adenoma paratiroideo. Se realizaron otros marcadores como sinaptofisina, tiroglobulina, parathormona los cuales fueron negativos.

De los 40 tumores epiteliales malignos, se estudió el inmunofenotipo de 21 casos. Los timomas en general resultaron positivos a la CKAE1/AE3, adicionalmente, los timomas mixtos mostraron un inmunomarcaje positivo a anticuerpos tales como CD5, CD99, CD3 y CD45RO que pone en evidencia el componente de linfocitos T maduros e inmaduros. Por otra parte, los carcinomas neuroendocrinos mostraron inmunomarcaje al menos a uno de los siguientes anticuerpos: cromogranina, enolasa neuronal específica y sinaptofisina, además de la CKAE1/AE3, CK7 y CEA. Los carcinomas epidermoide resultaron fuertemente positivos a la CK34BE12, los adenocarcinomas mostraban positividad de igual forma a la CKAE1/AE3, CK7 y por último, los carcinomas poco diferenciados fueron positivos a anticuerpos como CK34BE12, CK7 y en uno de ellos a la enolasa neuronal específica.

En el grupo de los linfomas, se realizó el estudio de inmunohistoquímica a 29 casos en total, 13/17 linfomas de Hodgkin y 16/20 linfomas no Hodgkin. Para los linfomas de Hodgkin el inmunomarcaje más frecuente era CD15 y CD30 positivo, CD20 y CD45RO negativo o normal. Por su parte, los linfomas no Hodgkin mostraban positividad a algunos anticuerpos como el CD20, CD79A, Ki67, y particularmente los linfomas difusos de células grandes B exhibieron adicionalmente positividad al CD45 (ALC: antígeno leucocitario común) y CD45RO. La leucemia linfocítica/linfoma linfoblástico mostraron inmunomarcaje positivo al CD3, CD79a y CD34.

En cuanto a los tumores germinales, se evaluaron 5 de 11 tumores distintos con inmunohistoquímica. Las células tumorales en un caso de germinoma mostraron positividad intensa citoplasmática para fosfatasa alcalina placentaria (PLAP), también se observó focalmente CKAE1/AE3 positividad moderada citoplasmática, gonadotropina coriónica humana (HCG) positividad citoplasmática difusa de moderada intensidad y enolasa neuronal específica con positividad difusa débil en las células neoplásicas. Otro de los tumores evaluados fue un teratoma trifásico (teratoma sólido inmaduro de alto grado) en el cual se observó inmunomarcaje positivo para CKAE1/AE3 en células epiteliales, también positividad en el neuro-epitelio a la proteína ácido glial fibrilar y positividad aislada en células epiteliales para alfafetoproteína. Otros marcadores como: PLAP, CD30 y HCG fueron negativos. Un caso de seminoma metastásico mostró positividad para PLAP, siendo negativos otros marcadores como alfafetoproteína, lactógeno placentario, cromogranina, HCG y CD45 (ALC) los cuales fueron negativos. También fue estudiado un tumor germinal mixto con componente seminomatoso y componente de coriocarcinoma, en este caso se realizó HCG mostrando un inmunomarcaje positivo en el 60 % de las células tumorales, PLAP que mostró un inmunomarcaje positivo en el 40 % de las células tumorales y adicionalmente ALC y alfafetoproteína que resultaron negativos. Por último, tenemos un caso de disgerminoma al cual se le realizó CK AE1/AE3 resultando focalmente positivo y CD117 también positivo. Otros de los marcadores realizados fueron CD20, CD3, CD30 y HCG con resultados negativos y PLAP no evaluable.

El inmunofenotipo en los tumores

mesenquimáticos se evaluó en 6 de 12 tumores en total. Dos de ellos diagnosticados como tumor maligno de la vaina del nervio periférico con inmunomarcaje positivo para S-100 y PGP 3,5. Por supuesto anticuerpos para CKAE1/AE3, CD20, CD79a, EMA y CD3 fueron negativos. También se evaluaron dos casos diagnosticados como tumor fibroso solitario en los cuales los principales marcadores inmunohistoquímicos realizados fueron CD34, CD79a, CD99 y vimentina positivo, además se realizó S-100 y CKAE1/AE3 resultando negativo. También se investigó el inmunofenotipo de un caso diagnosticado como liposarcoma pleomórfico en el cual los anticuerpos evaluados fueron: CD79a, S-100 Y PGP 3,5 positivo, siendo negativos la actina músculo liso (AML) y CKAE1/AE3. Por último, se realizó el estudio inmunohistoquímico a un caso diagnosticado como sarcoma sinovial, siendo CKAE1/AE3, además se realizaron otros marcadores tales como CD20, CD34, S-100, cromogranina, enolasa neuronal específica, sinaptofisina, PGP 3,5, negativos y CD45RO con marcaje normal.

Los tumores que no pudieron ser clasificados en alguno de los grupos de tumores previamente descritos se les realizaron los siguientes marcadores CKAE1/AE3, CK7, CK20, CK34BE12,CD5,CD30,CD34,ALC,CD45RO, CD68, vimentina, AML, cromogranina, sinaptofisina, PGP 3,5, TTF1, obteniendo resultados negativos. Sólo se observó positividad (en distintos casos) al CD20 y S-100, por lo cual no se llegó a una conclusión diagnóstica.

En la relación de los tumores de mediastino con la edad, el género y la localización se observó que las lesiones epiteliales benignas son más frecuentes en la cuarta década de la vida, predominando en el sexo femenino y se localizan con más frecuencia en el mediastino anterior. Por su parte, los tumores epiteliales malignos fueron más frecuentes en la sexta década de la vida, en pacientes masculinos e igualmente se localizan en el mediastino anterior. Los linfomas de Hodgkin fueron más frecuentes en la primera y segunda década por igual, el sexo más frecuente fue el femenino y se localizan también en el mediastino anterior. Los linfomas no Hodgkin también fueron más frecuentes en la segunda década de la vida, el sexo igualmente fue el femenino y se localizan en el mediastino anterior. Los tumores germinales se observaron con más frecuencia en la segunda década, en pacientes masculinos y la localización más frecuente en el mediastino posterior. Los tumores mesenquimales fueron más frecuentes en la tercera década de la vida, en ambos sexos por igual y la localización más frecuente fue al igual que la mayoría en el mediastino anterior. Por último los tumores no clasificables también se observaron con mayor frecuencia en la segunda década de la vida, en el sexo masculino y en el mediastino anterior (Cuadro 2).

