



Revista Venezolana de

Oncología

Organo Divulgativo Oficial de la
Sociedad Venezolana de Oncología

Depósito legal: pp 19892DF538

Depósito legal: ppi 201402DC4448

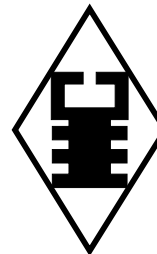
ISSN:0798-0582

ISSN: E 2343-6239

Vol. 35, No. 1

Enero - Marzo 2023

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



SUMARIO

EDITORIAL

Fin del período. Aisa Manzo Porras

1

ARTÍCULOS ORIGINALES

Calidad de vida relacionada a la salud y función sexual en supervivientes de cáncer cervical. Loretta Di Giampietro Farías, Anthony José López Basalo.

3

PSA 6 meses después de tratamiento de primera línea en cáncer de próstata avanzado castración-sensible. Carlos Sucre M, Guillermo Borga H, Liliam Vivas C, Héctor Salazar A, Milka González G, Ángela Otero V.

15

Uso del tumor mutational Burden como marcador predictivo de respuesta al tratamiento con inmunoterapia. Guillermo Borga, Héctor Salazar A, Liliam Vivas C, Carlos Sucre M, Bárbara Martínez, Milka González G.

25

Diseción axilar dirigida postratamiento sistémico primario: experiencia del Instituto Valenciano de Oncología. Giovanni Vento, Carlos Fuster, Vincenzo Maisto, Alberto Ríos, Rafael Estevan.

34

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Ejercicio para mejorar calidad de vida, fatiga y sarcopenia en cáncer de mama, próstata, colorrectal. Javier Eliecer Pereira-Rodríguez, Devi Geesel Peñaranda-Florez, Fabio Andrés Corrales, Glenda Liliana Parra-Rojas, Luis Fernando Ceballos-Portilla.

42

CASOS CLÍNICOS

Tumor miofibroblástico inflamatorio pulmonar intraparenquimatoso: un diagnóstico excepcional y confuso. Reporte de caso clínico. Juan Araujo C, Fernando Fernández, Milagros Sánchez.

54

COMUNICACIONES BREVES

Cáncer de mama y ki67 en Venezuela: la sombra de una necesidad inexplorada. Antonio Reyes Monasterio

62

DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA

Cirugía robótica oncológica transoral: reporte del primer caso en Venezuela. Alirio Mijares Briñez, Carmen Suárez M, Alexandra Franco, Diana Pérez, Karen Díaz, Neileth Mujica.

65

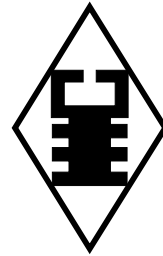
NOTICIAS

Principales Eventos Nacionales e Internacionales

72

Instrucciones generales para los autores

V



S U M M A R Y

EDITORIAL

End of period. Aisa Manzo Porras 1

ORIGINAL ARTICLES

Health-related quality of life and sexual function in cervical cancer survivors. Loretta Di Giampietro Farías, Anthony Jose Lopez Basalo. 3

PSA 6 months after first-line treatment in advanced castration-sensitive prostate cancer. Carlos Sucre M, Guillermo Borge H, Liliam Vivas C, Hector Salazar A, Milka Gonzalez G, Angela Otero V. 15

Use of the Burden mutational tumor as a predictive marker of response to immunotherapy treatment. Guillermo Borge, Hector Salazar A, Liliam Vivas C, Carlos Sucre M, Barbara Martinez, Milka Gonzalez G. 25

Directed axillary dissection after primary systemic treatment: Experience of the Valencian Institute of Oncology. Giovanni Vento, Carlos Fuster, Vincenzo Maisto, Alberto Rios, Rafael Estevan 34

REVIEW ARTICLES

Exercise to improve quality of life, fatigue and sarcopenia in breast, prostate, colorectal cancer. Javier Eliecer Pereira-Rodriguez, Devi Geesel Penaranda-Florez, Fabio Andres Corrales, Glenda Liliana Parra-Rojas, Luis Fernando Ceballos-Portilla. 42

CLINICAL CASES

Intraparenchymal pulmonary inflammatory myofibroblastic tumor: An exceptional and confusing diagnosis. Clinical Case Report. Juan Araujo C, Fernando Fernandez, Milagros Sanchez. 54

BRIEF COMUNICATION

Breast cancer and ki67 in Venezuela: The shadow of an unexplored need. Antonio Reyes Monasterio 62

INTEREST IN ONCOLOGY

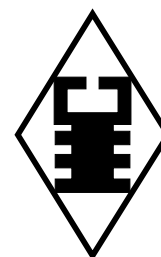
Transoral robotic oncological surgery: Report of the first case in Venezuela. Alirio Mijares Brinez, Carmen Suarez M, Alexandra Franco, Diana Perez, Karen Diaz, Neileth Mujica 65

NEWS

Principal National e International Events 72

General instruction for authors. V

Revista Venezolana de Oncología



VOL. 35

ENERO- MARZO 2023

Nº 1

EDITORIA:

Dra. Ingrid Nass de Ledo.

EDITORIAASISTENTE:

Dra. Josepmilly Peña Colmenares.

COMITÉ EDITORIAL:

Víctor Acosta Freites.

Ivo Rodríguez González.

Ana Castañeda de Arcia.

Yihad Khalek Méndez.

Carlos F. Pacheco Soler.

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

SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA

JUNTA DIRECTIVA. 2022 – 2024

PRESIDENTE:

Dra. Doris Barboza Dávila

VICEPRESIDENTE:

Dr. Augusto Pereira González

SECRETARIA:

Dra. Cristina García Sebastián

DIRECTORA DE PUBLICACIONES:

Dra. María Belén Fuentes

DIRECTORA DE FINANZAS:

Dra. Belkys López Zamora

DIRECTOR DE EDUCACIÓN:

Dr. Jorge Sánchez Lander

DIRECTOR DE RELACIONES INSTITUCIONALES:

Dr. José R Prince Duno

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>

EDICIÓN Y PUBLICIDAD:

ATEPROCA C.A. Tel.: +58 (212) 793-5103

Fax: +58 (212) 781-1737

E-mail: ateproca@gmail.com

<http://www.ateproca.com>

DISTRIBUCIÓN:

Sociedad Venezolana de Oncología

DEPÓSITO LEGAL:

Depósito legal: pp 19892DF538

Depósito legal:ppi 201402DC4448

ISSN:

0798-0582

E2343-6239

ÍNDICES:

Revista indexada en: LILACS - Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud

(<http://www.bireme.org>). LIVECS – Literatura

Venezolana en Ciencias de la Salud. REVENCYT Índice y Biblioteca Electrónica



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

ESTRUCTURA DE LA REVISTA VENEZOLANA DE ONCOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Actualice sus datos a través de la página Web de la Sociedad Venezolana de Oncología (www.oncologia.org.ve) 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 arábigos sucesivos. Numere los primeros seis autores seguidos de et al. No deben utilizarse más de 60 referencias para los artículos originales, más de 40 referencias para los artículos de revisión, más de 30 referencias para los casos clínicos y comunicaciones breves, más de 5 referencias para las cartas al editor.

Artículos en revistas:

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

Libros y monografías:

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

Capítulo de un libro:

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

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

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

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

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

Envíe sus manuscritos a la siguiente dirección:

Revista Venezolana de Oncología

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

Av. José María Vargas, Santa Fe Norte,

Caracas 1080, Venezuela.

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

FIN DEL PERÍODO

AISA MANZO PORRAS

EX PRESIDENTE SVO

Fin del período, un honor para mí haber estado al frente de la Directiva de la Sociedad Venezolana de Oncología.

Saliendo de una pandemia implacable, donde perdimos conocidos, amigos y familiares. Un nuevo renacer a la realidad de poder reunirnos nuevamente en forma presencial en el XX Congreso Venezolano de Oncología “Oncología de precisión”, donde tuvimos el honor de tener como epónimo al Dr. Nelson Urdaneta Lafée, insigne radioterapeuta, formador de generaciones. Iniciamos las palabras en el acto inaugural agradeciendo a todos los que de una forma u otra hicieron posible la realización del Congreso.

Recordamos los 33 años ininterrumpidos de publicación de la Revista de la Sociedad Venezolana de Oncología, de los cuales 15 años contando con la Dra. Ingrid Nass de Ledo como editora, con una trayectoria impecable y recibiendo trabajos para su publicación no solo de nuestro país sino de Latinoamérica; contando ahora con el apoyo de la Dra. Josepmilly Peña C como editora asistente.

Agradecemos a la industria por su apoyo, sin ellos no hubiese sido posible la realización del evento, este se extiende a conferencistas, tanto nacionales con internacionales, al Comité Científico, cuyo trabajo permitió crear un programa excelente, actualizado y de vanguardia.

Se presentaron 92 trabajos libres (29 para presentación oral y 63 póster), de los cuales el jurado escogió a los ganadores de cada una de las modalidades, los cuales felicitamos por su dedicación.

Hablamos dirigiéndonos fundamentalmente a las nuevas generaciones, de los “*influencers*” de la oncología venezolana, sobre cuyos hombros nos apoyamos todos para continuar la labor de atender integralmente al paciente oncológico, mencionando a nuestro presidente honorario el Dr. Urdaneta, a los Drs. Alejandro Calvo Lairet, Bernardo Guzmán Blanco, Fernando Rodríguez Montalvo, quien recibió de nuestra parte un reconocimiento y recientemente el Colegio Americano de Cirujanos le otorgó el mayor reconocimiento a un cirujano en vida, que es el premio *Honorary Fellow (ACS)*; Esteban Garriga Michelena, Gustavo Rojas Martínez, Francisco Medina Echenagucia, creándose el premio que lleva su nombre para el mejor trabajo científico en ginecología oncológica; asimismo, le brindamos un reconocimiento al Dr. Jorge García Tamayo,

anatomopatólogo pionero en la utilización de la inmunohistoquímica en el país.

Felicitemos a la Dra. Carmen Elena Marín por haber recibido el reconocimiento como Maestra de la Mastología Latinoamericana, al Dr. Pedro Ignacio Carvallo por la presentación del libro “Seminarios de Oncología Ortopédica” en sesión solemne de la Academia Nacional de Medicina y a la Asociación Venezolana para el

estudio de los tumores musculoesqueléticos, por sus 15 años de existencia, así como a la Dra. Marthelena Acosta, su recién electa presidente.

Recordamos la pérdida de tres excelentes oncólogos pediatras, las Dras. Francis Ruíz Natale, Marianella Martínez Siso y Lourdes Peña.

Y terminamos con una frase del Dr. Rodríguez Montalvo” Para ser un buen médico, primero hay que ser un buen ser humano”.

CALIDAD DE VIDA RELACIONADA A LA SALUD Y FUNCIÓN SEXUAL EN SUPERVIVIENTES DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO

LORETTA DI GIAMPIETRO FARÍAS, ANTHONY JOSÉ LÓPEZ BASALO

SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO IVSS. HOSPITAL ONCOLÓGICO PADRE MACHADO

TRABAJO GANADOR PREMIO “DR. FRANCISCO MEDINA ECHENAGUCIA” 2022

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar la calidad de vida relacionada con la salud y la función sexual de mujeres supervivientes al cáncer de cuello uterino según tratamiento recibido. **MÉTODO:** Estudio tipo prospectivo comparativo, transversal, tomando como población tres grupos de pacientes tratadas con cáncer de cuello uterino en la consulta de ginecología oncológica de nuestro centro: cirugía sola, radioterapia más quimioterapia concurrente, cirugía más radioterapia quimioterapia adyuvante. Utilizando como instrumentos el cuestionario MOS SF-36 para calidad de vida y el índice de Rosen para función sexual. **RESULTADOS:** Muestra de 260 pacientes, el instrumento MOS-SF 36, reportó puntaje mayor a 53 puntos, para grupo con cirugía, 45 pacientes (90 %), ($P=0.263$) y 27,93 puntos para IFSF, 38 (76 %) sometidas a cirugía obtuvieron entre 27 y 36 puntos. Disfunción sexual 124 (83 %) de las pacientes que recibieron quimioterapia y radioterapia, ($P=0.051$). Con mejoría de percepción de salud en el tiempo, donde calidad de vida relacionada con la salud y función sexual mejoraron en el tiempo, ($P=0.008$), ($P=0.000$) respectivamente, analizado entre 1 año y 3 años, a favor de grupo cirugía sin significancia estadística ($P=0.263$). **CONCLUSIONES:** Concluimos que las pacientes del grupo cirugía tuvieron mejores resultados en la encuesta MOS SF-36, aunque las diferencias entre los tres grupos de tratamiento no fueron estadísticamente significativas; igualmente, al evaluar la función sexual a través de la encuesta IFSF, resultados que perduraron en el tiempo e incluso aumentaron la calidad de vida de dichas pacientes.

PALABRAS CLAVE: Mujeres, cáncer, cuello uterino, calidad de vida, función sexual.

SUMMARY

OBJECTIVE: To evaluate the quality of life related to the health and the sexual function of the women survivors of cervical cancer according to the treatment received. **METHOD:** Prospective, comparative, cross-sectional study. Taking as a population three groups of patients treated with cervical cancer in the gynecology oncology consultation of our Center: Surgery alone, radiotherapy plus concurrent chemotherapy, surgery plus radiotherapy adjuvant chemotherapy. Using as instruments the MOS SF-36 questionnaire for quality of life and the Rosen index for the sexual function. **RESULTS:** The sample consisted of 260 patients, the MOS-SF 36 instrument reported a score greater than 53 points, for the group with surgery, 45 patients (90 %), ($P=0.263$) and 27.93 points for IFSF, 38 patients (76 %) undergoing surgery obtained between 27 and 36 points. Sexual dysfunction in 124 (83 %) of the patients who received chemotherapy and radiotherapy, ($P=0.051$). With improvement in the perception of the health over time, where the qualitative of live related to the health and sexual function improved over time, ($P=0.008$), ($P=0.000$) respectively, analyzed between 1 year and 3 years, in favor of the surgery group, without statistical significance ($P=0.263$). **CONCLUSIONS:** It is concluded that the patients in the surgery group had better results in the MOS SF-36 survey; likewise, when evaluating the sexual function through the index of sexual function survey, results that lasted over time and even increased the quality of life and the sexual function of these patients.

KEY WORDS: Women, cancer, cervix, quality of life, sexual function.

Recibido: 10/10/2022 Revisado: 11/11/2022

Aceptado para publicación: 03/12/2022

Correspondencia: Dra. Loretta Di Giampietro. Calle Alejandro Calvo Lairet. Urbanización Los Castaños Caracas. E-mail: loretta.digiampietro@gmail.com.

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

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino (CCU), es una patología frecuente a escala mundial y el más común de los que afectan a las mujeres en países emergentes. Alrededor del mundo, durante el año 2015, se diagnosticaron, aproximadamente, 530 000 nuevos casos de CCU y 275 000 muertes por esta causa; representando la tercera causa de cáncer entre las mujeres y la séptima en la clasificación general ^(1,2). Las regiones con mayor riesgo de CCU incluyen el sur y este de África, el Caribe, Centroamérica y algunos países Latinoamericanos (Guyana, Nicaragua, Honduras, El Salvador, Bolivia, Paraguay, Perú, Guatemala y Venezuela), donde la incidencia anual excede los 30 por 100 000 mujeres ^(3,4).

En Venezuela, la tasa de mortalidad por CCU es aproximadamente de 10 x 10 000 y con una distribución etaria a predominio de 30 a 60 años, incluyendo así a gran parte de la población activa ⁽⁵⁾. El Registro Central de Cáncer, reportó 4 076 casos durante 2012, lo cual convierte al CCU en el segundo tipo de cáncer más frecuente en las venezolanas, después del cáncer de mamas, con una tasa cruda de casos de 27,84 x 100 000 mujeres y la tasa cruda de mortalidad de 11,13 x 100 000 mujeres. En cuanto a su distribución en el territorio nacional, destacan los estados: Trujillo, Mérida, Táchira, Zulia, Guárico, Yaracuy y Falcón, donde acontecen aproximadamente 20 % de las muertes debidas al CCU ⁽⁶⁾.

El grupo etario mayormente afectado, corresponde a las edades comprendidas entre 35 a 44 años con un total de 1 178 pacientes y el grupo de 45 a 54 años con 1 074 casos; conformando estos grupos mujeres en edad productiva y jefes de familia, de acuerdo al matriarcado predominante en la estructura familiar venezolana ⁽⁷⁾ valores que son reflejo del curso estadios avanzados ⁽⁷⁾ con técnicas terapéuticas que incidirán directamente

en su calidad de vida (CV) y función sexual (FS) ⁽⁸⁾.

El CCU, está frecuentemente precedido por lesiones pre-malignas ^(9,10), denominadas lesión intra-epitelial (LIE), producidas por el virus papiloma humano (VPH) ^(11,12), responsables de la etiología de esta enfermedad; es por ello, que se considera la enfermedad de transmisión sexual más prevalente a nivel mundial, con un estimado de 5,5 millones de nuevas infecciones por año en EE.UU y se ha establecido que existe la probabilidad de presentar la infección en personas sexualmente activas durante su vida en un 80 % ^(13,14).

El tratamiento para el CCU se basa en la extensión de la enfermedad ^(15,16). En este sentido, las mujeres con cáncer en estadio temprano (estadios Ia2, Ib1 y IIa1) se pueden tratar mediante histerectomía radical y linfadenectomía pélvica ⁽¹⁷⁾ o radiación más quimioterapia concurrente en pacientes que no puedan ser operadas por diferentes razones ⁽¹⁸⁾; mientras que el tratamiento de la enfermedad localmente avanzada (estadios Ib2, IIa2 y IIb a IVa) ^(18,19) se realiza radiación y quimioterapia concurrente primaria o radiación neoadyuvante más cirugía en algunos casos, permitiendo que más de 70 % de las pacientes sobrevivan después de 5 años. A su vez, en cáncer cervical avanzado con metástasis a distancia se deben considerar los cuidados paliativos ⁽²⁰⁾.

Históricamente el CCU se ha abordado desde el modelo biomédico, que enfoca la detección temprana de la enfermedad e identificación del VPH, el conocimiento de la historia natural de la enfermedad, el establecimiento de factores de riesgo y el desarrollo de tratamientos sofisticados y de última generación; sin embargo, este modelo a menudo deja de lado el contexto social, cultural y de orden sexual de la paciente, lo cual descarta su análisis integral ^(7,21).

Según el consenso nacional para el diagnóstico y tratamiento del CCU de 2010, las

pacientes con un período mayor a 1 año de supervivencia, posterior al tratamiento para el cáncer se denominan supervivientes y estas mujeres al recuperarse, retornan a su funcionamiento habitual ⁽⁷⁾.

Las tasas de supervivencia, la toxicidad, la eficacia de las diferentes terapias y la respuesta tumoral en sobrevivientes de CCU han sido ampliamente medidas y existen múltiples publicaciones al respecto ⁽²²⁾. Tomando en cuenta el grupo etario involucrado y la mejoría en las tasas de supervivencia ^(7,23), dentro de la atención oncológica se han impulsado un cambio de enfoque, desde el paradigma de un modelo de enfermedad médica a un modelo de bienestar que involucre tanto la calidad de vida (CV) y la función sexual (FS) ⁽²⁴⁻²⁶⁾ de estas mujeres. Recientes publicaciones de ensayos clínicos al evaluar la eficacia de las terapias contra el CCU, han incorporado el análisis de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y la FS ^(27,28). Las últimas actualizaciones de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), dan interés a la importancia de mejorar la CV y la FS de las supervivientes de cáncer; siendo reconocidos como indicadores de salud ⁽²⁹⁾, que permiten a los profesionales sanitarios abordar mejor las preocupaciones actuales de las supervivientes de cáncer, así como la inclusión de su pareja como parte de la terapéutica. La sexualidad es parte esencial de un ser humano y de su bienestar individual y social, al ser alterado se convierte en un problema de salud que afecta el bienestar físico y mental llegando inclusive a alterar el equilibrio familiar, laboral y social ^(29,30).

Resulta alarmante que la evaluación de los trastornos sexuales y la CVRS ⁽³⁰⁾ en la mujer, no logra ocupar ni un segundo plano en la consulta ginecológica. De acuerdo con Die-Trill ⁽³¹⁾, el cáncer o sus tratamientos pueden afectar la sexualidad de la mujer que lo padece a través de cuatro vías principales: produciendo problemas físicos que impiden dar y recibir placer sexual,

produciendo alteraciones en la imagen corporal, generando sentimientos tales como miedo, angustia o tristeza, que pueden interferir con una respuesta sexual adecuada, produciendo modificaciones en los roles y relaciones que mantiene la paciente ^(30,33).

Se ha informado que las supervivientes de CCU tratadas con radioterapia presentan un peor funcionamiento sexual que aquellas tratadas con histerectomía radical y disección de los ganglios linfáticos ^(34,35).

La modalidad de tratamiento que mayor impacto causa al área afectiva y psicológica de la sexualidad es la cirugía de Wertheim-Meigs ⁽³⁶⁻³⁸⁾, seguido por la radioterapia; mientras que las mujeres que reciben radioterapia ⁽³⁴⁾ combinada (externa y braquiterapia) obtienen mayores dificultades en el aspecto físico de la sexualidad que las que reciben radioterapia simple. En cuanto a la dimensión física las pacientes sometidas a radioterapia, son las que presentan mayores alteraciones, entre las cuales se encuentran diarrea, polaquiuria, disuria, secreción vaginal abundante, irritación vaginal, irritación en piel irradiada, cansancio y debilidad ^(34,39).

La quimioterapia es la modalidad de tratamiento que presenta alteraciones a corto plazo en todas las dimensiones de la CV, debido a la sintomatología aguda que esta provoca; aunque las que reciben quimioterapia son las que tiene una menor repercusión en el ámbito sexual ⁽⁴⁰⁾. A las alteraciones sexuales secundarias al tratamiento oncológico, le suelen acompañar sentimientos de depresión, angustia, tristeza, y ansiedad que se unen a los temores y preocupaciones propios de una enfermedad que amenaza la vida. La pérdida del deseo sexual y la reducción en las sensaciones placenteras son propias de los trastornos depresivos; en tanto que los cuadros ansiosos interfieren igualmente en el funcionamiento sexual ⁽⁴⁰⁾.

De igual manera, la relación de pareja puede presentar una serie de alteraciones debido a los ajustes lógicos que impone la presencia de la

enfermedad; es de importancia considerar el contexto socioeconómico en que se desarrolla, la cultura a la que se pertenece, el sistema de creencias y el momento evolutivo de la pareja, los antecedentes del vínculo afectivo, el nivel de comunicación, el manejo de la intimidad y de la sexualidad, así como las estrategias previas utilizadas para enfrentar los problemas ^(31,39,40).

La situación reflejada en los párrafos anteriores, su importancia para la sociedad venezolana, nos conllevó a su investigación, aunado a que no existe un estudio similar en nuestro país; planteando como objetivo principal establecer la relación causal que existe entre el tratamiento recibido en las mujeres supervivientes al CCU y el impacto sobre sus CV, CVRS y la FS, permitiendo a futuro formular nuevas investigaciones y poder concretar líneas de investigación en esta materia, cuyos resultados beneficiarían a las pacientes que padezcan esta enfermedad u otras.

MÉTODO

Esta investigación fue prospectiva, comparativa, transversal. La población estuvo representada por la totalidad de 260 pacientes supervivientes al CCU atendidas en las consultas de ginecología oncológica del Hospital Oncológico Padre Machado “Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano del Seguro Social “(SOH IVSS), durante el período 2017 al 2019.

La muestra no probabilística, intencional, conformada por 260 pacientes que llenaron los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Diagnóstico confirmado de CCU

Haber recibido tratamiento para el CCU con mínimo de 12 meses y estar libre de enfermedad antes de cierre del período citado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Diagnóstico de psicosis o retraso mental.

Negativa a suministrar su consentimiento informado para su inclusión en el estudio.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar la CV, CVRS y medir la FS en mujeres supervivientes al CCU.

Relacionar la CV y la FS con el tiempo desde que se finalizó el tratamiento.

INSTRUMENTO

Existen innumerables instrumentos para la medición de la CV ^(41,42), para esta investigación se adoptó el *Medical Outcomes Study (MOS SF-36)* ⁽⁴³⁾, versión en español; desarrollado en EE.UU, es uno de los instrumentos genéricos más utilizados para la determinación de la CV, el cual proporciona un perfil del estado de salud y es aplicable tanto a los pacientes como a la población general; su contenido incluye tanto salud física como mental ⁽⁴³⁾. Consta de 36 ítems agrupados en 8 dimensiones: a. Función física, b. Rol físico, c. Dolor corporal, d. Salud general, e. Vitalidad, f. Función social, h. Rol emocional y salud mental, para generar un índice global que tiene un recorrido desde 0 (el peor estado de salud) hasta 100 (el mejor estado de salud). Con puntos de corte que van menor a 47 puntos (mala); 48-52 puntos (normal, más de 53 puntos (buena).

En cuanto a la evaluación de la función sexual (FS) fue medida ⁽⁴⁴⁾ basándose en el *International Consensus Development Conference on Female Sexual Dysfunctions*, que tuvo como resultado el desarrollo de una encuesta denominado índice de función sexual femenino (IFSF). Este cuestionario ha sido validado en diferentes idiomas, incluyendo al castellano; y consiste en 19 preguntas agrupadas en seis dominios: a. Deseo, b. Excitación, c. Lubricación, d. Orgasmo, e. Satisfacción y f. Dolor. Cada pregunta tiene 5 o 6 alternativas de respuesta, con

un puntaje que varía desde 0 a 5 en cada pregunta; el puntaje total de la encuesta se obtiene mediante la suma aritmética de los productos obtenidos al multiplicar el resultado de cada pregunta por un factor, a mayor puntaje mejor sexualidad; siendo este máximo de 36 puntos, un puntaje de 2 en un dominio indica, no actividad sexual, con un punto de corte de 26 puntos o menos, determina disfunción sexual en el análisis de dicho cuestionario ⁽⁴⁾.

PROCEDIMIENTO

Se procedió a seleccionar de manera no aleatoria en la consulta de ginecología oncológica a las pacientes supervivientes al CCU que cumplieron con los criterios previamente establecidos. Obtenido el consentimiento informado de la paciente para la ejecución de esta investigación, previa explicación del mismo en el área de consulta, se le realizó el llenado de la ficha de trabajo, y encuesta con base en los cuestionarios IFSF y MOS SF-36, los cuales fueron auto aplicados y anónimos. De la historia clínica se extrajo la información en relación al tratamiento recibido a fin de evaluar la CVRS y la FS según el tratamiento.

TRATAMIENTO ESTADÍSTICO ADECUADO

Los datos obtenidos de la aplicación de los instrumentos escogidos se recopilaron y tabularon en una base de datos para su posterior procesamiento mediante el paquete estadístico para ciencias sociales (SPSS), versión 22. En razón a la naturaleza del estudio, se ejecutó un tratamiento estadístico de tipo descriptivo; en este sentido, los datos se expresaron mediante frecuencias absolutas o relativas (porcentajes), así como medidas de tendencia central (medias) y de dispersión (desviación estándar); mientras que para la comparación entre grupos de acuerdo al tratamiento recibido se emplearon las pruebas

de la T de Student con un nivel de confianza del 95 % y significancia de $P < 0,05$.

RESULTADOS

Se totalizaron 510 pacientes con diagnóstico de CCU; de ellas, 180 pacientes habían fallecido al momento de realizar las encuestas; 30 pacientes tenían enfermedad activa actual y 40 pacientes no acudieron a sus controles. La muestra quedó conformada por 260 pacientes, quienes fueron distribuidas en tres grupos según tratamiento: grupo A quirúrgico más radioterapia y quimioterapia (n° 60); grupo B radioterapia más quimioterapia (n° 150), grupo C solo quirúrgico (n° 50).

En el Cuadro 1, se evidencian las puntuaciones obtenidas por los diferentes grupos en el instrumento MOS-SF36. El grupo A, 52 pacientes (87 %) obtuvieron menos de 47 puntos, es decir, mala calidad de vida. El grupo B, 96 (64 %) tuvieron menos de 47 puntos y solo 15 (10 %) obtuvieron 53 o más. El grupo C, 45 pacientes (90 %) reportaron buena calidad de vida y 5 (10 %) un puntaje de 48 a 52 puntos, que corresponde a CV normal.

En el Cuadro 2 se observa la evaluación de la CVRS, general y por dominios. La CVRS fue mejor en el grupo C, en los dominios función física ($P=0,000$), dolor corporal ($P=0,028$), vitalidad ($P=0,017$) y rol emocional ($P=0,000$). La CVRS fue mejor en las pacientes del grupo en los dominios rol físico ($P=0,000$), salud mental ($P=0,017$). No hubo diferencias en el dominio salud general ($P=0,223$).

Al evaluar (Cuadro 3). los puntos críticos de corte de las puntuaciones del instrumento IFSF, 38 (76 %) del grupo C obtuvieron entre 27 y 36 puntos (normal). Se observó disfunción sexual en 124 (83 %) de las pacientes del grupo B y en 48 (80 %) de las pacientes grupo A. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas

Cuadro 1. Calidad de vida relacionada a la salud según el tratamiento recibido

Puntuación obtenida en el MOS-SF36	Tipo de tratamiento n (%)			P
	Grupo A (60)	Grupo B (150)	Grupo C (50)	
Menos de 47 puntos	52 (87)	96 (64)	---	0,068
48 a 52 puntos	8 (13)	39 (26)	5 (10)	0,086
53 o más	---	15 (10)	45 (90)	0,263

Grupo A: quirúrgico, radioterapia, quimioterapia. Grupo B: radioterapia, quimioterapia. Grupo C quirúrgico. P desviación estándar (DE). MOS-SF36 *Medical Outcomes Study Short Form 36*

Cuadro 2. Calidad de vida relacionada con la salud según el tratamiento recibido, por dominio

Dominio	Tipo de tratamiento Puntuación media $\pm$ DE			P
	Grupo A (60)	Grupo B (150)	Grupo C (50)	
Función física	12,31 $\pm$ 0,37	11,27 $\pm$ 0,49	22,99 $\pm$ 0,75	0,000
Rol físico	4,50 $\pm$ 0,34	6,92 $\pm$ 0,25	8,73 $\pm$ 0,26	0,000
Dolor corporal	1,63 $\pm$ 0,58	1,37 $\pm$ 0,37	2,95 $\pm$ 0,35	0,028
Salud general	4,69 $\pm$ 0,61	5,71 $\pm$ 0,56	8,66 $\pm$ 0,48	0,223
Vitalidad	3,54 $\pm$ 0,38	4,22 $\pm$ 0,31	7,96 $\pm$ 0,28	0,017
Función social	2,54 $\pm$ 0,63	2,07 $\pm$ 0,79	3,87 $\pm$ 0,61	0,006
Rol emocional	3,29 $\pm$ 0,62	4,05 $\pm$ 0,59	6,52 $\pm$ 0,23	0,000
Salud mental	6,54 $\pm$ 0,38	7,02 $\pm$ 0,65	8,96 $\pm$ 0,28	0,017
Transición de salud	2,32 $\pm$ 0,60	2,35 $\pm$ 0,50	2,29 $\pm$ 0,43	0,040

Grupo A: quirúrgico, radioterapia, quimioterapia. Grupo B: radioterapia, quimioterapia. Grupo C quirúrgico. P desviación estándar (DE)

Cuadro 3. Función sexual según el tratamiento recibido. IFSF

Puntuación obtenida IFSF	Tipo de tratamiento n° (%)			P
	Grupo A (60)	Grupo B (150)	Grupo C (50)	
2	8 (13)	16 (10)	---	0,232
3 - 26	48 (80)	124 (83)	12 (24)	0,563
27 -36	4 (7)	10 (7)	38 (76)	0,600

Grupo A: quirúrgico, radioterapia, quimioterapia. Grupo B: radioterapia, quimioterapia. Grupo C quirúrgico. P desviación estándar (DE).

Al evaluar la función sexual según los dominios afectados, no se observaron diferencias significativas entre los grupos (Cuadro 4).

En el Cuadro 5 se observa que, el grupo C, el número de mujeres cuyos resultados fue de

53 o más (mejor calidad de vida) aumentó de 24 (48 %) al año del tratamiento, hasta 36 (72 %) entre aquellas que tenían 3 años de tratadas (P=0,008).

Cuadro 4. Función sexual según el tratamiento recibido, por dominio

Dominio	Tipo de tratamiento			
	Puntuación media ± DE			
	Grupo A (60)	Grupo B (150)	Grupo C (50)	P
Deseo	3,02±1,80	2,82±1,52	4,72±2,45	0,321
Excitación	2,59±2,06	2,36±1,98	4,85±3,01	0,502
Lubricación	2,55±1,89	2,65±1,76	4,51±3,76	0,060
Orgasmo	2,64±1,01	2,42±2,22	4,67±2,30	0,078
Satisfacción	2,62±1,86	2,75±2,36	4,86±2,36	0,237
Dolor	2,71±1,96	2,26±2,0	4,32±2,0	0,098
Puntuación general	16,13	15,26	27,93	0,051

Grupo A: quirúrgico, radioterapia, quimioterapia. Grupo B: radioterapia, quimioterapia. Grupo C quirúrgico. P desviación estándar (DE)

Cuadro 5. Calidad de vida relacionada con la salud según el tiempo de finalizado. Tratamiento quirúrgico

Puntuación obtenida en el MOS-SF36	Grupo C n° (%)			P
	1 año	2 años	3 años	
Menos de 47 puntos	16 (32)	12 (24)	8 (16)	0,051
48 a 52 puntos	10 (20)	12 (24)	6 (12)	0,026
53 o más	24 (48)	26 (52)	36 (72)	0,008

MOS-SF36 . *Medical Outcomes Study Short Form 36* P desviación estándar (DE)

Las pacientes del grupo B (Cuadro 6); 18 (12 %) de las que tenían un año de tratadas, obtuvieron 53 puntos o más. Entre las que completaron 3 años postratamiento, el número de pacientes que alcanzó esta puntuación fue 26 (17 %) (P=0,356).