DISCUSIÓN

Los tumores de mediastino son relativamente poco comunes y a pesar de esto constituyen entidades de gran importancia debido a que se encuentran adyacentes a estructuras vitales. En Venezuela hay muy pocos estudios actuales acerca de este tema, por lo que resulta interesante conocer la frecuencia con que se presentaron estos casos en un centro de referencia nacional, la naturaleza histológica de cada tumor, algunos datos epidemiológicos como la edad y el sexo de la población en estudio y la localización más frecuente.

Se revisaron biopsias correspondientes al período enero de 2006 y diciembre de 2014, de las secciones de Patología Respiratoria y Hematopatología del Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O´Daly". De un total de 10 374 biopsias evaluadas en dicho período, se seleccionaron 137 casos

Cuadro 2. Relación entre los tumores de mediastino y la edad, el género y la localización

		Edad más frecuente	Género más frecuente	Localización más frecuente
Tumores de mediastino	N			
Epiteliales benignos	24	40-49	F	Anterior
Epiteliales malignos	40	60-69	M	Anterior
Linfomas de Hodgkin	17	10-19/20-29	F	Anterior
Linfomas No Hodgkin	20	20-29	F	Anterior
Germinales	11	20-29	M	Posterior
Mesenquimáticos	12	30-39	F/M	Anterior
No clasificables	13	20-29	M	Anterior

(1,3 %), referidos clínicamente como tumor de mediastino.

La edad media de los pacientes fue de 38 ± 19 años y el rango de edad osciló entre los 2 y los 80 años, coincidiendo con el grupo etario del estudio de Asgary y col.[6] quienes evaluaron 109 pacientes en el período comprendido entre marzo de 2006 y marzo de 2012, en el cual reportaron una edad media de 35,84 ± 1,71años (rango de 7 a 79 años), estos resultados son similares con lo reportado por Rodríguez y col. [7] quienes en su revisión la edad promedio fue de 41 años, siendo el rango etario de 19 a 82 años. Por su parte, Thomas y col. [8] estudiaron una población de 38 pacientes con masas mediastínicas en un período de 5 años en la cual el 76,3 % de los pacientes estaban en la 3ª y 4ª décadas de la vida y la edad promedio fue de 33,7 ± 10 años [6-8].

En nuestra serie, 58,4 % de los pacientes eran de sexo masculino y 41,6 % correspondieron al sexo femenino, de forma similar, Asgary y col. [3,6] reportaron en su trabajo que el sexo masculino fue el predominante con un 56,4 % (57 pacientes) seguido del sexo femenino con un 43,6 % (44 pacientes), lo que se asemeja a lo reportado en la literatura, según Rodríguez y col. [7] quienes reportan una serie de 27 pacientes con tumores mediastinales y observan el mismo hallazgo, el sexo masculino con un 70 % (19 pacientes) fue el género más frecuente aunque con datos superiores y el 30 % restante del sexo femenino (8 casos) [6,7].

En cuanto a la localización, en este estudio el 40,1 % (55 casos) estaban ubicados en el mediastino anterior, 6 casos (4,4 %) en el mediastino medio, 7 casos (5,1 %) en el mediastino posterior, desafortunadamente los 69 casos restantes (50,4 %) venían sin especificar localización, similar a el reciente trabajo de Asgari y col. [6] en el cual el 78,2 % (79 casos) de los tumores mediastinales se encontraban en el mediastino anterior y la ubicación más baja

se encontraban en el mediastino medio con un 5 % resultando estadísticamente significativo en ambos estudios con valores de (P<0,001) y (P = 0,002). Además, se asemeja al estudio de Hesami [9], en el cual la localización más común de tumores del mediastino en orden de frecuencia decreciente fue el mediastino anterior (66,9 %), mediastino medio (21,4 %) y el mediastino posterior. Con respecto al análisis de Rodríguez y col. [7] la ubicación topográfica más frecuente de los tumores de mediastino corresponde en un 63 % (17 casos) al mediastino anterior, distribuyéndose equitativamente los demás tumores en el mediastino medio y posterior con 18,5 % cada uno. En el estudio realizado por Thomas y col. [8], observaron de igual manera que la localización más frecuente eran los tumores del mediastino anterosuperior en 29 pacientes (76,3 %), mientras que el 18,4 % y el 2,6 % se encontraban en el mediastino posterior y mediastino medio respectivamente [6,7-9].

Con respecto al tipo de tumor más frecuente en este estudio fue el linfoma no Hodgkin difuso de células grandes inmunofenotipo B, con un 7,2 %, a la par del linfoma de Hodgkin variedad nodular esclerosante con igual frecuencia (7,2 %), Asgary y col. [6] reportan que en su estudio el tumor mediastinal más frecuente fue el linfoma no Hodgkin (30,7 %), seguido de timomas (13,8 %) y el linfoma de Hodgkin (12,9 %), difiriendo un poco con el estudio de Hesami y col. [9], quienes describen en su estudio que los tumores más comunes del mediastino fueron: timoma (25,8 %) linfoma (15,7 %), tuberculosis (15,7 %), quiste mesenquimático, carcinoma de células escamosas de pulmón (9 %), tumor neurogénico (7,6 %), tumores de células germinales (5,6 %) y otros tumores (11,2 %). Rodríguez y col. [7] en contraste, informan que el tipo histológico más frecuente fueron el tumor de células germinales y los linfomas (tomados en conjunto) con un 22 %, seguidos en tercer lugar los timomas. Sin embargo, Thomas y col. [8] en su revisión encontraron que las masas tiroideas aportaron el 44,7 % de los tumores, mientras que los linfomas y los tumores neurogénicos fueron 26,3 % y 18,4 % [6-9].