El grupo A se presenta en el Cuadro 7. Entre ellas, 36 (60 %), 45 (75 %) y 52 (87 %) obtuvieron menos de 47 puntos en relación al tiempo de finalizado el tratamiento, 1 año, 2 años y 3 años respectivamente (P=0,232).

Cuadro 6. Calidad de vida relacionada con la salud según el tiempo de finalizado radioterapia quimioterapia concurrente

Puntuación obtenida en el MOS-SF36	Grupo B 150 (100 %)			P
	1 año %	2 años %	3 años %	
Menos de 47 puntos	105 (70)	103 (69)	102 (68)	0,039
48 a 52 puntos	27 (18)	26 (17)	22 (18)	0,006
53 o más	18 (12)	21 (14)	26 (17)	0,356

MOS-SF36 *Medical Outcomes Study Short Form 36*. P desviación estándar (DE)

Cuadro 7. Calidad de vida relacionada con la salud según el tiempo de finalizado el tratamiento quirúrgico, quimioterapia y radioterapia.

Puntuación obtenida en el MOS-SF36	Grupo A 60 (100 %)			P
	1 año	2 años	3 años	
Menos de 47 puntos	36 (60)	45 (75)	52 (87)	0,232
48 a 52 puntos	24 (40)	12 (20)	6 (10)	0,067
53 o más	---	3 (5)	2 (3)	0,000

MOS-SF36 *Medical Outcomes Study Short Form 36*. P desviación estándar (DE)

La evaluación de la FS en relación con el tiempo de finalizado el tratamiento en el grupo de pacientes C, (Cuadro 8). La función sexual fue normal en 42 mujeres (84 %) que tenían un año de tratadas, 45 (90 %) de las que tenían dos años y 46 (92 %) de las que tenían 3 años ($P=0,000$). En este grupo, la disfunción sexual varió de 8 pacientes (16 %) a 5 (10 %) y a 4 (8 %) en los períodos temporales evaluados ($P=0,560$).

En el B, (Cuadro 9), hubo disfunción sexual en 89 pacientes (59 %) que tenían un año de tratadas

y en 82 (55 %) con tres años de finalizado el tratamiento ($P=0,042$).

Finalmente, en el Cuadro 10 se observan los cambios en la función sexual en relación con el tiempo de finalizado el tratamiento. Hubo mayor frecuencia de disfunción (52 mujeres, 87%) entre aquellas con dos años de culminado el tratamiento ($P=0,000$). La función sexual fue normal en 11 (18 %), 8 (13 %) y 10 (17 %) al año, dos años y tres años de tratadas, respectivamente.

Cuadro 8. Función sexual según el tiempo de finalizado el tratamiento

	Grupo C 50 (100 %)			P
	1 año %	2 años %	3 años %	
Disfunción (3-26)	8 (16)	5 (10)	4 (8)	0,560
Normal (27-36)	42 (84)	45 (90)	46 (92)	0,000

P desviación estándar (DE)

Cuadro 9. Función sexual según el tiempo de finalizado el tratamiento radioterapia quimioterapia concurrente

	Grupo B 150 (100 %)			P
	1 año %	2 años %	3 años %	
Disfunción (3-26)	89 (59)	92 (61)	82 (55)	0,042
Normal (27-36)	61 (41)	58 (39)	68 (45)	0,029

P desviación estándar (DE)

Cuadro 10. Función sexual según el tiempo de finalizado el tratamiento quirúrgico, quimioterapia y radioterapia

	Grupo A 60 (100 %)			P
	1 año %	2 años %	3 años %	
Disfunción (3-26)	49 (82)	52 (87)	50 (83)	0,000
Normal (27-36)	11 (18)	8 (13)	10 (17)	0,068

P desviación estándar (DE)

DISCUSIÓN

La mejoría de las tasas de supervivencias en buena parte de los pacientes oncológicos ha conllevado a un nuevo enfoque oncológico, donde se toma en cuenta el impacto del manejo

clínico en relación con la perspectiva del individuo sobre la capacidad de llevar una vida subjetivamente satisfactoria, lo que conduce a impactar su estado de salud; dando cuenta de una subjetividad no evaluada, por el momento en la mayoría de los indicadores de salud ^(8,24).

En relación con el CCU y sus opciones terapéuticas se analizaron la CVRS y la FS de 240 supervivientes, donde se evidenció que al evaluar la CVRS, no existen diferencias significativas estadísticas en los tres grupos, con puntaje global mayor a 53 puntos, a favor de las pacientes tratadas con cirugía, a diferencia de los otros grupos ($P=0,263$), lo cual coincide con Bae y col.⁽²⁹⁾, donde las pacientes cursaron con una puntuación media de $57,33 \pm 8,47$.

En los componentes de salud física, rol físico y dolor corporal, ($P= 0,000$), ($P= 0,000$) y ($P= 0,028$), respectivamente, existen diferencias estadísticamente significativas en los tres grupos, teniendo mejores resultados en el grupo cirugía, lo cual coincide con Xie y col.⁽⁸⁾ quienes encontraron diferencias significativas en las puntuaciones del componente físico en los tres grupos de medición ($P<0,05$).

Analizar la salud mental en las interrogantes de esa encuesta, se obtuvo diferencias estadísticamente significativas en las pacientes tratadas con cirugía, radioterapia y quimioterapia= $6,54 \pm 0,38$; grupo radioterapia y quimioterapia= $7,02 \pm 0,65$ y pacientes tratadas con cirugía= $8,96 \pm 0,28$ ($P= 0,017$). En la sub-escala de vitalidad se evidenció mejores resultados al grupo sometido solo a cirugía con puntaje de $7,96 \pm 0,28$ ($P= 0,017$), lo cual no coincide con Bae y col.⁽²⁹⁾. Quienes encontraron depresión moderada a severa ($11,00 \pm 5,06$), demostrando que las pacientes con CCU tenían niveles más altos de depresión y menor CVRS. En ese sentido, la causa aparente de pacientes, es la condición de matriarcado, pues son ellas quienes deben ubicar soluciones necesarias para aliviar las dificultades de su entorno y suyas mismas.

El componente que evaluó la transición de salud en el tiempo de los tres grupos, permanecieron con valores similares después del tratamiento recibido, sin diferencias estadísticas significativas ($P= 0,040$), lo cual es opuesto a lo descrito por Xie y col.⁽⁸⁾ quienes evidenciaron

aumento gradual desde el tratamiento, llegando a la puntuación más baja a 1 mes después del tratamiento para los pacientes con cáncer en estadios tempranos y avanzados, recuperándose entre 1 y 6 meses después del tratamiento.

Al relacionar el comportamiento en el tiempo de este estudio, diferencia con Xie y col.⁽⁸⁾, demostrándose que el promedio de pacientes, posterior a recibir técnicas radiantes más quimioterapia, no aumenta en las puntuaciones mayores de los instrumentos, caso contrario a las pacientes quirúrgicas, donde tanto la CVRS y la FS mejoran en el tiempo, ($P= 0,008$), ($P=0,000$) respectivamente, analizado al año, 2 años y 3 años.

Al medir la función sexual, en este estudio se obtuvieron mejores resultados en el grupo cirugía, con un total IFSF (27,93 puntos) en el 76 %, no siendo estadísticamente significativo con una ($P= 0,051$), lo cual es contrario a lo descrito por Zhou y col.⁽³⁸⁾ quienes encontraron disfunción sexual en las pacientes en un 78 % (IFSF $\leq 26,55$ puntos), siendo la puntuación media para el deseo sexual de 2,58; 1,81 para excitación; 2,80 para satisfacción sexual y 2,47 para dispareunia. Mientras que al comparar con Frumovitz y col.⁽⁴⁴⁾ coinciden, puesto que estos informaron que las supervivientes de CCU tratados con cirugía, solo pueden esperar una CV y una FS mejor al comparar con las pacientes tratadas con radioterapia.

Concluimos: Los resultados de este estudio indican que los tratamientos actuales para tratar mujeres con CCU tienen efectos adversos en la CV, CVRS y FS y aunque pareciera ser el tratamiento quirúrgico el mejor, solo se puede ofrecer, según los reportes actuales a pacientes con estadios iniciales.

RECOMENDACIONES

Realizar abordaje multidisciplinario de este grupo de pacientes en vista de la disfunción

sexual evidente en las pacientes, sobre todo en quienes se indicó adyuvancia con radioterapia más quimioterapia concurrente.

Establecer pautas de seguimiento y tratamiento a través del apoyo de psicólogos, sexólogos y terapeutas sexuales, para mejorar su CVRS y FS, incluyendo además a su pareja como parte de las estrategias.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS

- Shrestha AD, Neupane D, Vedsted P, Kallestrup P. Cervical Cancer Prevalence, Incidence and Mortality in Low and Middle Income Countries: A Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(2):319-324.
- Denny L, Anorlu R. Cervical cancer in Africa. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(9):1434-1438.
- Melan K, Janky E, Macni J, Ulric-Gervaise S, Dorival MJ, Veronique-Baudin J, et al. Epidemiology and survival of cervical cancer in the French West-Indies: Data from the Martinique Cancer Registry (2002-2011). *Glob Health Action*. 2017;10(1):1337341.
- Hernández D, Apresa T, Patlán R. Panorama epidemiológico del cáncer cervicouterino. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015;53:S154-161.
- Capote L. Resumen del cáncer en Venezuela. 2012. *Rev Venez Oncol*. 2015;27(4):256-268.
- Sociedad Anticancerosa de Venezuela y Centro de Estadística - Universidad Simón Bolívar. Informe de pronósticos de la mortalidad e incidencia de cáncer en Venezuela año (2016). [Actualizado 2017. Recuperado octubre 2018]. Disponible en: URL: <https://www.cancervenezuela.org/descargas/boletin-incidencia-mortalidad-cancer-informe-pronosticos-mortalidad-venezuela-2016.pdf>
- Medina F, Sánchez J, Calderaro F, Borges A, Rennola A, Bermúdez C, et al. Cáncer de cuello uterino. Consenso nacional para el diagnóstico y tratamiento 2010. *Rev Venez Oncol*. 2011;23(2):102-129.
- Xie Y, Zhao F, Si-Han L, Huang H, Pan X, Yang C, et al. Assessment of quality of life for the patients with cervical cancer at different stage. *Chin J Cancer*. 2013;32:275-282.
- Hernández D, Linaldi F, Apresa T, Escudero P, Alvarado I, Ornelas L, et al. Factores asociados con incumplimiento para tamizaje en cáncer de cérvix. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2007;45:313-320.
- Lopez MS, Baker ES, Maza M, Fontes-Cintra G, Lopez A, Carvajal JM, et al. Cervical cancer prevention and treatment in Latin America. *J Surg Oncol*. 2017;115(5):615-618.
- Ibeanu OA. Molecular pathogenesis of cervical cancer. *Cancer Biol Ther*. 2011;11(3):295-306.
- Zeng Y, Ching Shirley S, Loke A. Quality of life measurement in women with cervical cancer: implications for Chinese cervical cancer survivors. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:30
- Schwaiger C, Aruda M, LaCoursiere S, Rubin R. Current guidelines for cervical cancer screening. *J Am Acad Nurse Pract*. 2012;24(7):417-424.
- Wright JD, Matsuo K, Huang Y, Terga A, Hou, J, Khoury-C, et al. Prognostic Performance of the 2018 International Federation of Gynecology and Obstetrics Cervical Cancer Staging Guidelines. *Obstet Gynecol*. 2019;134(1):49-57.
- Mathevet P, Lecuru F, Bouttitie F, Magaud L, Guyon F, Querleu D, et al. Sentinel lymph node biopsy for early cervical cancer: Results of a randomized prospective, multicenter study (Senticol 2) comparing adding pelvic lymph node dissection vs sentinel node biopsy only. *Eur J Cancer*. 2021;148:307-315.
- Liontos M, Kyriazoglou A, Dimitriadis I, Dimopoulos MA, Bamias A. Systemic therapy in cervical cancer: 30 years in review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;137:9-17.
- Brucker SY, Ulrich UA. Surgical treatment of early-stage cervical cancer. *Oncol Res Treat*. 2016;39(9):508-514.
- Naga Ch P, Gurram L, Chopra S, Mahantshetty U. The management of locally advanced cervical cancer. *Curr Opin Oncol*. 2018;30(5):323-329.
- Marquina G, Manzano A, Casado A. Targeted agents in cervical cancer: Beyond Bevacizumab. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(5):40.
- Rodríguez Á, Santos M, Noguera M, Romero L. Seguimiento y sobrevida de pacientes con carcinoma invasor del cuello uterino. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2008;68:81-86.
- Sepúlveda P, González F, Napolitano C, Roncone E, Cavada G. Cáncer de cuello uterino: sobrevida a 3 y 5 años en Hospital San José. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2008;73:151-154.

22. Jones G, Ledger W, Bonnett T, Radley S, Parkinson N, Kennedy S. The impact of treatment for gynecological cancer on health-related quality of life (HRQoL): A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:26-42.
23. Zeng Y, Ching Shirley S, Loke A. Quality of life measurement in women with cervical cancer: Implications for Chinese cervical cancer survivors. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:30.
24. Roizen M, Figueroa C, Salvia L, Comité calidad vida y salud. Calidad de vida relacionada con la salud en niños con enfermedades crónicas: comparación de la visión de los niños, sus padres y sus médicos. *Arch Argent Pediatr*. 2007;105:305-313.
25. Torres P, Irrarázaval M, Fasce G, Urrejola R, Pierotic M, León H, et al. Calidad de vida en pacientes con cáncer de cuello uterino: experiencia FALP. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2010;75:383-389.
26. Matute V, Arévalo C, Espinoza A. Estudio transversal: prevalencia de disfunción sexual femenina y factores asociados en pacientes del Hospital José Carrasco Arteaga. *Rev Méd HJCA*. 2016;8:19-24.
27. Lee Y, Lim M, Kim S, Joo J, Lee D, Park S. Comparison of quality of life and sexuality between cervical cancer survivors and healthy women. *Cancer Res Treat*. 2016;48:1321-1329.
28. Boa R, Grénman S. Psychosexual health in gynecologic cancer. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143:147-152.
29. Bae H, Park H. Sexual function, depression, and quality of life in patients with cervical cancer. *Support Care Cancer*. 2016;24:1277-1283.
30. Fernandes W, Kimura M. Calidad de vida relacionada a la salud de mujeres con cáncer de cuello uterino. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2010;18: 65-72.
31. Die-Trill M. Aspectos psicológicos específicos del cáncer en las mujeres. *ARBOR Ciencia, Pensamiento y Cultura*. 2015;191:a240.
32. Frank J, Mistretta P, Will J. Diagnosis and treatment of female sexual dysfunction. *Am Fam Physician*. 2008;77:635-642.
33. Grion R, Baccaro L, Vaz A, Costa L, Conde D, Pinto A. Sexual function and quality of life in women with cervical cancer before radiotherapy: A pilot study. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293:879-886.
34. Jensen PT, Froeding LP. Pelvic radiotherapy and sexual function in women. *Transl Androl Urol*. 2015;4(2):186-205.
35. Cerda P, Pino P, Urrutia M. Calidad de vida en mujeres histerectomizadas. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2006;71:216-221.
36. Rannestad T, Eikelan O, Helland H, Qvarnstrom U. The quality of life in women suffering from gynecological disorders is improved by means of hysterectomy. Absolute and relative differences between pre-and postoperative measures. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001;80:46-51.
37. Plotti F, Terranova C, Capriglione S, Crispino S, Li Pomi A, Nardone C, et al. Assessment of quality of life and urinary and sexual function after radical hysterectomy in long-term cervical cancer survivors. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28:818-823.
38. Zhou W, Yang X, Dai Y, Wu Q, He G, Yin G. Survey of cervical cancer survivors regarding quality of life and sexual function. *J Can Res Ther*. 2016;12:938-944.
39. Dahiya N, Acharya AS, Bachan Di, Sharma D, Gupta Hareesh K, et al. Quality of life of patients with advanced cervical cancer before and after chemoradiotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(7):3095-3099.
40. Organización Mundial de la Salud. The World Organization quality of life instruments. [Actualizado 2005. Recuperado octubre 2018]. Disponible en: URL: <http://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/>.
41. Lugo L, García H, Gómez C. Confiabilidad del cuestionario de calidad de vida en salud SF-36 en Medellín, Colombia. *Rev Facultad Nac Salud Pública*. 2006;24:37-50.
42. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana J, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit*. 2005;19:135-150.
43. Rosen R, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shabsigh R, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): A Multidimensional Self-Report Instrument for the Assessment of Female Sexual Function. *J Sex Marital Ther*. 2000;26:191-208.
44. Frumovitz M, Sun C, Schover L, Munsell M, Jhingran A, Wharton J, et al. Quality of life and sexual functioning in cervical cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2005;23:7428-7436.

PSA 6 MESES DESPUÉS DE TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO CASTRACIÓN- SENSIBLE

CARLOS SUCRE M, GUILLERMO BORGA H, LILIAM VIVAS C, HÉCTOR SALAZAR A, MILKA GONZÁLEZ G, ÁNGELA OTERO V

SERVICIO DE ONCOLOGÍA ARSUVE S.C.

TRABAJO GANADOR PREMIO “DR. ALEJANDRO CALVO LAIRET” 2022

RESUMEN

El cáncer de próstata sensible a castración avanzado, ha cambiado la terapéutica en los últimos años; inicialmente se basaba en deprivación androgénica asociado a anti-andrógeno; actualmente, se combina deprivación androgénica con segundo fármaco (abiraterona, enzalutamida, docetaxel, entre otros). El PSA total tiene valor pronóstico posterior al inicio de tratamiento, relacionado con mortalidad. **OBJETIVO:** Describir el comportamiento del PSA posterior a 6 meses de la primera línea en pacientes con cáncer de próstata sensible a castración avanzado. **MÉTODO:** Estudio retrospectivo, descriptivo de cohorte analítico unicéntrico. 70 pacientes, recibieron tratamiento con deprivación androgénica + docetaxel, enzalutamida o abiraterona. Se realizó análisis de intervalo libre de progresión en 40 pacientes con 2 años de seguimiento. **RESULTADOS:** Pacientes con alta carga tumoral tuvieron menor intervalo libre de progresión que el grupo de baja carga tumoral. Se realiza gráfico de Kaplan-Meier se obtiene una media de intervalo libre de progresión a 2 años, según el valor del PSA a 6 meses de tratamiento: PSA $\leq 0,2$ ng/mL no alcanzó la media, PSA $> 0,2$ y $\leq 4,0$ ng/mL 18,81 meses, PSA > 4 ng/mL 9,09 meses. **CONCLUSIONES:** En este estudio, el grupo de alto volumen tiene peor pronóstico en términos de intervalo libre de progresión, ya sea enfermedad metastásica o en recaída. Grupo de alto riesgo, con un PSA a los 6 meses > 4 ng/mL, tuvo una media de 9,09 meses, siendo este el grupo de peor pronóstico. Se requiere mayor seguimiento para establecer conclusiones robustas en términos de supervivencia global.

PALABRAS CLAVE: Adenocarcinoma, próstata, metastásico, recaída, antígeno prostático específico, quimioterapia.

SUMMARY

The metastatic hormone sensitive prostate cancer treatment strategies have changed in the past years from androgen deprivation therapy with an associated antiandrogen, to a less stringent combination of androgenic deprivation with a second drug (abiraterone, enzalutamide, docetaxel, and others). After the treatment initiation, total prostate specific antigen has prognostic value that relates to patient mortality. **OBJECTIVE:** Describe the fluctuations of after 6 months of first line therapy treatment in patients with metastatic hormone sensitive prostate cancer. **METHOD:** This is a single center retrospective descriptive study. Our sample population includes 70 patients that received androgenic deprivation + docetaxel, enzalutamide or abiraterone. Survival analysis was performed with prostate specific antigen as the primary endpoint in a subgroup of 40 patients that received follow-up for 2 years. **RESULTS:** The patients with a high tumor burden had lower free interval that those with low tumor burden. A Kaplan-Meier was made the media of PFS at 2 years according to the PSA value at 6 months of treatment: PSA ≤ 0.2 ng/mL did not reach the media, PSA > 0.2 and ≤ 4.0 ng/mL 18.81 months PSA > 4 ng/mL 9.09 months. **CONCLUSIONS:** In this study, the group with a higher disease volume demonstrated lower interval free survival independently of metastatic disease or recurrence. The high-risk group, with a PSA at 6 months > 4 ng/mL, had a lower median PFS compared to the other 2 groups (9.09 months). Longer follow-ups are required for robust the conclusions in regards to overall survival

KEY WORDS: Adenocarcinoma, prostate, metastatic, relapsed, prostate-specific antigen, chemotherapy.

Recibido: 10/10/2022 Revisado: 12/11/2022

Aceptado para publicación: 04/12/2022

Correspondencia: Dr. Carlos Sucre M. Centro Médico
Docente la Trinidad. Av. Intercomunal el Hatillo.
Caracas. E-mail: carlossucrem@gmail.com.

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

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la causa de malignidad no cutánea más común en varones y es la tercera causa de mortalidad por cáncer en varones en EE.UU.⁽¹⁾. En Venezuela la Sociedad Anticancerosa reporta en el año 2019 como la primera causa de incidencia de cáncer en varones una tasa de 51,21 por cada 100 000 hombres y una mortalidad de 21,53 fallecido por cada 1 000 hombres⁽²⁾. Esta enfermedad está caracterizada por una extensa heterogeneidad clínica y biológica. Su presentación clínica y la historia natural de esta patología es muy amplia, variando entre una enfermedad relativamente indolente localizada, a una enfermedad rápidamente progresiva y altamente invasiva⁽³⁾. Apesar de esta heterogeneidad, el cáncer de próstata responde a la depleción gonadal de testosterona, ya sea por castración médica o quirúrgica; lo cual señala la importancia de la señalización de andrógenos en el crecimiento tumoral. Por esta razón, esta maniobra terapéutica se mantiene como la piedra angular del tratamiento en enfermedad avanzada⁽³⁾. La recurrencia y aparición del cáncer de próstata resistente a la castración, invariablemente puede ocurrir posterior al restablecimiento de la señalización del eje de andrógenos en ausencia de la estimulación de este. Existe el desarrollo de muchas herramientas terapéuticas de segunda generación dirigidas a los receptores de andrógeno; y otras terapias que han mejorado el pronóstico en los pacientes con cáncer de próstata resistente a castración; sin embargo, estas intervenciones no son curativas y el cáncer de próstata resistente a castración metastásico permanece siendo una enfermedad fatal⁽⁴⁾.

En este sentido, el tratamiento de la enfermedad sensible a castración con las mejores herramientas terapéuticas probablemente mejore la supervivencia global y el intervalo libre de

progresión de estos pacientes, retarde la aparición de la enfermedad resistente a castración, mejorando de esta forma la calidad de vida y la supervivencia⁽⁵⁾.

En la actualidad el pronóstico en hombres con cáncer de próstata metastásico sensible a castración ha mejorado con el uso de bloqueo androgénico total (BAT) asociado a docetaxel⁽⁶⁻¹⁰⁾ o un antiandrógeno de segunda generación que bloquee el eje del receptor de andrógeno, destacando abiraterona^(11,12), apalutamida⁽¹³⁾ y enzalutamida^(14,15). Por otra parte, en 2018 se estableció que la radioterapia al tumor primario en enfermedad metastásica de bajo volumen también proporciona mejoría en términos de supervivencia global en este grupo de pacientes⁽¹⁵⁾. Hasta la fecha no se ha establecido cual de todas las terapéuticas disponibles es la mejor opción para los pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a castración.

El PSA es una proteína de la familia de las calicreínas que pesa 28 kDa, conformando un grupo de proteasas de serina que son codificados en el cromosoma 19K13⁽¹⁶⁾. El PSA es sintetizado por el epitelio acinar y ductal, segregado a la luz de los túbulos de la glándula prostática, siendo una proteína órgano específica, pero no cáncer específico, pues el tejido prostático normal produce mayores cantidades de PSA por gramo de tejido del cáncer, y los tumores de próstata bien diferenciado a su vez producen mayores niveles de PSA que el cáncer pobremente diferenciado⁽¹⁷⁾. El valor del antígeno prostático durante el tratamiento en el paciente con cáncer de próstata sensible a castración metastásico tiene valor pronóstico, pues los pacientes que presentan menos de 0,2 ng/mL de PSA en cualquier momento después de haber iniciado la deprivación androgénica (DA), mejor pronóstico en términos de supervivencia global, superior a los que no alcanzan este punto de corte posterior al tratamiento⁽¹⁸⁾. De esta forma, cabría esperar el mismo comportamiento en pacientes que son sometidos a DA + alguna

maniotra terapéutica adicional, como docetaxel, abiraterona o enzalutamida.

En Venezuela no hay datos publicados sobre supervivencia global e intervalo libres de progresión de los pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, ni tampoco hay datos publicados hasta la fecha sobre el valor del PSA como marcador pronóstico en este grupo particular de pacientes.

ANTECEDENTES

La piedra angular del tratamiento del cáncer de próstata metastásico es el bloqueo androgénico total. Este bloqueo puede ser quirúrgico (orquidectomía bilateral) o médico (agonistas y antagonistas de la GnRH). Hasta el año 2013 la primera línea aprobada de tratamiento en EE.UU y Europa era la DA, con una duración media de sensibilidad a este tratamiento que variaba entre 24 y 36 meses; con una supervivencia media cercana a los 30 meses.

En el año 2013 se publicó el GETUG-AFU 15 trial, donde se concluyó que agregar docetaxel a la DA no confería beneficios en términos de supervivencia global⁽⁷⁾. En el año 2015 el estudio CHAARTED demostró que agregar 6 ciclos de tratamiento con docetaxel a la DA se traduciría en un aumento significativo de la supervivencia global, con un *Hazard ratio* (HR) de 0,61 y una P estadísticamente significativa menor a 0,001 contra la DA sola; con valores de 57,6 meses vs. 44 meses a favor de la combinación con docetaxel, en enfermedad de alto volumen⁽⁸⁾. En 2016 fue publicado el estudio STAMPEDE, el cual también arrojó datos a favor de la combinación de DA y docetaxel sobre DA sola, con beneficios en términos de supervivencia global, con valores de 71 meses para DA sola vs. 81 meses para DA más docetaxel, con un HR de 0,78 y una P de 0,006; valores estadísticamente significativos^(9,10). Ante esta nueva evidencia se aprobó en el año 2016 el uso de docetaxel combinado con DA total como primera línea de

tratamiento en carcinoma de próstata metastásico sensible a castración; considerando, además, que los pacientes con alto volumen de enfermedad eran los que tenían mayor beneficio de este tratamiento combinado.

La abiraterona es un inhibidor potente selectivo e irreversible de la enzima 17 alfa hidroxilasa/C17,20/liasas (CYP17), la cual cataliza la conversión de pregnenolona y progesterona a dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona respectivamente; lo cual produce un bloqueo de la activación del eje del receptor de andrógeno⁽¹⁹⁾. El estudio LATITUDE, publicado en el año 2017, demostró que agregar abiraterona y prednisona a la DA, en pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a castración, confería un aumento significativo en la supervivencia global; con valores de 33 vs. 14,8 meses para abiraterona vs. DA respectivamente y un HR de 0,47⁽¹¹⁾. Ese mismo año se publicó el STAMPEDE trial, que obtiene unos resultados similares, demostrando un beneficio en términos de supervivencia global al agregar Acetato de abiraterona y prednisona al tratamiento con DA, comparado con DA sola, con un HR de 0,63; lo cual se corresponde con 83 % de supervivencia a los 3 años vs. 76 % para abiraterona + DA vs. DA como monoterapia⁽¹²⁾. Por estas razones desde el año 2017 está aprobado el uso de abiraterona en cáncer de próstata metastásico sensible a castración combinado con bloqueo androgénico total, para bajo y alto volumen tumoral.

La enzalutamida es un inhibidor potente de la señalización de los receptores de andrógenos, bloqueando los pasos de la vía de señalización de este receptor. Bloquea el receptor de manera competitiva, por lo que inhibe la traslocación nuclear de los receptores activados; siendo catalogado como un antiandrógeno de segunda generación. En el año 2019 con el estudio ARCHES, la enzalutamida demostró mejoría en términos de intervalo libre de progresión al

combinarla con DA vs. DA como monoterapia; con un *HR* de 0,39 y valores absolutos en términos de supervivencia global de 19 meses para DA monoterapia, mientras que el grupo de enzalutamida no alcanzó la media ⁽¹⁴⁾.

En ASCO GUG 2022 se presentaron los datos de supervivencia global ⁽¹⁹⁾. Por su parte, el estudio ENZAMET también presentado en el año 2019, con un diseño similar donde comparan DA + enzalutamida vs. DA, con un *HR* de 0,67 a favor de la combinación ⁽¹⁵⁾. Desde el año 2019 la enzalutamida está aprobada para el tratamiento de carcinoma de próstata metastásico sensible a castración para bajo y alto volumen tumoral.

Durante muchos años el antígeno prostático total ha sido utilizado como marcador pronóstico y de seguimiento durante el tratamiento. El valor de PSA previo al inicio del tratamiento y al completar el mismo, está asociado con la supervivencia global en este grupo de paciente. Se ha demostrado que, valores de PSA < 0,2 ng/mL en cualquier momento después del inicio de la DA, se asocia con mejor pronóstico en términos de supervivencia global ⁽¹⁸⁾. Existe evidencia del valor pronóstico de los niveles de PSA posterior al tratamiento de primera línea, el primer trabajo publicado que hizo mención a esto, fue el del grupo de Oncología del Suroeste (SWOG) en el INT-0162, ellos establecen tres grupos pronóstico según los niveles de PSA, posterior a tratamiento de primera línea: $\leq 0,2$ ng/mL, $> 0,2$ y $\leq 4,0$ ng/mL; y > 4 ng/mL. El grupo de $\leq 0,2$ ng/mL tiene mejor supervivencia global, con una media de 75 meses, 44 meses para el grupo $> 0,2$ y $\leq 4,0$ ng/mL y apenas 13 meses para el grupo con un PSA $> 4,0$ ng/mL ⁽²¹⁾. Esta información se confirma en el estudio publicado por Harshman y col., en el año 2018, donde se establecen los mismos grupos de riesgo y se obtienen resultados similares en términos de supervivencia global, siendo de 60,4 meses, 45,5 meses y 25,2 meses para los grupos $\leq 0,2$ ng/mL, $> 0,2$ y $\leq 4,0$ ng/mL y $> 4,0$ ng/mL respectivamente ⁽²²⁾. Tanto el trabajo INT-0162 del SWOG como el publicado por Harshman y

col., utilizan la DA + un antiandrógeno como herramienta terapéutica. No hay datos publicados en nuestro país que hagan estimación de riesgo con respecto a los valores del antígeno prostático después de primera línea de tratamiento en cáncer de próstata metastásico sensible a castración.

En Venezuela, hasta la fecha, no hay datos publicados, sobre las características de los pacientes de cáncer de próstata metastásicos sensible a castración, su ILP (intervalo libre de progresión y supervivencia global (SG) asociados a la primera línea de tratamiento. Este trabajo tiene como objetivo principal documentar el ILP de los pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a castración que reciben tratamiento con bloqueo androgénico total combinado con docetaxel, abiraterona o enzalutamida y su correlación con el PSA durante el curso de la primera línea de tratamiento.

MÉTODO

Tipo de estudio

Retrospectivo, transversal y corte analítico.

Población y muestra

Se analizaron todas las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata metastásico sensible a castración y recaídas de carcinoma de próstata sensible a castración, del servicio de Oncología ARSUVE S.C. con sede en el Instituto Médico La Floresta y Centro Médico Docente La Trinidad, durante los años 2015 y 2021 que recibieron tratamiento de primera línea con bloqueo androgénico total asociado a docetaxel, abiraterona o enzalutamida. Se estableció 12 meses de seguimiento, para determinar medias de intervalo libre de progresión.

Procedimientos

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con adenocarcinoma de próstata metastásico sensible a castración y recaídas de

carcinoma de próstata sensible a castración, del servicio de Oncología ARSUVE S.C. Se registraron datos demográficos, histológicos y bioquímicos de dichos pacientes. Se registró, sitio de metástasis, primera línea de tratamiento asociada al bloqueo androgénico total y valores de antígeno prostático total previo al inicio de tratamiento y 6 meses después del inicio del mismo. Se distribuyeron los pacientes en 3 grupos de riesgo, utilizando los valores de PSA para establecer los mismos, siendo $\leq 0,2$ ng/mL, $> 0,2$ y $\leq 4,0$ ng/mL y $> 4,0$ ng/mL (riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente) ^(21,23). Se calcularon ILP posterior a dos años de seguimiento en cada grupo de pacientes. Se define ILP como el tiempo entre el momento del diagnóstico de la recaída o la enfermedad metastásica, hasta la progresión de enfermedad tras primera línea de tratamiento. Se define alta carga tumoral como la presencia de metástasis visceral o ≥ 4 lesiones óseas siendo al menos ≥ 1 lesión extra vertebral y pélvica ⁽⁸⁾. Se documentaron parámetros de respuesta a tratamiento oncológico, según criterios RECIST 1.1 ⁽²⁴⁾.