ESTUDIO DE INMUNOHISTOQUÍMICA

Las citoqueratinas de bajo peso molecular, incluyendo CK8, CK18 y CK19, reconocidos por los anticuerpos CAM 5.2 o 35BH11, y un cóctel de queratinas (pankeratinas), reconocida por el anticuerpo AE1/AE3, son marcadores de cribado útiles para el reconocimiento de la diferenciación epitelial. Debido a que los carcinomas pobremente diferenciados son conocidos por ser heterogéneos en su expresión de antígenos reconocidos por los marcadores epiteliales, cuando se obtiene un resultado negativo con un solo anticuerpo y el diagnóstico de carcinoma todavía se sospecha, es prudente utilizar anticuerpos adicionales en un panel de respaldo. En un estudio de 98 carcinomas pobremente diferenciados se probó la efectividad de CAM 5.2 y antígeno de membrana epitelial (EMA) cada una detecto la diferenciación epitelial del 71 % de los casos, mientras que combinadas CAM 5.2 y EMA demostró la naturaleza epitelial del 99 % [10].

Weissferdt y col. [11] realizaron un estudio inmunohistoquímico en el diagnóstico de las neoplasias del timo, comprobando la fiel naturaleza epitelial de estas lesiones, las células neoplásicas de timoma muestran la tinción positiva para una gama de queratinas, por ejemplo pancitokeratina (AE1 / AE3), citoqueratina de bajo peso molecular (CAM5.2), citoqueratinas de alto peso molecular (34BE12), y CK5 / 6, tal y como lo observamos en nuestra investigación. En los últimos años una serie de nuevos marcadores han sido exitosamente aplicados a los timomas incluyendo Pax8, p63, Foxn1, y CD205. Pax8 y p63 mostrando reactividad nuclear difusa y fuerte en hasta el 100 % de los casos, mientras que la tinción positiva para Foxn1 y CD205 se

encontró en el 89 % de los timomas de células fusiformes (OMS tipo A) y hasta el 100 % de los timomas OMS de tipo AB y B1. Al contrario del carcinoma tímico, la expresión de c-kit y CD5 sólo se observa en una minoría de los timomas. El componente linfocitario de los timomas muestra un fenotipo de células T inmaduras y estos timocitos pueden ser demostrados con antígeno común de linfocitos, CD3, CD1a, desoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT) y CD99. Sin embargo, hay que señalar que un pequeño número de linfocitos B CD20-positivo se puede encontrar en los timomas, ya sea como células individuales o dispersas u organizadas en centros germinales [11].

Mediante inmunohistoquímica, los tumores carcinoides presentan un patrón de tinción positiva para citoqueratina AE/AE3 y CAM 5.2 y para marcadores neuroendocrinos tales como CD56 (NCAM), sinaptofisina, cromogranina y enolasa neuronal específica (NSE), similar a los resultados observados en nuestro estudio. El NCAM puede ser negativo en los tumores carcinoides típicos y asume intensidad de la tinción típicamente en tumores de mayor grado. El factor de transcripción tiroideo 1 (TTF1) es típicamente negativo [12].

El diagnóstico del linfoma de Hodgkin clásico se basa en la identificación morfológica de la célula de R-S (o sus variantes), el entorno inflamatorio celular, y en el inmunofenotipo de estas células. Por inmunohistoquímica la definición diagnóstica del linfoma de Hodgkin clásico es que las células de R-S sean positivas al CD30, al CD15 y negativas para el CD45 y el EMA, y en ocasiones positivas a marcadores B. Los linfocitos que rodean a estas células son linfocitos T (la mayoría son CD4). Lo más característico en el diagnóstico inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin clásico es la expresión del CD30 y CD15. Estos dos anticuerpos no son específicos de la célula de R-S; sin embargo, su expresión es positiva en un alto porcentaje de casos (98 % el CD30 y 84 % el CD15). Von Wasie-lewski, y col. [12] informaron que el inmunofenotipo puede tener correlación pronóstica pues los pacientes con CD15 negativo tienen un curso clínico malo, comparado con los casos con expresión de CD15. Shamsuddin y col. [13] informaron que el total de casos de linfoma de Hodgkin en su estudio eran inmunorreactivos al CD30. En nuestro estudio 11 de 13 casos en total fueron inmunorreactivas al CD30 y 9 casos fueron inmunorreactivos al CD15. En nuestro estudio 9 de 12 casos de linfoma de Hodgkin fueron positivos para CD15 y 11 de 12 casos fueron también fueron positivos para CD30 [13].

Por otra parte, en lo que respecta al estudio inmunohistoquímico de los linfomas no Hodgkin, Bustamante y col. [11] reportaron que los dos subtipos histológicos de linfoma no Hodgkin primarios del mediastino más frecuentes son el linfoma B difuso de células grandes y el linfoma T linfoblástico. En el primer caso, las células neoplásicas expresan marcadores de inmunohistoquímica específicos para el linaje de células B, tales como CD19, CD20, CD22 y CD79a, también se ha detectado hasta en un 69 %-80 % reactividad para CD30, 20 %-25 % para CD10 y 45 % a 100 % para BCL6, con reactividad variable en los diferentes estudios para CD15 y MUM1. Afirman que los marcadores CD15 y CD21

También, Layla y col. [14] utilizaron un panel disponible comercialmente de anticuerpos en un estudio de 50 casos de LLA y concluyeron que la mayoría de marcadores sensibles y específicos de linaje eran MPO, TDT, CD10, CD79a (por linaje B) y CD3 (para ALL T).

Gao y col. [15] describen los hallazgos inmunohistoquímicos en su informe acerca de 48 casos de tumores de células germinales malignos extra-gonadales. En su estudio, el inmunomarcaje de PLAP (citoplasmático y de membrana) se detectó en 25 de 31 (80,6 %)

germinomas / seminomas, y 3 de 3 (100 %) en el componente de germinoma / seminoma en tumores de células germinales mixtos malignos. El CD117 fue detectado en 29 de 31 (93,5 %) germinomas / seminomas, y 3 de 3 (100 %) en el componente de germinomas / seminomas en tumores de células germinales malignos mixtos. Además, el OCT3 / 4 se expresó en todos germinomas / seminomas (31/31), carcinoma embrionario (1/1), en los componentes de germinoma / seminoma (4/4) y carcinoma embrionario (1/1) de los tumores de células germinales mixtos, mientras que el tumor del saco vitelino, teratoma y coriocarcinoma fueron consistentemente negativos. Además, 4 pacientes con tumor del saco vitelino y un paciente con coriocarcinoma tenía una expresión positiva de PLAP, CD117 y OCT3 / 4.