Tratamiento estadístico adecuado

Se incluyeron en un formato de recolección de datos los datos de cada historia clínica para su posterior análisis. Los datos de los pacientes fueron organizados y registrados utilizando el programa *Excel de Microsoft Office 365*. Se presentaron los datos en Figuras de barras. Se realizaron cálculos de medias y se determinó la moda. Los datos fueron representados en valores absolutos y/o valores relativos según cada caso. Para la presentación del ILP se emplea la gráfica de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Se incluyeron 70 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata metastásico o en recaída sensible a la castración, que recibieron

tratamiento con bloqueo androgénico total asociado a docetaxel, abiraterona o enzalutamida, entre los años 2015 y 2021. La media para la edad fue de 69,44 años ($DE \pm 9,12$ años). Del total de la muestra, 20 pacientes (28,57 %) se presentaron como una recaída (incluyendo estadios I, II y III) y 50 pacientes (71,43 %) debutaron con enfermedad metastásica (Figura 1). El puntaje de Gleason también fue tomado en consideración, siendo los puntajes de 8 y 9 los más frecuentes, con 17 pacientes (24,28 %) cada uno (Figura 2). Se distribuyeron los pacientes según el sitio de metástasis o recaída, siendo mayor la frecuencia para compromiso óseo (74 %) y ganglionar (40 %) en pacientes con debut metastásico; mientras que, en pacientes en recaída, fue más frecuente la afectación ganglionar (65 %) seguida de la ósea (50 %). En ambos grupos de pacientes, la afectación de múltiples localizaciones también fue registrada, siendo de 42 % para enfermedad metastásica y 35 % para pacientes con recaída (Figura 3 y 4).

En cuanto al tratamiento oncológico, 34 pacientes (48,57 %) recibieron docetaxel, 10 pacientes (14,28 %) abiraterona y 22 pacientes (31,42 %) enzalutamida (Figura 5). Se hace la salvedad que 4 pacientes iniciaron abiraterona justo al concluir el tratamiento con docetaxel, por consideración del oncólogo tratante. En cuanto al volumen tumoral, se documentan por volumen de enfermedad, 21 pacientes con baja carga tumoral y 49 pacientes con alta carga tumoral.

Se distribuyen los pacientes de nuestra muestra según valores del PSA 6 meses después de haber iniciado primera línea de tratamiento, obteniéndose 34 pacientes (48,57 %) con un PSA $\leq 0,2$ ng/mL; 21 pacientes (30 %) con valores de PSA $> 0,2$ y $\leq 4,0$ ng/mL y 15 pacientes (21,43 %) con un valor $> 4,0$ ng/mL (Figura 6).

Para el análisis de ILP cuantificado por PSA y criterios RECIST 1.1, se incluyen los pacientes que tienen al menos 2 años de seguimiento, para un total de 40 pacientes, con el fin de analizar el ILP según volumen tumoral y el PSA después

de 6 meses de tratamiento. Se registran valores de ILP según carga tumoral en pacientes con enfermedad metastásica o recaídas, evidenciando que los grupos de peor pronóstico son alto volumen tumoral en enfermedad metastásica o en recaída, con una media de 15,8 y 13,8 meses respectivamente (Cuadro 1).

Los ILP se presentan en un gráfico de Kaplan-Meier (Figura 7); la media en términos de ILP para el grupo con $PSA \leq 0,2$ ng/mL no fue alcanzada (>24 m); el grupo con $PSA > 0,2$ y $\leq 4,0$ ng/mL con una media 18,81 meses y el grupo con un $PSA > 4,0$ ng/mL tiene una media de 9,09 meses.

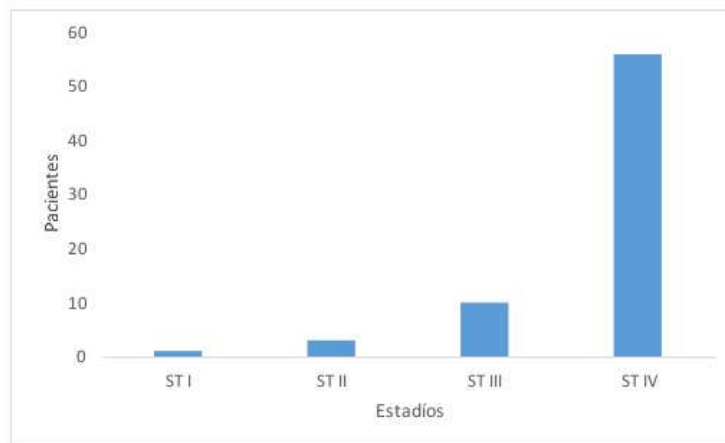


Figura 1. Distribución de pacientes con ADC de próstata metastásico o en recaída.

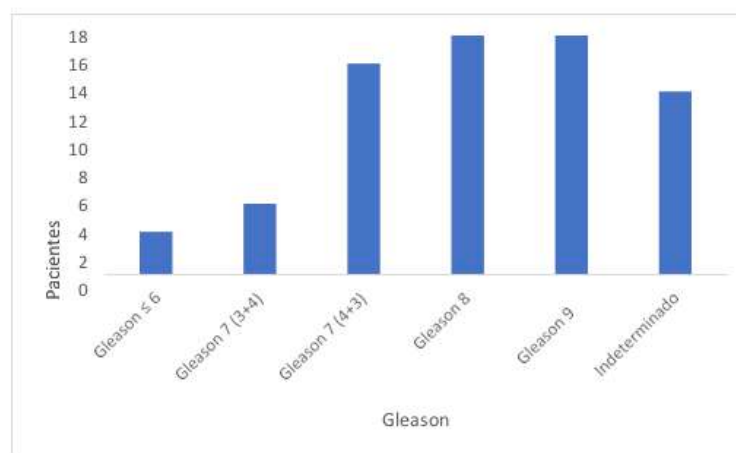


Figura 2. Distribución de pacientes con ADC de próstata metastásico o en recaída según el Gleason.

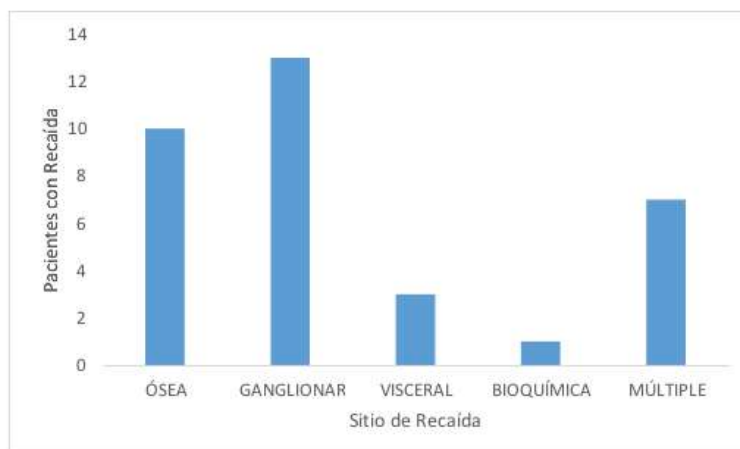


Figura 3. Distribución de pacientes con ADC de próstata según el sitio de recaída.

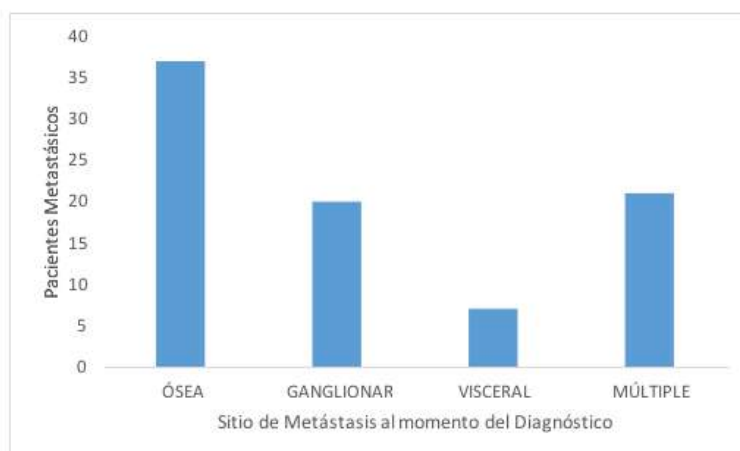


Figura 4. Distribución de pacientes con ADC de próstata según el sitio de metástasis.

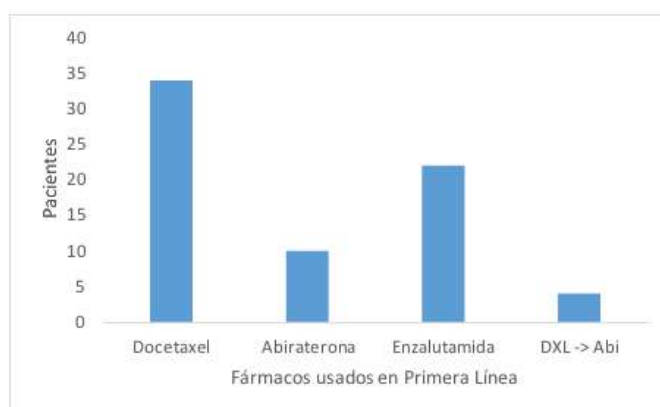


Figura 5. Distribución de pacientes con ADC de próstata según el tratamiento de primera línea.

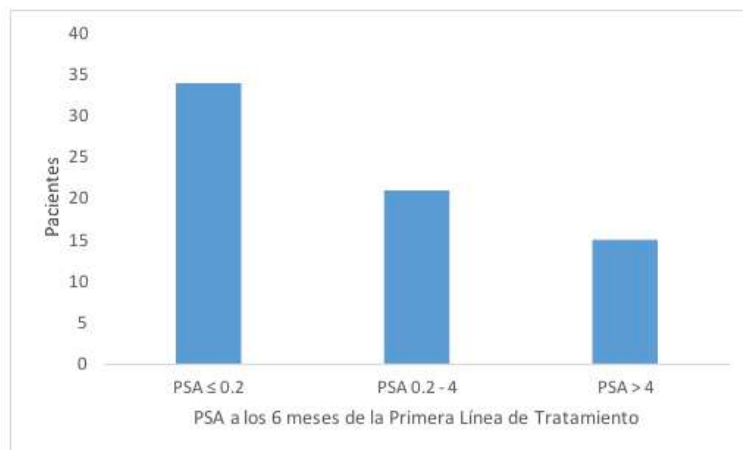


Figura 6. Distribución de pacientes con ADC de próstata metastásico o en recaída según valores del PSA 6 meses después del inicio de la primera línea de tratamiento.

Cuadro 1. Distribución de los pacientes según el volumen tumoral y sus ILP según estatus metastásico o recaídas en pacientes con ADC de próstata

	Bajo Volumen %	ILP (media)	Alto Volumen %	ILP (media)
Enfermedad Metastásica	12 (20)	20 m	19 (45)	15,8 m
Enfermedad Recaída	2 (10)	> 24 m	7 (25)	13,8 m

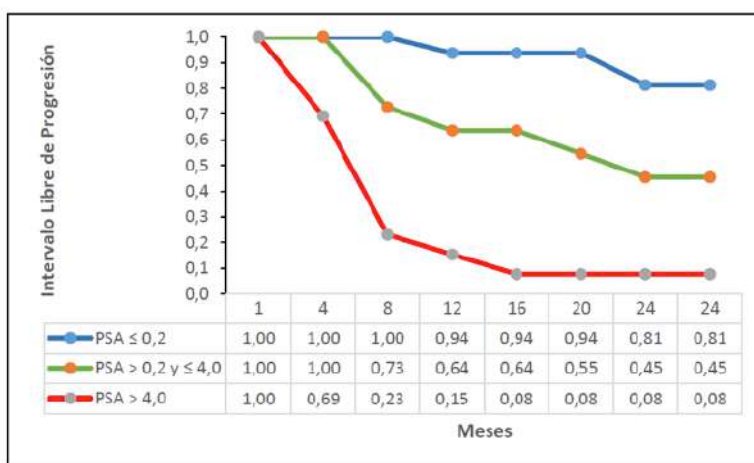


Figura 7. Kaplan-Meier: ILP de pacientes con ADC de próstata metastásico o en recaída según valores del PSA 6 meses después del inicio de la primera línea de tratamiento.

DISCUSIÓN

En el estudio, el 48,56 % de los pacientes tenían un Gleason mayor a 7; al igual que lo descrito por Hussain y col., en el año 2006 con 47 %⁽²⁰⁾; por su parte, Harshman y col.⁽²¹⁾, obtuvieron un valor de 68,4 % para Gleason mayor a 7. Tenemos el elemento de mayor evidencia en este estudio, fue el valor de PSA obtenido posterior a 6 meses de haber iniciado tratamiento oncológico, registrándose en términos de ILP una media > 24 meses para el grupo de bajo riesgo, > 24 meses para riesgo intermedio y 10,46 meses para alto riesgo. En el año 2006, Hussain y col., describen la asociación entre el PSA a los 6 meses del inicio de tratamiento, concluyendo que un PSA $\leq$ 4,0 ng/mL era un fuerte indicador de SG, con unas medias de 75 meses para el grupo de bajo riesgo, 44 meses para el grupo intermedio y apenas 13 meses para el de alto riesgo⁽²⁰⁾. Harshman y col., describen la misma tendencia en 2018; 60,4 meses para bajo riesgo, 51,9 meses para riesgo intermedio y 22,2 meses para el grupo de alto riesgo, en términos de supervivencia global⁽²¹⁾. Furkan D y col., comparten los mismos hallazgos, concluyéndose en este estudio que el PSA posterior a tratamiento es un marcador predictivo de mortalidad en este grupo de pacientes⁽²²⁾. Si bien es cierto, nuestros hallazgos son referentes al ILP y la bibliografía consultada basa sus hallazgos en la SG; es probable que con la tendencia de las curvas se obtengan valores similares a los obtenidos por otros autores, sólo se requiere mayor tiempo de seguimiento para darle poder estadístico a nuestros hallazgos.

Concluimos en que el PSA es un marcador de fácil acceso que ha demostrado poder diagnóstico y actualmente se fortalece su valor predictivo de mortalidad. En este trabajo, los pacientes con alta carga tumoral ya sea por enfermedad metastásica o recaídas sensibles a la castración, tienen ILP menores a los grupos de baja carga tumoral, siendo necesario mayor seguimiento

para establecer diferencias en términos de SG. Se comparten similitudes con la bibliografía consultada, si bien es cierto, nuestra data requiere mayor seguimiento, pudimos demostrar que un PSA > 4,0 ng/mL a los 6 meses de haber iniciado tratamiento oncológico, se relaciona con un menor tiempo de ILP en este grupo de pacientes. Una mayor muestra con mayor tiempo de seguimiento sería ideal para darle mayor poder estadístico al estudio.

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs B, Jemal A. Cancer statistics, 2022. Disponible en: URL: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21708>.
2. Sociedad Anticancerosa de Venezuela. Boletín de los Pronósticos de la Mortalidad e Incidencia de Cáncer en Venezuela 2019. Disponible en: URL: <https://www.cancervenezuela.org/publicaciones/pronosticos-mortalidad-incidencia-cancer-venezuela-2019-3/>
3. Attard G, Parker C, Eeles RA, Schröder F, Tomlins S, Tannock I, et al. Prostate cancer. Lancet. 2016;387(10013):70-82.
4. Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: Directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. J Clin Oncol. 2005;23(32):8253-8261.
5. Dai C, Heemers H, Sharifi N. Androgen signaling in prostate cancer. Cold Spring Harb Perspect Med. 2017;7(9):a030452.
6. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med. 2015;373:737-746.
7. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-Deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): A randomised, open label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14:149-158.
8. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard D, Hahn NM, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHARTED trial. J Clin Oncol. 2018;36:1080-1087.

9. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: Long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol.* 2019;30:1992-2003.
10. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first line long term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1163-1177.
11. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): Final overall survival analysis of a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:686-700.
12. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, P Dearnaley DP, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med.* 2017;377:338-351.
13. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes A, Robert Given R, et al. Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer final survival analysis of the randomized double-blind, phase III TITAN study. *J Clin Oncol.* 2021;39:2294-2303.
14. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein E, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37:2974-2986.
15. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:121-131.
16. Schweizer MT, Cheng HH, Tretiakova MS, Vakar-Lopez F, Klemfuss N, Konnick E, et al. Mismatch repair deficiency may be common in ductal adenocarcinoma of the prostate. *Oncotarget.* 2016;7(50):82504-82510.
17. Value of molecular forms of prostate-specific antigen and related kallikreins, hK2, in diagnosis and staging of prostate cancer. In: Scardino PT, Marston W, Zelefsky MJ, Vogelzang NJ, Sheinfeld J, Rini, BI, et al, editors. *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology.* 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.p.638-650.
18. Sayegh N, Tripathi N, Chigarira B, Yeonjung Jo, Ryan T, McFarland A, et al. Survival outcomes and characterization of patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) undergoing intensified androgen deprivation therapy (ADT) who do not achieve an optimal PSA response (PSA $\leq$ 0.2 ng/mL). *J Clin Oncol.* 2022;40(6 Suppl):S123.
19. Armstrong AJ, Iguchi T, Azad A, Szmulewitz ZR, Holzbeierlein J, Villers A, et al. Overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) treated with enzalutamide (ENZA) + androgen deprivation therapy (ADT) by high or low disease volume and progression to mHSPC (M0 at diagnosis) or de novo mHSPC (M1 at diagnosis): Post hoc analysis of the phase 3 ARCHES trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(6 Suppl):S115.
20. Caro Teller JM, Cortijo Cascajares S, Escribano Valenciano I, Serrano Garrote O, Ferrari Piquero JM. Uso, efectividad y seguridad de abiraterona en cáncer de próstata. *Farm Hosp.* [Internet]. 2014 Abr [citado 2022 Nov 17]; 38(2): 118-122. Disponible en: URL: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432014000200007&lng=es.
21. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schellhammer PF, Faulkner J, Crawford D, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: Data From Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol.* 2006;24:3984-3990.
22. Harshman LC, Chen YH, Liu G, Carducci M, Jarrard D, Dreicer R, et al. Seven-month prostate-specific antigen is prognostic in metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen deprivation with or without docetaxel. *J Clin Oncol.* 2018;36:376-382.
23. Dursun F, Wang CP, MacCarthy D, Mansour A, Pruthi DK, Kaushik D, et al. Absolute prostate specific antigen after 6 months of androgen deprivation therapy is a predictor of overall and cancer-specific mortality in men with hormone-sensitive prostate cancer. *J Urol.* 2022;208(2):317-324.
24. Eisenhauer EA, Therasse PJ, Bogaerts LH, Schwartz D, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;228-247.

USO DEL TUMOR MUTATIONAL BURDEN COMO MARCADOR PREDICTIVO DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA

GUILLERMO BORGA, HÉCTOR SALAZAR A, LILIAM VIVAS C, CARLOS SUCRE M, BÁRBARA MARTÍNEZ, MILKA GONZÁLEZ G.

SERVICIO DE ONCOLOGÍA ARSUVE S.C.

TRABAJO GANADOR PREMIO “DR. GUSTAVO ROJAS MARTÍNEZ” 2022

RESUMEN

El tumor mutational Burden se utiliza como marcador predictivo de respuesta al tratamiento con inmunoterapia. Este con valores superiores a 10 Mut/Mb se vincula con mayores tasas de respuesta al tratamiento con inhibidores del punto de control inmunológico. **OBJETIVO:** Evaluar la tasa objetiva de respuesta al tratamiento con inmunoterapia en pacientes con un tumor mutational Burden alto. **MÉTODO:** Estudio retrospectivo, descriptivo de cohorte analítico, unicéntrico. Se incluyeron en el estudio 80 pacientes, a los cuales se le realizó un estudio de secuenciación genética para determinar valores del tumor Burden. Se incluyeron pacientes que recibieron tratamiento con inmunoterapia sola o combinada. **RESULTADOS:** La frecuencia de este tumor mutational Burden es elevado en nuestro estudio fue de 13,75 %. Se registra mayor frecuencia de un tumor mutational Burden alto en pacientes con cáncer de pulmón. 9 pacientes con mutación de los genes BRCA 1-2, coexistiendo con un tumor mutational Burden alto, 33,3 %. Se registran tasas de respuesta objetiva a tratamiento con inmunoterapia en pacientes con tumor mutational Burden elevado 71,42 % y con bajo 35,71 %, diferencia en tasas de respuesta, con un IC de 95 %; arrojó una $P=0,122$; se corresponde con una diferencia estadísticamente no significativa. **CONCLUSIONES:** En este estudio se observan mayores tasas de respuesta a tratamiento con inmunoterapia en pacientes con un tumor mutational Burden alto. Estudios con mayor muestra y mayor tiempo de seguimiento son requeridos, para darle mayor poder estadístico al estudio.

PALABRAS CLAVE: Inmunoterapia, tumor mutational Burden, tasas de respuesta, tumores sólidos.

SUMMARY

The tumor mutational Burden is used as predictive marker of response to treatment with immunotherapy. A tumor mutational Burden with values greater than 10 Mut/Mb is associated with higher response rates to treatment with immunological checkpoint inhibitors. **OBJECTIVE:** Evaluated the objective response rate to immunotherapy treatment in patients with high tumor mutational Burden. **METHOD:** A retrospective, descriptive, analytical cohort unicentric study was performed. 80 patients were included in the study, to whom a genetic sequencing study was carried out to determine tumor mutational burden values. We included patients who received treatment with immunotherapy alone or in combination. **RESULTS:** The frequency of a high tumor mutational Burden in our study was 13.75 %. A greater frequency of high tumor mutational Burden was reported in patients with lung cancer. There are 9 patients with mutation of the BRCA 1-2 genes, 3 of which coexisted with a high tumor mutational Burden (33.3 %). Responsive objective rate to treatment with immunotherapy was 71.42 % in patients with high tumor mutations Burden and 35.71 % in patients with a low tumor mutational Burden. The differences in response rates, with a 95 % CI; yielded a $P=0.122$ which corresponds to a non-statistically significant difference. **CONCLUSIONS:** In this study, higher response rates to immunotherapy treatment were observed in patients with a high tumor mutational Burden. Studies with larger samples and longer follow-up time are required to give greater statistical power to these findings. **KEY WORDS:** Immunotherapy, tumor mutational Burden, response rate, solid tumor.

Recibido: 14/10/2022 Revisado: 10/11/2022

Aceptado para publicación: 09/12/2022

Correspondencia: Dr. Guillermo Borga, Avenida Intercomunal El Hatillo, Centro Médico Docente La Trinidad. Tel: 0414-9211742.
E-mail: borga@arsuve.com

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

INTRODUCCIÓN

El tratamiento con inhibidores de punto de control inmunológicos en patologías oncológicas, viene en aumento desde su primera aprobación en el año 2010 cuando el uso de ipilimumab en pacientes con melanoma metastásico combinado con dacarbazina, vs., dacarbazina como monoterapia, demostró beneficios en términos de intervalo libre de progresión (ILP) y supervivencia global (SG); siendo este anticuerpo monoclonal anti CTLA4 el primer inhibidor de punto de control inmunológico aprobado por la *FDA (Food & Drugs Administration)* ⁽¹⁾. Posteriormente, los anticuerpos monoclonales anti PD1 y antiPDL1 (nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab y durvalumab) fueron aprobados en múltiples patologías oncológicas y hematológicas, siendo el principal punto de referencia para su uso la expresión de PDL1 en las células tumorales ^(2,5). Existen varios marcadores predictivos de respuesta: la expresión de PDL-1 en el tejido tumoral ⁽⁶⁻⁸⁾, la presencia de infiltrado inflamatorio linfocitario ⁽⁹⁾, la presencia de inestabilidad micro-satelital ^(10,11) y la presencia de TMB alto (Tumor Mutational Burden) ⁽¹²⁾.

El TMB, está definido como el número total de mutaciones somáticas por área de codificación del genoma del tumor, siendo esto una medida de todas las mutaciones codificantes somáticas no sinónimas en el exoma tumoral ^(13,14). Un TMB alto, se asocia con mayor inmunogenicidad, pues se interpreta que habrá mayor tasa de mutaciones somáticas; por lo tanto, mayor posibilidad de presentar antígenos que puedan originar una respuesta inmunológica ^(15,16); basado en esto, podría haber mayor respuesta oncológica con el uso de los inhibidores de punto de control inmunológico ^(12,17). El estudio Key-Note 0158, demostró que los pacientes con un TMB alto tienen mayor poder predictivo de respuesta que la expresión PDL1 ⁽¹²⁾. Otros estudios han

demostrado la correlación entre TMB elevado y el beneficio clínico de anticuerpo anti CTLA4, anti PD1 y anti PDL1, hecho el cual es incluso apoyado por un meta-análisis ⁽¹⁹⁾. En el año 2020, se publicó en la revista *Lancet de Oncología* el estudio Key-Note 158, probablemente es el estudio que tiene mayor evidencia hasta la fecha, del beneficio del tratamiento con inhibidores de punto de control inmunológico asociado a TMB alto ⁽¹²⁾.

En Venezuela hasta la fecha, no hay estudios publicados sobre la incidencia de un TMB alto en pacientes con tumores sólidos, por las limitaciones de realizar estudios de secuenciación genética y del exoma completo del tumor. En este trabajo, se espera documentar el TMB en neoplasias sólidas y su posible asociación con la respuesta oncológica al tratamiento con inhibidores de punto de control.

ANTECEDENTES

El TMB es definido como el número de mutaciones somáticas por área codificante del genoma del tumor, es una medida de todas las mutaciones no sinónimas codificadas en el exoma tumoral ^(13,14). Se interpreta que a mayor TMB, hay mayor número de mutaciones somáticas endosinónimas y, por ende, mayor posibilidad de expresar antígenos que puedan desencadenar una respuesta inmunológica; por lo tanto, podría asociarse con respuesta a los inhibidores del punto de control inmunológico. El TMB alto, está asociado con mejores supervivencias y mayores tasas de respuesta en pacientes que reciben tratamiento con inhibidores del punto de control inmunológico ⁽²⁰⁾. El estudio Check-Mate 227, es un estudio retrospectivo que señala como punto de corte ≥ 10 mut/Mb para establecer un TMB alto ⁽²¹⁾, siendo este valor el actual punto de referencia.

Las primeras evidencias de la asociación de TMB alto con respuesta oncológica y el uso de inhibidores de punto de control, se determinó en pacientes que tenían el TMB con más de

200 mutaciones por exoma y cuya conclusión determinó que había beneficio clínico y también en términos de SG⁽²²⁾. Otros trabajos determinaron que el uso de ipilimumab combinado con nivolumab en pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas y con un TMB mayor a 10, se asociaba con beneficio clínico^(17,18,23,24). Por otro lado, en pacientes con melanoma, el TMB alto se asoció con respuesta a ipilimumab⁽²⁵⁾.

En el estudio Key-Note 158, con un universo de 1 073 pacientes, en el cual fueron evaluados 805 pacientes con tumores sólidos metastásicos, clasificados como incurables. Del total de pacientes, 105 tenían TMB alto. Se utilizó un número de 10 o más mutaciones por Mb para definir un TMB alto. El tratamiento fue pembrolizumab a la dosis de 200 mg cada 21 días. Las conclusiones arrojaron que después de 37,1 meses de seguimiento se detectó 29 % de respuesta objetiva vs. 6 % en el grupo de TMB normal. La conclusión del trabajo, fue que los pacientes con TMB alto obtuvieron una respuesta tumoral robusta a tratamiento con pembrolizumab como monodroga y se estableció en este momento el TMB, como un biomarcador predictivo de respuesta al tratamiento con pembrolizumab⁽¹²⁾.

Otros hallazgos moleculares se asocian con TMB alto. Hay evidencia suficiente que sugiere que, la presencia de una inestabilidad microsatelital elevada (MSIh), está asociada con un TMB alto⁽²⁶⁾. Por otro lado, la evidencia señala que las mutaciones de los genes BRCA 1/2, están asociadas con un aumento 2 a 3 veces mayor de la carga de neoantígenos, por lo que existe una asociación entre esta mutación y TMB alto⁽²⁷⁾.

MÉTODO

Tipo de estudio

Estudio retrospectivo, transversal, de corte analítico.

Población y muestra

Se analizaron todos los pacientes con un tumor sólido metastásico, clasificado como incurable, que acudieron al Servicio de Oncología (ARSUVE S.C) del Instituto Médico La Floresta y el Centro Médico Docente La Trinidad entre los años 2020 y 2022.

Se realizaron estudios de secuenciación genética de tejido tumoral, a través de lo cual se pudo evaluar el TMB. Se define un punto de corte ≥ 10 mut/Mb para un TMB alto. Se emplearon las plataformas de secuenciación genética de *OncoDEEPTM*, *Oncotype MAPTM* y el *Paradigm Cancer Diagnostic PCDx (ParadigmTM)*.

Procedimiento

Se revisaron 110 historias clínicas con sus respectivos estudios mutacionales y que cumplieran con las características previamente señaladas; incluyéndose un total de 80 pacientes en el estudio. Se registraron datos demográficos, histológicos y moleculares de los pacientes mencionados. Se incluyeron parámetros de respuesta a tratamiento oncológico, según criterios RECIST v1.1; estableciéndose para ello las variables: respuesta completa (RC), respuesta parcial (RP), enfermedad estable (EE) y enfermedad progresiva (EP)⁽²⁸⁾. Los parámetros de RC, RP, y EE se consideran pacientes con respuesta oncológica, mientras que EP se considera fallo al tratamiento. Se consideraron a los pacientes que recibieron tratamiento con inmunoterapia: atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab e ipilimumab. Se permitió tratamiento como monoterapia y combinados según las indicaciones aprobadas para cada tipo de tumor.

Tratamiento Estadístico Adecuado

Se incluyeron en un formato de recolección de datos los datos de cada historia clínica para su posterior análisis. Los datos de los pacientes fueron organizados y registrados utilizando el

programa *Excel de Microsoft Office 365*. Se presentaron los datos en Figuras de barras. Se realizaron cálculos de media y se estableció la moda según cada caso. Los resultados fueron representados en valores absolutos y/o valores relativos según cada caso. Se elaboró un cuadro de 2 x 2 entre las variables TMB y respuesta al tratamiento con inmunoterapia. Se calcularon valores predictivos positivos y negativos de respuesta a tratamiento según el nivel del TMB. Se utiliza la prueba de X^2 para establecer significancia estadística entre las variables mencionadas.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 80 pacientes, con diagnóstico de un tumor sólido y que se les realizó un estudio de secuenciación genética del tejido tumoral. La media para la edad fue de 64,17 años y la frecuencia por sexo fue de 40 pacientes del sexo masculino (50 %) y 40 del sexo femenino (50 %). El tumor más frecuente

fue pulmón, con 26 pacientes (32,5 %), seguido de mama (10 %) y próstata (8,75 %) con 8 y 7 pacientes respectivamente. Los tumores de vías biliares, estómago, melanoma, vejiga, riñón, GIST, glándulas salivales y cabeza y cuello, se agruparon como otros. Hubo 5 pacientes (6,25 %) a los cuales no se les realizó la determinación de TMB. El resto de la distribución según tipo de tumor, se encuentra en la Figura 1.

La presencia de un TMB alto, fue de 11 pacientes (13,75 %), con un promedio de 19,43 Mut/Mb, siendo el menor valor de 10 Mut/Mb y el mayor de 50 mut/Mb; mientras que 64 pacientes se corresponden con un TMB bajo (80 %). Fue un paciente con cáncer de estómago el que presentó mayor valor de TMB, con 50 mut/Mb; y fue el cáncer de pulmón el que registró mayor incidencia de TMB alto (54,54 %); los otros tumores con TMB alto fueron mama, endometrio, melanoma y ovario. Por otro lado, fueron el glioblastoma multiforme, los sarcomas y el cáncer de glándulas salivales los que registraron menor TMB, con valores de 2 mut/Mb. Ningún paciente con diagnóstico de sarcoma ni de glioblastoma multiforme tuvo un TMB alto.

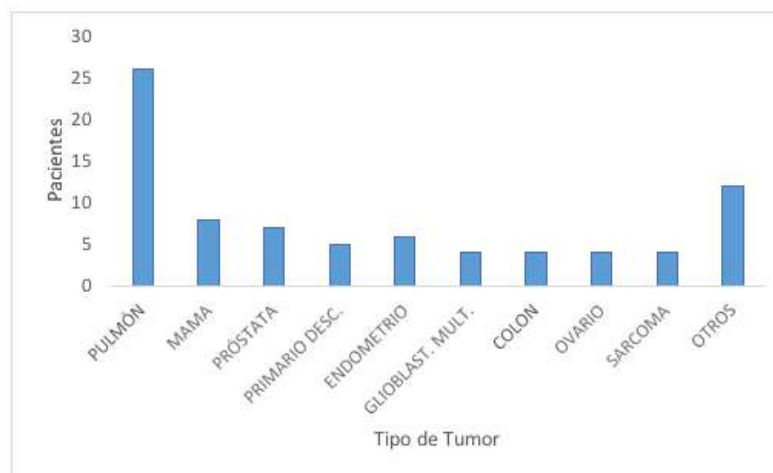


Figura 1. Distribución de pacientes con NGS según el tipo de patología oncológica.

Se documentaron incidencias importantes de la mutación BRCA en 9 pacientes (11,25 %). La distribución según la localización del tumor fue 2 ovario (2,5 %), 1 vías biliares, 1 estómago, 1 pulmón, 1 rinofaringe, 1 endometrio, 1 vejiga y 1 tumor de primario desconocido (1,25 % cada uno). De esta incidencia de mutaciones BRCA coexisten con un TMB elevado 3 pacientes (33,3 %). Se registró una incidencia de mutación EGFR en 4 pacientes (5 %) con cáncer de pulmón; 9 mutaciones del gen KRAS (11,25 %), siendo 7 en pulmón (8,75 %) y 2 en cáncer de mama

(2,5 %); y una mutación HRAS (1,25 %) en un paciente con cáncer de pulmón (Figura 2); de todos estos, solo 1 paciente con mutación KRAS coexiste con TMB alto (1,25 %). Sólo se registra 1 paciente con TMB alto (1,25 %) y una alta expresión de PDL-1 (> 1 %).

Del total de pacientes incluidos, 21 recibieron tratamiento con inmunoterapia; de estos, 7 tenían TMB alto (33,3 %) y 14 tenían TMB bajo (66,7 %) (Figura 3). De los pacientes con TMB elevado, 5 (71,42 %) presentaron respuesta oncológica según RECIST 1.1. Por su parte, los

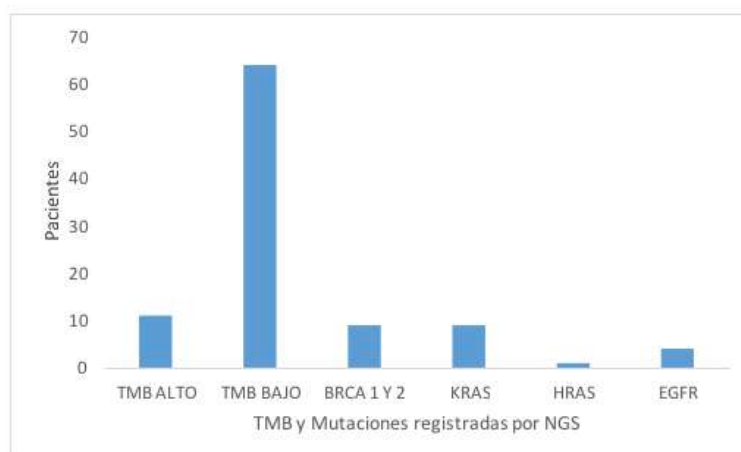


Figura 2. Hallazgos moleculares en los estudios de NGS de los pacientes con patología oncológica.

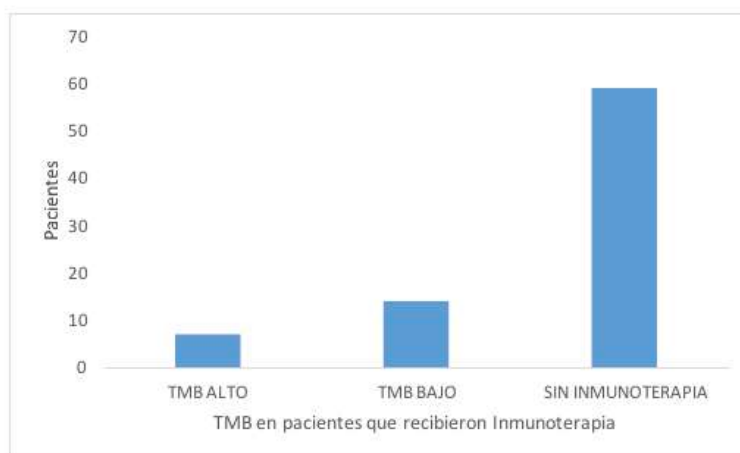


Figura 3. Pacientes con patología oncológica que recibieron Inmunoterapia según el estatus del TMB.

pacientes con TMB bajo, 5 presentaron respuesta oncológica (35,71 %); mientras que 9 pacientes (64,29 %) tuvieron enfermedad progresiva (Figura 4 y 5). Se obtuvo un valor predictivo positivo de 0,71 y un valor predictivo negativo de 0,64; para la posibilidad de respuesta en pacientes con TMB alto que recibieron tratamiento con

inmunoterapia. Se obtiene un valor de 2,38 para un α de 3,84 con un IC de 95 %; lo cual se corresponde con una $P = 0,122$, señalando que la diferencia no es estadísticamente significativa; sin embargo, estos hallazgos pueden ser consecuencia de lo pequeña de la muestra.

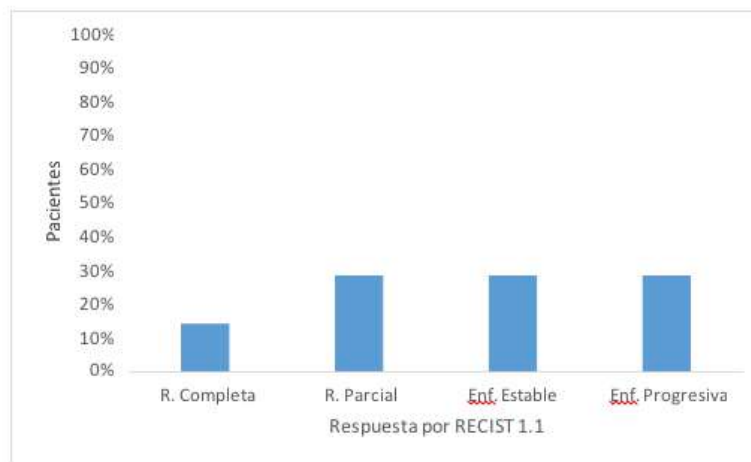


Figura 4. Pacientes según respuesta oncológica (RECIST 1.1) que recibieron Inmunoterapia con un TMB alto.

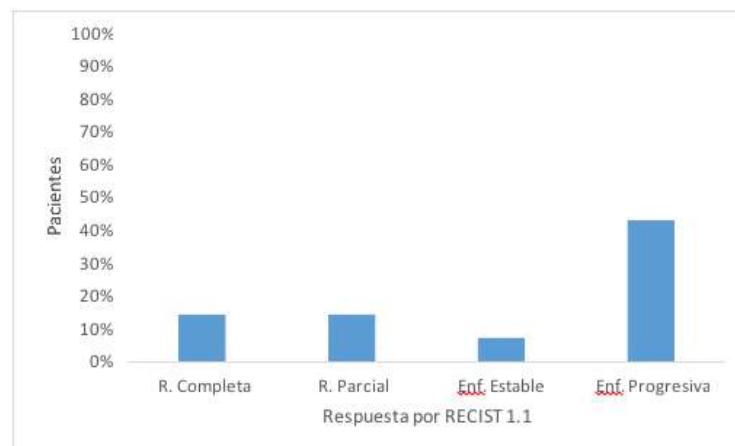


Figura 5. Pacientes según respuesta oncológica (RECIST 1.1) que recibieron Inmunoterapia con un TMB bajo.

DISCUSIÓN

En la bibliografía consultada, este es el primer estudio realizado en Venezuela sobre el análisis del TMB en tumores sólidos. Tampoco se consiguieron datos publicados de trabajos en Venezuela, que incluyan evidencia sobre pruebas de análisis mediante NGS de tejido tumoral. En los datos recolectados, se observó la presencia del TMB elevado en 11 pacientes (13,75 %) de la muestra, incluyendo todas las variedades de tumores. Se obtuvo una mayor muestra de cáncer de pulmón, probablemente debido a la importancia categórica que tiene el perfil molecular en el tratamiento de esta patología. Lo señalado por Bakenroth y col., es que el 10,8 % de su muestra tenía TMB alto; hecho el cual se compara con nuestra experiencia, donde se obtuvo un 13,75 %⁽¹⁵⁾. Por otro lado, se identificó la mutación BRCA en 9 pacientes (11,25 %), de los cuales, 3 pacientes coexistieron con TMB alto (33,3 %); hecho el cual también es comparable con la bibliografía consultada⁽²⁷⁾. Al igual que Yarchoan y col., no se encontró asociación entre la presencia de TMB alto y la expresión de PDL-1, solo se obtuvo 1 paciente (1,25 %) con ambos hallazgos⁽¹⁹⁾.

En el estudio, se registró un promedio de 19.43 Mut/Mb entre los pacientes con TMB alto. Para la respuesta oncológica, del total de pacientes con TMB alto, 5 (71,4 %) presentaron respuesta según criterios de RECIST v1.1. Este elemento es comparable con la bibliografía consultada; Marabelle y col., mencionan un 43 % de tasas de respuesta objetiva⁽¹²⁾; por su parte, Yarchoan y col., obtuvieron una tasa de respuesta estimada de 40,1 % en pacientes con TMB alto que recibieron tratamiento con Inmunoterapia⁽¹⁹⁾.

Es probable que, las sutiles diferencias, al menos en la evaluación de la respuesta oncológica se deba, primeramente, a que en el estudio se incluyeron pacientes que recibieron tratamiento con inmunoterapia sola o combinada, según

la escogencia del oncólogo y basado en los diferentes tratamientos aprobados para cada tipo de tumor; esto definitivamente, podría reflejarse en un aumento de la tasa de respuesta y no necesariamente por acción de la inmunoterapia y el TMB elevado. Sería ideal contar con una mayor muestra y con mayor seguimiento, que le de mayor poder estadístico al estudio.

Concluimos que, hasta la fecha, no se encontraron otros estudios de similares características realizados en nuestra población. En nuestra experiencia, compartimos hallazgos con otros autores, donde la evidencia señala que un TMB alto se asocia con respuesta oncológica objetiva en aquellos pacientes que reciben inmunoterapia; aunque no contamos con una muestra de tamaño suficiente para poder establecer dicha asociación. Se requiere mayor seguimiento y una mayor muestra que permita hacer análisis de SG y poder evaluar si esta última, tiene relación estadísticamente significativa con la respuesta al tratamiento con inmunoterapia en pacientes con un TMB alto, lo que probablemente permita dar conclusiones más acertadas.

REFERENCIAS

1. Hodi F, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen J, et al. Improved survival with Ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363:711-723.
2. Powles T, O'Donnell P, Massard C, Arkenau HT, Terence W Friedlander TW, et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: Updated results from a phase 1/2 Open-label Study. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):e172411.
3. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanzet M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): A multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10030):1837-1846.
4. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, Postow M, Rizvi N, Lesokhinet A, et al. Nivolumab plus

- ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013;369:122-133.
5. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi F, Hamid O, Kefford R, et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab refractory advanced melanoma: A randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet.* 2014;384:1109-1117.
 6. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.* 1992;11(11):3887-3895.
 7. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med.* 2000;192(7):1027-1034.
 8. Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: A potential mechanism of immune evasion. *Nat Med.* 2002;8(8):793-800.
 9. Rosenberg SA, Spiess P, Lafreniere R. A new approach to the adoptive immunotherapy of cancer with tumor-infiltrating lymphocytes. *Science.* 1986;233(4770):1318-1321.
 10. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2509-2520.
 11. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): An open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1182-1191.
 12. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: Prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1353-1365.
 13. Yarchoan M, Albacker LA, Hopkins AC, Montesion M, Murugesan K, Vithayathil T, et al. PD-L1 expression and tumor mutational burden are independent biomarkers in most cancers. *JCI Insight.* 2019;4:e126908.
 14. Fancello L, Gandini S, Pelicci PG, Mazzarella L. Tumor mutational burden quantification from targeted gene panels: Major advancements and challenges. *J Immunother Cancer.* 2019;7:183.
 15. Backenroth D, Shao C, Li G, Huang L, Pruitt SK, Castellanos E, et al. Prevalence and prognostic effect of high tumor mutation burden (TMB-H) across multiple less common solid cancers using a real-world dataset. *Ann Oncol.* 2019;30(Suppl 5):S760-796.
 16. Stenzinger A, Allen JD, Maas J, Stewart MD, Merino DM, Wempe M, et al. Tumor mutational burden standardization initiatives: recommendations for consistent tumor mutational burden assessment in clinical samples to guide immunotherapy treatment decisions. *Genes Chromosomes Cancer.* 2019;58:578-588.
 17. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson G, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med.* 2018;378:2093-2104.
 18. Ready N, Hellmann MD, Awad MM, Otterson G, Gutierrez M, Gainor JF, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 568): Outcomes by programmed death ligand 1 and tumor mutational burden as biomarkers. *J Clin Oncol.* 2019;37:992-1000.
 19. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. *N Engl J Med.* 2017;377:2500-2501.
 20. Lee M, Samstein RM, Valero C, Chan TA, Morris LGT. Tumor mutational burden as a predictive biomarker for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(1):112-115.
 21. Hellmann M, Paz-Ares L, Reyes BC, Zurawski B, Kim SW, Carcereny CE, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:2020-2031.
 22. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel J, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science.* 2015;348:124-128.
 23. Herbst RS, Lopes G, Kowalski DM, Nishio M, Wu YL, de Castro Junior G, et al. Association between tissue TMB (tTMB) and clinical outcomes with pembrolizumab monotherapy (pembro) in PD-L1-positive advanced NSCLC in the KEYNOTE-010 and -042 trials. *Ann Oncol.* 2019;30:916-917.
 24. Ott PA, Bang YJ, Piha-Paul SA, Abdul Razak A, Bannouna J, Soria JC, et al. T-cell-inflamed gene expression profile, programmed death ligand 1

- expression, and tumor mutational burden predict efficacy in patients treated with pembrolizumab across 20 cancers: KEYNOTE-028. *J Clin Oncol*. 2019;37:318-327.
25. Van Allen EM, Miao D, Schilling B, Shukla SA, Blank C, Zimmer L, et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science*. 2015;350:207-211.
26. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with non- colorectal high microsatellite instability/ mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*. 2020;38:1-10.
27. Wen WX, Leong CO. Association of BRCA1- and BRCA2- deficiency with mutation burden, expression of PD-L1/ PD-1, immune infiltrates, and T cell-inflamed signature in breast cancer. *PLoS One*. 2019;14(4):e0215381.
28. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford SR, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-247.

DISECCIÓN AXILAR DIRIGIDA POSTRATAMIENTO SISTÉMICO PRIMARIO: EXPERIENCIA DEL INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGÍA

GIOVANNI VENTO, CARLOS FUSTER, VINCENZO MAISTO, ALBERTO RÍOS, RAFAEL ESTEVAN

FUNDACIÓN INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGÍA, UNIDAD DE MAMA, VALENCIA, ESPAÑA

TRABAJO GANADOR PREMIO “DR. BERNARDO GUZMÁN BLANCO” 2022

RESUMEN

OBJETIVO: Evitar la linfadenectomía axilar, en las pacientes con cáncer de mama cT1-T2 N1, postratamiento sistémico primario, realizando una disección axilar dirigida previo marcaje del ganglio afectado, comprobación de la factibilidad de la técnica, verificar cuales subtipos moleculares tienen mayor respuesta. **MÉTODO:** Entre noviembre 2019 y octubre 2022 se reclutaron 50 pacientes, 33 recibieron quimioterapia y 17 hormonoterapia. Edad media 49,1. Se realiza biopsia con aguja gruesa del ganglio sospechoso (max 2) y se deja un clip metálico de titanio. En el momento de la cirugía, se coloca un arpón localizando el marcador axilar + ganglio centinela con ^{99m}Tc y azul de metileno. Se realiza RX de los ganglios extraídos. **RESULTADOS:** Se consiguió la negativización axilar en 30/50 (60 %) casos, de esos en 9/30 eran células tumorales aisladas o micrometástasis; y en 20/50 (40 %) se observó macrometástasis. En 3 años de seguimiento, no se han producido recaídas axilares. 100 % de detección del ganglio axilar. La negativización axilar se produjo en: Luminal A: 47 %, Luminal B: 53 %, Her-2-Neu 84,6 % y Triple Negativo 60 %. **CONCLUSIONES:** En nuestro Instituto es una técnica factible. El 60 % tuvo una respuesta patológica ganglionar al TSP, de esta se evitó la linfadenectomía axilar con la morbilidad que esta conlleva. Los subtipos Her-2-Neu y TN, tienen la mejor respuesta axilar, coincidiendo con lo reportado en la literatura. Se trata de un procedimiento oncológicamente seguro, no inferior a la linfadenectomía.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, biopsia, cirugía, disección, axilar, tratamiento sistémico primario.

SUMMARY

OBJECTIVE: To avoid axillary lymphadenectomy in patients with cT1-T2 N1 breast cancer, after primary systemic treatment, performing a target axillary dissection after marking the affected node. Verification of the feasibility of the technique, and verify which molecular subtypes have the greatest response. The average age 49.1 years old. A core **METHOD:** Between November 2019 and October 2022, 50 patients were selectee, 33 of them received chemotherapy and 17-hormone therapy. The needle biopsy of the suspected node (max 2) performed and a metal titanium clip is left collocated at the time of surgery, placed locating the axillary marker + sentinel node with ^{99m}Tc and methylene blue. X-ray of the removed linfonodes they was performed. **RESULTS:** The axillary negativization was achieved in 30/50 (60 %) cases, of which 9/30 were isolated tumor cells or micrometastases; and the macrometastasis was observed in 20/50 (40 %). In 3 years of follow-up, no axillary relapses have occurred in 100 % axillary node detection. The axillary negativization occurred in Luminal A: 47 %, Luminal B: 53 %, Her-2-Neu 84.6 % and Triple Negative 60 %. **CONCLUSIONS:** In the Institute, is a feasible technique, 60 % had a pathological lymph node response to systemic primary treatment, from which the axillary lymphadenectomy avoided with the morbidity that this entails. He-2-Neu and triple negative subtypes have the best axillary response, coinciding with odder has reported in the literature. It is an oncological safe procedure, not inferior to the lymphadenectomy.