La ß-HCG, CK AE1/AE3 y EMA se observaron en coriocarcinoma (1/1), y la alfafetoproteína, CK AE1/AE3, EMA y PLAP (focal) fueron vistos en tumor del saco vitelino (4/4). El inmunomarcaje de CD3, CK AE1/AE 3 y EMA fue positivo en carcinoma embrionario y en el componente de carcinoma embrionario de tumores de células germinales mixtos.

En nuestro estudio, se observó 3 casos de germinoma/seminoma con inmunomarcaje positivo para PLAP, positividad focal para CKAE1/AE3 en todos los casos, también positividad para vimentina, enolasa neuronal específica (inmunomarcaje débil y difuso) y positividad para HCG (difusa citoplasmática), demostrando así la utilidad que tiene el PLAP principalmente en el diagnóstico de este tipo de tumores, el resto de los anticuerpos utilizados (lactógeno placentario, alfafetoproteína, cromogranina, antígeno leucocitario común y HCG) fueron negativos.

En el caso de teratoma trifásico (teratoma sólido inmaduro de alto grado) se observó positividad en el inmunomarcaje para CKAE1/ AE3, PAGF y alfafetoproteína. La HCG, PLAP y CD30 fueron negativos, similar a lo reportado en la literatura.

El único tumor germinal mixto con componente seminomatoso y de coriocarcinoma en este estudio fue positivo para PLAP en el 40 % de las células tumorales y positivas para HCG en el 60 % de las células tumorales. El ALC y alfafetoproteína resultaron negativos, similares a los resultados reportados por Gao y col. [15].

Respecto a los marcadores inmunohistoquímicos de los tumores mesenquimáticos**,** Ortega y col. [16] utilizaron anticuerpos tales como MDM2 y S-100 en ocho casos de liposarcoma. El MDM2 mostró positividad nuclear dispersa en 5 / 5 casos de liposarcoma bien diferenciado y fue negativa en los tres casos de liposarcoma mixoide. Los tres casos de liposarcomas de bajo grado mostraron positividad nuclear dispersa para MDM2 y tinción negativa para la proteína S-100. Sólo uno de los casos de liposarcoma bien diferenciado mostró positividad focal de las células tumorales para la proteína S-100. Los tres casos de liposarcoma mixoide mostraron dispersos positividad para la proteína S-100 en las células tumorales. Ambos casos de lipoleiomiosarcoma mostraron una fuerte positividad del componente de músculo liso con actina músculo liso (AML) y desmina [16]. En nuestro estudio tuvimos un solo caso de liposarcoma pleomórfico el cual tuvo un inmunomarcaje positivo para PGP 9,5 y S100. Otros marcadores como CKAE1/AE3, AML y CD34 fueron negativos.

Suster y col. [17] informaron acerca de su estudio de 4 rabdomiosarcoma en el mediastino anterior, que los estudios inmunohistoquímicos mostraron una tinción positiva de las células tumorales con anticuerpos como la actina, desmina, vimentina y con positividad focal para la mioglobina en tres casos, además de tinción positiva focal con la proteína S-100 en un caso. El resto de anticuerpos como queratinas de bajo y alto peso molecular,

antígeno carcinoembrionario, alfafetoproteína, gonadotropina coriónica humana, la fosfatasa alcalina placentaria, antígeno leucocitario común, y enolasa neuronal específica fueron negativos [17].

En los casos estudiados en la presente revisión, se realizó el estudio inmunohistoquímico a dos casos diagnosticados como tumor fibroso solitario, observándose franca positividad a los marcadores CD34 y vimentina, Bcl2 focal en uno de los casos, AML negativa en ambos casos, similar a lo reportado por Gutiérrez y col. [18] quienes reportaron en su estudio 16 casos de tumor fibroso solitario observando vimentina positiva en todos los casos, el CD34 fue positivo en 15/16 casos y en uno focal en el citoplasma y la membrana celular; la proteína S100 fue positiva en nueve casos y focal en solo dos; el Bcl-2 resultó positivo en el citoplasma en 11 casos, la antiactina músculo liso fue negativa en todos los casos, destacando que el tumor fibroso solitario no tiene ningún marcador específico, por lo que el diagnóstico se basa en cortes de rutina, identificando los múltiples patrones histológicos donde todas las células son positivas a vimentina y CD34+, que también marcan otras lesiones benignas y malignas como dermatofibroma, dermatofibrosarcoma y hemangiopericitoma. El Bcl-2, gen anti-apoptótico que marca muchas lesiones, y el CD99 resultan positivos en 80 % de estos casos cuando se utilizan juntos, y son de gran ayuda aunados a la negatividad o positividad focal de proteína S100 como marcador neurogénico y a la antiactina músculo-específica (AAME), que permite descartar lesiones de origen neurogénico y muscular. En el tumor fibroso solitario siempre son negativas las tinciones para citoqueratinas de alto y bajo peso molecular [18].

Singh y col. informaron acerca de un caso de tumor maligno de la vaina del nervio periférico, en el estudio de inmunohistoquímica las células tumorales mostraron positividad a vimentina, CD34 y positividad focal para S-100, lo cual coincide con los resultados observados en nuestro estudio en el cual se observó el mismo inmunomarcaje en 2 casos, confirmando así el diagnóstico de tumor maligno de la vaina del nervio periférico [19].

Por último, en lo que respecta al sarcoma sinovial, Henninger y col., reportaron un caso en el cual inmuno-histoquímicamente las células tumorales fueron positivas para CAM 5.2, citoqueratina 7 (CK), bcl-2 y vimentina, y negativo para S100, CD34, CD99, desmina y SMA. Con estos hallazgos (especialmente queratina positiva y el Bcl-2) que era posible excluir a dos entidades que pueden parecerse más estrechamente sarcoma monofásico sinovial en esta ubicación: El tumor fibroso solitario (CD34 positivo) y el tumor de vaina nerviosa periférica (focalmente S-100 positivo). En nuestra serie, se observó el inmunomarcaje para CKAE1/AE3 positiva y CD20 CD34, S100, cromogranina, enolasa neuronal específica negativo y PGP 9,5 negativos [20].

Además, Salah y col., también reportaron un estudio de 40 casos de este tipo de tumores y de igual forma observaron la expresión de marcadores epiteliales en el componente similar al glandular (*glandular like*) y lo más importante en el componente de células fusiformes, lo cual apoya el diagnóstico. También reportan que el antígeno de membrana epitelial (EMA) es el marcador más comúnmente positivo entre todos los marcadores epiteliales. Las pan-citoqueratinas y citoqueratinas 7 y 19 también pueden ser positivos en el componente de tipo epitelial, así como el componente de células fusiformes. Además, la positividad para bcl-2 se puede ver en algunos casos [21].

En conclusión los tumores mediastinales son muy poco frecuentes representando el 1,3 % de los tumores recibidos en un período de 8 años en las secciones de Patología Respiratoria y Hematopatología del Instituto Anatomopatológico “Dr. José A O’Daly”. La

segunda década de la vida fue la más afectada por tumores mediastinales, seguida de la cuarta década. La edad media fue de 38 ± 19 años. Los tumores mediastinales son más frecuentes en el sexo masculino (58,4 % del total de casos observados), se localizan con más frecuencia en el mediastino anterior (40,1 %), seguido del mediastino posterior (5,1 %). Los tumores de mediastino más frecuentes son de estirpe epitelial (46,7 %: benignos 17,5 % y malignos 29,2 %) y los tipos de tumores más frecuentemente observados fueron el linfoma no Hodgkin difuso de células grandes inmunofenotipo B, con un 7,2 %, al igual que el linfoma de Hodgkin variedad nodular esclerosante (7,2 %) y el carcinoma neuroendocrino (7,2 %) del total de 137 casos evaluados. Los marcadores de inmunohistoquímica más utilizados en el diagnóstico de tumores epiteliales son CKAE1/AE3, CK7, CK34BE12 y CEA. Para los linfomas de Hodgkin el inmunomarcaje más frecuente era CD15 y CD30 positivo. Por su parte, los linfomas no Hodgkin mostraron positividad a algunos anticuerpos como el CD20, CD79A, y particularmente los linfomas difusos de células grandes B exhibieron positividad al CD45 (ALC: antígeno leucocitario común) y CD45RO. En el caso de los tumores germinales los anticuerpos más usados fueron la fosfatasa alcalina placentaria (PLAP), la BHCG, alfafetoproteína, el CD117, la CKAE1/AE3 y el antígeno de membrana epitelial (EMA). Por su parte los marcadores más utilizados para el diagnóstico de tumores mesenquimáticos fueron actina de músculo liso (AML), vimentina, y S100.

Nuestra recomendación para la realización de estudios posteriores es invitar e insistir a los médicos tratantes a llenar todos los datos que se solicitan en la boleta de anatomía patológica, porque tanto la ubicación del tumor como los datos demográficos son de gran interés para los patólogos que nos orientan al diagnóstico y es de gran utilidad al momento de realizar trabajos como este.

REFERENCIAS

1. Ríos A, Torres J, Roca MJ, Galindo P, Parrilla P. Tratamiento quirúrgico de los quistes mediastínicos no neoplásicos. Cir Esp. 2002;72(4):216-221. https://doi.org/10.1016/S0009-739X(02)72044-7
2. Lopez JL. Enfermedades del mediastino. Medicine. 2010;10(68):4667-4672.
3. Rodriguez C, Arce C, Amarilla L, Andreo T, Araujo D, Arzamendia L, et al. Características clínicas y patológicas de los tumores de mediastino en un hospital universitario. Cir Parag. 2013;37(2):22-25.
4. Ibarra C, García J, Fernández M. Guía diagnóstico-terapéutica: tumores y masas del mediastino. Rev Inst Nal Enf Resp Mex. 2001;14(3):172-177.
5. Asgary M, Aghajanzadeh M, Hemmati H, Jafari M. Epidemiology of mediastinal tumors during six years (2006-2012) in Rasht City. Emergencias. 2014;2:88-94.
6. Thomas MO, Ogunleye EO. Mediastinal masses: Pathophysiological issues and management challenges in a developing world. Surgical Science. 2011;2(4):212-214.
7. Hesami SMA., Izadi B. Assessment of different types of mediastinal tumors removed by surgery at Taleghani Hospital, Kermanshah, (2002-2005). Journal of Kermanshah University of Medical Sciences (Behbood). 2007;11(34):296-303. [Cited 2020 march11]. Disponible en: URL: https://www.sid.ir/en/journal/viewpaper.aspx?Id=114159
8. Bahrami A, Truong L, Ro J. Undifferentiated tumor: True identity by immunohistochemistry. Arch Pathol Lab Med. 2008;132(3):326-348.
9. Weissferdt A, Moran C. Immunohistochemistry in the diagnosis of thymic epithelial neoplasms. Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2014;22(1):479-487.
10. Brcic L, Heidinger M, Popper H. Neuroendokrine neoplasien des mediastinums. Pathologe. 2016;37(1):434-440. https://doi.org/10.1007/s00292-016-0198-0
11. Bustamante S, Viveros J, Camargo D, Piedrahita A, Polo J, Carrillo J. Linfoma primario del mediastino (tímico): Presentación de un caso. Rev. Colomb. Radiol. 2016; 27(2):4464-4468.
12. Von Wasielewski R, Mengel M, Fisher R, Hansmann L, Hubner K, Franklin J, et al. Classical Hodgkin's disease. Clinical impact of the inmunophenotype.

Am J Pathol. 1997;151(4):1123-1130.

13. Shamsuddin F, Khadilkar U, Debarshi S, Sreedharan S. Mediastinal lymphomas a clinic-pathologic study. Indian J Pathol Oncol. 2015;2(3):131-140.

14. Gwaiz LA, Bassioni W. Immunophenotyping of acute lymphoblastic leukemia using immunohistochemistry in bone marrow biopsy specimens. Histol Histopathol. 2008;23(10):1223-1228.

15. Gao Y, Jiang J, Liu, Q. Extra gonadal malignant germ cell tumors: A clinic-pathological and immunohistochemically analysis of 48 cases at a single Chinese Institution. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(5):5650-5657.

16. Ortega P, Suster D, Falconieri G, Zambrano E, Moran C, Morrison C, et al. Liposarcomas of the posterior mediastinum: Clinic-pathologic study of 18 cases. Mod Pathol. 2015;28(5):721-731.

17. Suster S, Moran C, Koss M. Rhabdomyosarcomas of the anterior mediastinum: Report of four cases unassociated with germ cell, teratomatous, or thymic carcinomatous components. Hum Pathol. 1994;25(4):349-356.

18. Gutiérrez M, Hernández A, Cruz H, González Y, Cicero R. Tumor fibroso solitario. Estudio clínico-patológico de 16 casos. Cir Cir. 2011;79(5):417-423

19. Singh S, Ralli M, Hasija S, Verma R. Intrathoracic malignant peripheral nerve sheath tumor: Histopathological and immunohistochemically features. Iran J Pathol. 2015;10(1):74-78.

20. Henninger B, Freund M, Zelger B, Putzer D, Bonatti H, Müller L, et al. Primary mediastinal synovial sarcoma: A case report and review of the literature. Cases Journal. 2009;2:6948. https://doi.org/10.4076/1757-1626-2-6948

21. Salah S, Salem A. Primary synovial sarcomas of the mediastinum: A systematic review and pooled analysis of the published literature. ISRN Oncol. 2014;412527. http://doi.org/10.1155/2014/412527.

PRINCIPALES EVENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES

1. Molecular analysis for precision oncology. Virtual congress 2021. Del 07 de octubre al 09 de octubre 2021. Mayor información: map@esmo.org

2. ESMO Virtual Preceptorship on Gastric Cancer 2021. Del 22 de octubre al 23 de octubre 2021. Mayor información: https://www.esmo.org/meetings/esmo-virtual-preceptorship-on-gastric-cancer-2021

3. ESSO. 40th Congress of the European Society of Surgical Oncology. Del 08 de noviembre al 10 de noviembre 2021. Mayor información: http://esso40.org/

4. ICCCBC 2021: International Conference on Current Controversies in Breast Cancer. Del 11 de noviembre al 12 de noviembre 2021. Venecia, Italia. Mayor información: https://waset.org/current-controversies-in-breast-cancer-conference-in-november-2021-in-venice

5. The 13th European Multidisciplinary Congress on Urological Cancers (EMUC21). Del 25 de noviembre al 28 de noviembre 2021. Atenas, Grecia. Mayor información: https://www.estro.org/Congresses/Joint-events/EMUC21

6. The 2021 Multidisciplinary Thoracic Cancers Symposium. Del 02 de diciembre al 04 de diciembre 2021. Arizona, EE.UU. Mayor información: https://www.astro.org/Meetings-and-Education/Micro-Sites/2021/Thoracic-Symposium

7. Avances en el tratamiento de los tumores digestivos. Del 16 de diciembre al 17 de diciembre 2021. Madrid, España. Mayor información: https://www.ttdgroup.org/

8. 2021 Gastrointestinal Cancer Symposium. Del 20 de enero al 22 de enero 2022. San Francisco, EE.UU. Mayor información: https://meetings.asco.org/gi/attend

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

ÍNDICE DE AUTORES

ROGELIO PEREZ D'GREGORIO

ATEPROCA

A

Acevedo L. Ver Mijares Briñez A. 215
Aguirre L. Ver Hernández C. 191
Aguirre L. Ver Reyes R. 100
Aguirre-P L. Reyes-R R. 2
Aguirre-P L. Ver Galindo ED. 128
Araujo-Cuauro JC. Liposarcoma mixoide primario de pulmón de bajo grado de malignidad una excepcional neoplasia mesenquimatosa. 161

B

Ball E. Ver Reyes R. 100
Betancourt Á. Ver Cardozo NM. 155
Bolívar G. Ver Reyes R. 100
Bracamonte-J A. Ver Mijares Briñez A. 215
Bracamonte-J A. Ver Mijares Briñez A. 33
Bucaram Leverone R. Ver García Regalado J. 69
Buhl L. Ver Cardozo NM. 155

C

Caleiras E. Ver Reigosa A. 176
Cardozo NM. Evaluación del adenocarcinoma de cuello uterino mediante la clasificación de Silva 2000–2018. 62
Cardozo NM. Tumor filodes bilateral a propósito de un caso. 155
Castillo L. Ver Reigosa A. 176
Castro J. Ver Reigosa A. 176
Clavijo SR. Tratamiento radiante hiperfraccionado en carcinoma de cabeza y cuello: reporte de caso. 232
Colina-C O. Ver Puerta-R SC. 225
Contreras Castillo AC. Cáncer de mama triple negativo, otra enfermedad y nuevo reto. 46
Cordero-G A. Ver Mata-I JF. 87
Coutinho De Sousa MT. Resiliencia. 127

D

Dávila-P J. Ver Reyes R. 100
Dávila-P JE. Ver Galindo ED. 128
Domínguez Y. Ver Reigosa A. 176

E

Eva Zucker E. Ver Puerta-R SC. 225

F

Fernández Á. Ver Reigosa A. 176

G

Galindo ED. Radioterapia en el carcinoma de endometrio. Experiencia de 10 años. 128
García Castillo ME. Ver López Pérez RA. 206
García Machado S. Ver Clavijo SR. 232
García Regalado J. Situación epidemiológica del cáncer cérvicouterino en el Ecuador. 2020. 69
Guevara F. Ver Puerta-R SC. 225
Gutiérrez F L. Ver Clavijo SR. 232

H

Hernández C. Radioterapia en el manejo de los sarcomas de partes blandas del adulto. 191
Hernández C. Reyes-R R. 2
Hernández C. Ver Reyes R. 100
Hernández Jiménez M. Ver López Pérez RA. 206
Hernández M. Ver López R. 79
Hernández N. Reyes-R R. 2
Hidalgo F. Ver Cardozo NM. 62

K

Kasdorf Barcia P. Ver Clavijo SR. 232

L

León-A R. Ver Mata-I JF. 87
López Pérez RA. Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios. Propuesta de manejo. 206
López R. Sarcoma granulocítico de mama posterior a trasplante de médula ósea. Reporte de un caso. 79

M

Machado Rivas AM. Estudio histológico e inmuno-histoquímico de tumores mediastinales. 240
Machado Rivas AM. Ver Sánchez Anaya RE. 11
Manzo Porras A. Tiempo de retos…una nueva gestión en tiempos de crisis. 189
Marenco MG. Ver Clavijo SR. 232
Marín-Sostre M. Ver Reyna-Villasmil E. 170
Marín-Sostre M. Ver Reyna-Villasmil E. 40
Marín-Sostre M. Ver Reyna-Villasmil E. 93
Mata-I JF. Carcinoma de células transicionales del conducto lacrimal: caso clínico y revisión de la literatura. 87
Mijares Briñez A. Hemiagenesia tiroidea: caso clínico y revisión de la literatura. 33

Mijares Briñez A. Monitoreo intraoperatorio del nervio facial en cirugía de parótida. 215

N

Nass de Ledo I. La palabra escrita. 61
Nass de Ledo I. Los congresos médicos virtuales. 1
Núñez JM. Ver Mijares Briñez A. 215
Núñez JM. Ver Mijares Briñez A. 33

O

Olmos Torres EP. Drenajes linfáticos para tratamiento del linfedema secundario a cáncer de mama. Fundamentación teórica y mecánica. 143
Ott S. Reyes-R R. 2
Ott S. Ver Hernández C. 191
Ott S. Ver Reyes R. 100
Ott-I S. Ver Galindo ED. 128

P

Pérez D'Gregorio R. Índice del Volumen 33. 267
Piña Chirinos Y. Ver López Pérez RA. 206
Plaza-A JL. Ver Puerta-R SC. 225
Prince Duno J. Ver López Pérez RA. 206
Prince J. Ver López R. 79
Puerta-R SC. Variedad adenoescamosa del carcinoma metaplásico de mama: un hallazgo infrecuente. Reporte de caso. 225

Q

Quinde Rosales V. Ver García Regalado J. 69

R

Ramírez V. Ver Reyes R. 100
Reigosa A. Subtipos moleculares del carcinoma de mama en región central de Venezuela. 176
Reigosa A. Ver López R. 79
Reigosa Yániz A. Ver López Pérez RA. 206
Reyes R. Linfoma cutáneo de células t (micosis fungoide) radioterapia cutánea total con electrones. Experiencia de 20 años. 100
Reyes R. Ver Hernández C. 191
Reyes-R R. Radioterapia en tumor de células gigantes tenosinovial (sinovitis villonodular pigmentada). 2
Reyna-Villasmil E. Adenocarcinoma cloacogénico primario de vulva. 170
Reyna-Villasmil E. Linfoma de Burkitt primario de mama durante el embarazo. 40
Reyna-Villasmil E. *Struma ovarii* con variante papilar de carcinoma tiroideo. 93
Rivero Fuentes M. Ver Clavijo SR. 232
Rocha M. Reyes-R R 2
Romero R. Ver Reigosa A. 176
Ruan L. Reyes-R R. 2
Ruan L. Ver Hernández C. 191
Ruan L. Ver Reyes R. 100
Ruan-S L. Ver Galindo ED. 128

S

Saldivia F. Cardozo NM. 155
Saldivia F. Ver Reigosa A. 176
Sánchez Anaya RE. Carcinoma pulmonar: estudio clínico patológico. 11
Sánchez Anaya RE. Ver Machado Rivas AM. 240
Sánchez Giler S. García Regalado J. 69
Sánchez M. Ver Araujo-Cuauro JC. 161
Suárez CM. Ver Mijares Briñez A. 215
Suárez CM. Ver Mijares Briñez A. 33
Sucre-MC. Ver Galindo ED. 128

U

Urdaneta-L N. Ver Reyes-R R. 2
Urdaneta-L N. Ver Galindo ED. 128
Urdaneta-L N. Ver Hernández C. 191
Urdaneta-L N. Ver Reyes R. 100

V

Vera-G A. Reyes-R R. 2
Vera-G A. Ver Galindo ED. 128
Vera-G A. Ver Hernández C. 191
Vera-G A. Ver Reyes R. 100
Vera-G R. Ver Galindo ED. 128
Villarreal L. Ver Mata-I JF. 87

ÍNDICE DE MATERIA

A

Adenocarcinoma cloacogénico primario de vulva. Reyna-Villasmil E. 170
Adenocarcinoma cloacogénico. Reyna-Villasmil E. 170
Adenocarcinoma.
Cardozo NM. 62
D'Anna-G E. 128
Reyna-Villasmil E. 170
Sánchez Anaya RE. 11
Adenoescamoso. Puerta-R SC. 225
Adyuvante. D'Anna-G E. 128
Aparato lacrimal. Mata-I JF. 87

B

Bajo grado. Araujo-Cuauro JC. 161
Benigno. Cardozo NM. 155
Bilateral. Cardozo NM. 155
Biopsias. Machado A. 240
Borderline. Cardozo NM. 155
Braquiterapia. D'Anna-G E. 128

C

Cabeza y cuello. Hernández C. 191
Cáncer de mama triple negativo, otra enfermedad y nuevo reto. Contreras Castillo AC. 46
Cáncer.
Araujo-Cuauro JC. 161
Clavijo SR. 232
Contreras Castillo AC. 46
García Regalado J. 69
Carcinoma de células transicionales del conducto lacrimal: caso clínico y revisión de la literatura. Mata-I JF. 87
Carcinoma de células transicionales. Mata-I JF. 87
Carcinoma
de mama. Reigosa A. 176
escamoso. Clavijo SR. 232
papilar. Villasmil E. 93
pulmonar: estudio clínico patológico. Sánchez Anaya RE. 11
Carcinoma.
Mata-I JF. 87
Puerta-R SC. 225
Sánchez Anaya RE. 11
Células gigantes. Reyes-RR. 2
Células. Sánchez Anaya RE. 11
Cérvicouterino. García Regalado J. 69
Cirugía. Hernández C. 191
Clasificación. Cardozo NM. 62
Clasificación. Sánchez Anaya RE. 11
Cloroma. López R. 79
Conducto nasolagrimal. Mata-I JF. 87
Control local. Reyes-RR. 2

D

Dacriocistitis. Mata-I JF. 87
Drenaje linfático manual. Olmos Torres EP. 143
Drenajes linfáticos para tratamiento del linfedema secundario a cáncer de mama. Fundamentación teórica y mecánica. Olmos Torres EP. 143

E

Editoriales
La palabra escrita. Nass de Ledo I. 61
Los congresos médicos virtuales. Nass de Ledo I. 1
Resiliencia. Coutinho De Sousa MT. 127
Tiempo de retos…una nueva gestión en tiempos de crisis. Manzo Porras A. 189
Electromiografía. Mijares Briñez A. 215
Embarazo. Reyna-Villasmil E. 40
Endometrio. D'Anna-G E. 128
Escamosas. Sánchez Anaya RE. 11
Estadios. Cardozo NM. 62
Estudio histológico e inmunohistoquímico de tumores mediastinales. Machado Rivas AM. 240
Evaluación del adenocarcinoma de cuello uterino mediante la clasificación de Silva 2000–2018. Cardozo NM. 62
Extremidades. Hernández C. 191

F

Fenómenos biomecánicos. Olmos Torres EP. 143
Filodes. Cardozo NM. 155

H

Hemiagenesia tiroidea: caso clínico y revisión de la literatura. Mijares Briñez A. 33
Hemiagenesia. Mijares Briñez A. 33
HER2. Reigosa A. 176
Hiperfraccionamiento. Clavijo SR. 232
Hipertrofia compensatoria. Mijares Briñez A. 33

I

Incidental. Mijares Briñez A. 33
Índice del Volumen 33. Pérez D'Gregorio R. 267
Inmunohistoquímica. Puerta-R SC. 225

Instrucciones generales para los autores V
Irradiación cutánea total. Reyes R. 100

L

Linfoma anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios. Propuesta de manejo. López Pérez RA. 206
Linfoma anaplásico de células grandes. López Pérez RA. 206
Linfoma cutáneo de células t (micosis fungoide) radioterapia cutánea total con electrones. Experiencia de 20 años. Reyes R. 100
Linfoma de Burkitt primario de mama durante el embarazo. Reyna-Villasmil E. 40
Linfoma
de Burkitt. Reyna-Villasmil E. 40
maligno. Reyna-Villasmil E. 40
no Hodgkin. López Pérez RA. 206
Reyna-Villasmil E. 40
Linfomas cutáneos. Reyes R. 100
Liposarcoma mixoide primario de pulmón de bajo grado de malignidad una excepcional neoplasia mesenquimatosa. Araujo-Cuauro JC. 161
Liposarcoma. Araujo-Cuauro JC. 161
Luminal. Reigosa A. 176

M

Mama. Cardozo NM. 155
Mama.
Contreras Castillo AC. 46
López R. 79
Puerta-R SC. 225
Reyna-Villasmil E. 40
Mastectomía. Puerta-R SC. 225
Mediastino. Machado A. 240
anterior. Machado A. 240
medio. Machado A. 240
posterior. Machado A. 240
Médula ósea. López R. 79
Metaplasia. Puerta-R SC. 225
Micosis fungoides. Reyes R. 100
Mixoide. Araujo-Cuauro JC. 161
Monitoreo intraoperatorio del nervio facial en cirugía de parótida. Mijares Briñez A. 215
Morbilidad. García Regalado J. 69
Mortalidad. García Regalado J. 69

N

Necrosis. Sánchez Anaya RE. 11
Neoplasia maligna. Araujo-Cuauro JC. 161
Neoplasia vulvar. Reyna-Villasmil E. 170
Neuromonitorización. Mijares Briñez A. 215

O

Ovario. Villasmil E. 93

P

Parotidectomía. Mijares Briñez A. 215
Patrón Silva. Cardozo NM. 62
Potenciales evocados. Mijares Briñez A. 215
Principales Eventos Nacionales e Internacionales 60,125,187,266
Procedimientos quirúrgicos. Mata-I JF. 87
Pulmonar. Sánchez Anaya RE. 11

Q

Quimioterapia.
Contreras Castillo AC. 46
D'Anna-G E. 128.
Hernández C. 191

R

Radioterapia en el carcinoma de endometrio. Experiencia de 10 años. Galindo ED. 128
Radioterapia en el manejo de los sarcomas de partes blandas del adulto. Hernández C. 191
Radioterapia en tumor de células gigantes tenosinovial (sinovitis villonodular pigmentada). Reyes-RR. 2
Radioterapia.
Clavijo SR. 232
D'Anna-G E. 128.
Hernández C. 191
Reyes R. 100
Reyes-RR. 2
Recaída. Cardozo NM. 62
Receptores hormonales. Contreras Castillo AC. 46
Retroperitoneo. Hernández C. 191

S

Sarcoma granulocítico de mama posterior a trasplante de médula ósea. Reporte de un caso. López R. 79
Sarcoma granulocítico. López R. 79
Sarcomas. Hernández C. 191
Seroma. López Pérez RA. 206
Sinovectomía. Reyes-RR. 2
Sistema linfático. Olmos Torres EP. 143
Situación epidemiológica del cáncer cérvicouterino en el Ecuador. 2020. García Regalado J. 69
Struma ovarii con variante papilar de carcinoma tiroideo. Reyna-Villasmil E. 93
Subtipo molecular. Reigosa A. 176
Subtipos moleculares del carcinoma de mama en región central de Venezuela. Reigosa A. 176
Supervivencia. García Regalado J. 69

T

Tejido conectivo. Olmos Torres EP. 143
Tenosinovial. Reyes-RR. 2
Teratoma quístico maduro. Villasmil E. 93
Tiroides. Villasmil E. 93
Trasplante. López R. 79
Tratamiento radiante hiperfraccionado en carcinoma de cabeza y cuello: reporte de caso. Clavijo SR. 232
Tratamiento. Contreras Castillo AC. 46
Triple negativo.
Contreras Castillo AC. 46
Reigosa A. 176
Tronco. Hernández C. 191
Tumor filodes bilateral a propósito de un caso. Cardozo NM. 155
Tumor linfoide. López Pérez RA. 206
Tumor. Cardozo NM. 155
Tumores de mediastino. Machado A. 240

V

Variedad adenoescamosa del carcinoma metaplásico de mama: un hallazgo infrecuente. Reporte de caso. Puerta-R SC. 225
Vulva. Reyna-Villasmil E. 170