KEY WORDS: Cancer, breast, axillary, biopsy, surgery, primary systemic treatment.

Recibido: 18/10/2022 Revisado: 15/11/2022

Aceptado para publicación: 05/12/2022

Correspondencia: Dr. Giovanni Vento. Instituto Valenciano de Oncología IVO. Calle Beltrán Báguena No 8. 46009. Valencia España. Tel: 00 34 606 41 61 42. E-mail: giovannivento1966@gmail.com

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

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) constituye la neoplasia maligna con mayor incidencia en el mundo, con más de 2 260 000 nuevos casos al año.

El número de mujeres fallecidas cada año a causa del CM se sitúa por encima de los 684 000 casos ⁽¹⁾. Si aproximadamente el 10 %-15 % de los cánceres de mama debutan con afectación axilar, se podría inferir que tendríamos unos 250 000 cánceres de mama con axila positiva al año, susceptibles de terapia sistémica primaria ⁽²⁾.

En el último cuarto de siglo, el manejo de las pacientes con CM se ha caracterizado por una tendencia constante hacia una cirugía axilar menos invasiva. Dos estrategias principales han contribuido a esta intención: el desarrollo del procedimiento de biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) ⁽³⁻⁵⁾ y la introducción del tratamiento sistémico primario (TSP), bien quimioterapia neo-adyuvante, tratamientos hormonales o biológicos ⁽⁶⁾.

La BSGC, desarrollada inicialmente en pacientes con cáncer de mama temprana (cT1-cT2/cN0), es la estadificación de la axila a través de la evaluación patológica del ganglio linfático centinela, permitiendo así elegir adecuadamente el manejo axilar posterior. El alto valor predictivo negativo de la BSGC, > 90 %, implica que los pacientes con ganglio centinela (GC) negativo (pN0) probablemente no tienen ganglios axilares adicionales involucrados. En consecuencia, estos pacientes pueden ahorrarse la disección completa estándar de ganglios linfáticos axilares (ALND), con la consiguiente ventaja en la disminución de la morbilidad y mejora de la calidad de vida. Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) demostraron que el BSGC es de hecho equivalente a la ALND en términos de control de la enfermedad locorregional y supervivencia en pacientes con cáncer de mama temprana GC negativos ⁽⁷⁻¹¹⁾.

El ensayo IBCSG 23-01, de Galimberti V, reportó que la realización de ALND representa un sobre-tratamiento en pacientes con CM en etapa temprana cuyo GC presenta solo ITC o micrometástasis (focos >0,2 mm - ≤2 mm, pN1mi o en el caso de la técnica OSNA menos de 5 000 copias de ARN ck19 y no tiene ningún beneficio en el resultado del paciente en términos de supervivencia libre de enfermedad (DFS) o supervivencia general (SG) ⁽¹²⁾.

El TSP, que incluye la quimioterapia neoadyuvante, los tratamientos biológicos y los tratamientos hormonales + o - inhibidores de las ciclinas, se incluyen actualmente en el tratamiento de pacientes con CM seleccionados como aquellos localmente avanzado para convertir tumores inoperables en resecables o reducir los tumores operables a una dimensión compatible con la cirugía conservadora de mama, o negativizar la axila para evitar la ALND ^(13,14). Los pacientes que presentan ganglios clínicamente positivos (cN+) son los que más se benefician del TSP teniendo en cuenta la respuesta patológica completa (pCR) del 40 %-60 % observada a nivel de la mama y la axila después del tratamiento, sobre todo en los TN y los Her-2-Neu ⁽¹⁵⁾. Además, la obtención de un pCR axilar, junto con una respuesta patológica de la mama, se correlaciona fuertemente con un pronóstico más favorable ⁽¹⁶⁾.

Como el TSP puede inducir fibrosis axilar y alterar el drenaje linfático, los principales problemas asociados con BSGC son la baja tasa de identificación del GC y la alta tasa de falsos negativos (FNR). A partir de 2005, con la publicación del ensayo NSAB-P-27 liderado por Mamounas y col., donde evaluaron la posibilidad de la realización del GC posterior a QT NEO, pero enfatizaron en el uso de las dos técnicas de detección, azul y ^{99m}Tc, para lograr obtener una tasa de falsos negativos por debajo del 10 % ⁽¹⁷⁾. En 2013 con la publicación de los resultados del ensayo multicéntrico austríaco-alemán SENTINA se retrasa la posibilidad de realizar

con seguridad el GC pos QT NEO, debido a las altas tasas de falsos negativos y a la baja tasa de identificación del GC, pre y pos QT neoadyuvante ⁽¹⁸⁾. En el mismo año 2013, Boughey y col., publican un ensayo donde demuestran reducir la tasa de falsos negativos extrayendo al menos dos ganglios centinelas ⁽¹⁹⁾. En 2015 se publica un estudio holandés (MARI), donde contemplan el marcaje del ganglio positivo de inicio, con una semilla de I¹²⁵, bajando la tasa de FN al 7 % ⁽²⁰⁾.

En 2016 Caudle y col., acuñan el término TAD (*Target Axillary Dissection*), uniendo la técnica de semilla I¹²⁵ + BSGC, para identificar ganglios positivos en pacientes luego de recibir tratamiento sistémico primario, disminuyendo de esta manera al 2 % la tasa FN ⁽²¹⁾.

Nuestra experiencia se basa en una modificación de esta última técnica, cuya variante principal es el uso de una semilla de titanio y no de I¹²⁵; como también estar a la par del estudio NEONOD-2 de Milán, el cual está evaluando, en los actuales momentos, con un ensayo clínico aleatorizado (ECA) multicéntrico, de no inferioridad, el efecto de la omisión de la cirugía axilar sobre el resultado de pacientes con cáncer de mama que presentan solo, ITC o micrometástasis en el ganglio linfático centinela después de la quimioterapia neoadyuvante ⁽²³⁾.

En el mundo se esperan unos 2 400 000 cánceres de mama para el próximo año y de ellos aproximadamente un 10 % podrían tener axila positiva de inicio (1-2 ganglios), se estaría hablando de casi 250 000 cánceres que podrían ser sometidos a TSP para valorar la respuesta clínica y con ello el intento de negativizar la axila, si la mitad de ellos respondiera, se podrían evitar más de 100 000 linfadenectomías axilares.

MÉTODO

El presente estudio se caracteriza por ser descriptivo, de factibilidad y de corte transversal.

La cohorte está conformada por 50 pacientes, reclutadas entre noviembre de 2019 y octubre de 2022, (49 ♀ y 1 ♂), con cáncer de mama, cT1-T2 cN1+ que recibieron TSP, 33 recibieron quimioterapia y 17 pacientes recibieron hormonoterapia. Con una edad media 49,1 años. Todas las biopsias fueron sometidas a inmunohistoquímica, los subtipos moleculares y sus respectivos tratamientos fueron:

- 17 pacientes con el subtipo Luminal A:
 - 5 recibieron quimioterapia neoadyuvante AC x 4 + Taxol x 12 ciclos. y
 - 12 pacientes con HT NEO, las pacientes premenopáusicas,
 - 5 fueron bloqueados con goserelina + Letrozol x 6 m.
 - 7 Las posmenopáusicas recibieron Letrozol 2,5 mg día x 6 meses.
- 15 pacientes luminales B:
 - 11 recibieron quimioterapia neoadyuvante AC x 4 + Taxol x 12.
 - 4 pacientes con HT NEO, estas fueron tratadas con letrozol + Ribociclib x 6 meses.
- 13 pacientes Her-2-Neu, tratadas con trastuzumab + pertuzumab + taxol.
- 5 pacientes triple negativo (TN). Tratadas con AC x 4 + Taxol x 12.

En todas las pacientes se realiza resonancia magnética (RM), mamografía y ecografía mamaria y axilar pre y postratamiento. Se realiza siempre biopsia con aguja gruesa (BAG) del ganglio sospechoso (NO se realiza punción por aguja fina-PAAF), se marcan un máximo de 2 adenopatías y se deja un clip metálico, preferiblemente de titanio, y en forma de “U”, es mejor para ser localizado por los médicos-patólogos al momento de la biopsia extemporánea, generalmente el clip es colocado, en el mismo acto de la toma de biopsia por parte de los médicos-radiólogos ante un ganglio con la cortical aumentada, por encima de 4 mm, sospechoso de malignidad.

Se realizaron 45 cirugías conservadoras y 5 mastectomías. Posteriormente, en el momento de la cirugía, con la intención de realizar una disección axilar dirigida, se coloca un arpón en el servicio de radiología, localizando el marcador axilar y además se lleva a cabo, el día anterior, la linfografía externa para detectar el GC marcado con isótopo radioactivo, se inyectan aproximadamente 4 mCi sub-areolar de ^{99m}Tc y luego 2 cm³ de azul de metileno 20 min antes de iniciar la cirugía (triple técnica). (Figura 1 y 2). Se realiza siempre RX del(os) ganglio(s) extraído(s) para confirmar la presencia del clip. (Figura. 3). Luego son llevados al laboratorio de anatomía-patológica; en nuestro centro son procesados, de manera intra-operatoria mediante la técnica OSNA (*one step acid nucleic amplification*), determinando así el número de copias de RNAm de citoqueratina 19 (CK 19) en el ganglio centinela. El proceso dura unos 20 min. aproximadamente, si el procesador reporta de 0 a 250 copias de RNAm, se trata de células tumorales aisladas, de 250 copias a 5 000 son micrometástasis y más de 5 000 son macrometástasis. Por ende, en nuestra serie donde todos los ganglios son evaluados por técnica OSNA, salvo los ensayos clínicos que no contemplan el OSNA, la suma de las copias reportadas en esta técnica en todos los ganglios estudiados, no debe superar las 5 000 copias para no realizar la ALND.



Figura 1. Cirugía conservadora con doble marcaje, en mama y axila.



Figura 2. TAD. Ganglio con arpón, azul de metileno y caliente (^{99m}Tc)

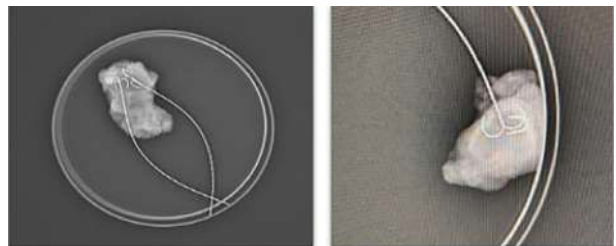


Figura 3. Rx. ganglio: adenopatías axilares con clips y arpón.

Las terapias adyuvantes, tratamiento sistémico y radioterapia, fueron discutidas en el comité de tumores multidisciplinario. Los tratamientos fueron planteados en función del sub-tipo molecular, del TNM, de la edad y de la respuesta patológica a la TSP.

RESULTADOS

Se consiguió la negativización axilar en 30/50 casos (60 %), de esas 21/30 (70 %) de pacientes tuvieron una respuesta patológica completa (pCR), en 7/30 (23,3 %) eran micrometástasis ypN1mi(sn), y en 2/30 ITC- ypN0 (i+) sn 6,6 %.

En 20 de las 50 pacientes (40 %) se observó macrometástasis y por lo tanto se llevó a cabo la ALND. En una paciente con 60 000 copias por OSNA en un solo ganglio de tres del TAD, no se

llevó a cabo la linfadenectomía por problemas cardíacos intra-operatorios. En un solo caso se marcaron dos ganglios, sin respuesta a la QT NEO. En 36 meses de seguimiento (con una media de 18,5 meses) no se han producido recaídas axilares ni a distancia.

Analizando por subtipos moleculares, la negativización axilar se produjo en:

- Luminal A: 8/17 casos (47 %): 3 pN1mi(sn) y 5 ypN0
- Luminal B: 8/15 (53 %): 2 pN0(i+), 2 pN1mi(sn) y 4 ypN0
- Her-2-Neu positivo 11/13 (83,3 %): 2 pN1mi(sn) y 9 ypN0.
- Triple Negativo en 3/5 casos (60 %): 3 ypN0(sn).

Cabe destacar que el 45 % de las ypN1mi(sn) analizados por la técnica OSNA eran de baja carga tumoral, por debajo de 500 copias de RNAm.

Las pacientes ingresan en la mañana de la intervención quirúrgica, se dirigen primero por el servicio de radiología donde se coloca el marcaje (arpón) en axila y si es necesario en la mama, casi siempre los radiólogos lo colocan eco-dirigido o por guía estereotáxica, no hubo inconvenientes en la colocación, ni sangrados importantes que reportar; luego ingresan al hospital, generalmente pasan una noche en el mismo y son egresadas al día siguiente.

No se observó migración del clip ganglionar, a pesar de ser una de nuestras preocupaciones iniciales, se obtuvo el 100 % de detección del ganglio axilar marcado con clips. La media (X^0) de ganglios extraídos intraoperatorios fue de: 2,7.

En más del 50 % de los casos el ganglio marcado correspondía al centinela intraoperatorio. Todas las pacientes sometidas a ALND se les colocó un drenaje tipo redón N°14, que se retiró en media a los 7 días. No se verificaron sangrados posoperatorios que necesitaran re-intervención. No se observaron infecciones que ameritaran drenaje.

DISCUSIÓN

Con el uso de esta técnica: TAD, validada en la literatura ⁽¹⁹⁻²¹⁾, se reduce al mínimo los falsos negativos, en nuestro caso hacemos una modificación en el uso de la semilla, utilizamos un clip de titanio en forma de “u” preferiblemente y no una semilla de I¹²⁵, de esta manera no tenemos la dificultad en el manejo de una semilla radioactiva; nuestros radiólogos no han tenido inconvenientes en la localización de la semilla, en especial cuando existe una respuesta radiológica completa y el ganglio desaparece. Al igual que en el estudio NEONOD 2 ⁽²³⁾, pretendemos verificar si es oncológicamente seguro NO realizar linfadenectomía axilar en aquellas pacientes, cN1aàpN0, o pN1ITC/mi(sn) pos tratamiento sistémico primario. Hasta los momentos actuales no hemos tenido recaídas locales ni axilares, con 60 % de negativización de la axila.

En el Instituto Valenciano de Oncología la TAD es una técnica factible, gracias al trabajo conjunto de los servicios de cirugía, oncología médica, radioterapia, radiología y medicina nuclear. 60 % de la cohorte tuvo una respuesta patológica ganglionar, bien completa o como ITC o MI a la TSP, de esta manera a través de la disección axilar dirigida, se evitó la linfadenectomía axilar con la morbilidad que este conlleva. Los subtipos Her-2-Neu y TN, tienen la mejor respuesta axilar, cónsono con lo reportado en la literatura. Tratándose, además, con nuestros resultados actuales, de un procedimiento oncológicamente seguro, no inferior al ALND, si bien en 2018 Moo y col., sostienen que se podría omitir la linfadenectomía axilar solo en aquellos casos que se negativiza totalmente el ganglio axilar, pero cuando hay ITC o micrometástasis el riesgo de otros ganglios positivos es muy alto ⁽²²⁾.

Parece obvio que los pacientes con enfermedad axilar residual después de TSP tendrían un peor pronóstico en comparación con los pacientes que presentan una pCR. Sin embargo, no

está del todo claro si la carga tumoral (células tumorales aisladas (ITC), micrometástasis, macrometástasis) influyen en este pronóstico de la misma manera. En particular, la importancia clínica de la micrometástasis axilar pos-TSP aún no se ha determinado.

Analizando el estado patológico de los ganglios pos-TSP en una cohorte piloto de pacientes diagnosticados inicialmente con cN+, pero re-clasificados a cN-, el grupo de Tinterri y col., en Milán, se tuvo evidencias preliminares de que los pacientes con SLN micrometastásico ypN1mi (sn) SG y supervivencia libre de enfermedad (SLE) similares a los de los pacientes pCR, ypN0(sn). Por el contrario, estos resultados fueron significativamente peores en pacientes con SLN macrometastásico ypN1-3(sn) ⁽²³⁾. Estos hallazgos están en línea con un estudio holandés reciente que evaluó el pronóstico de acuerdo con la extensión del residuo tumoral axilar en pacientes tratados con cN+/NAC y mostró que los pacientes con ypN0 e ypN1mi tienen DFS y OS similares a largo plazo, mientras que los pacientes con ypN1-3 tienen un pronóstico significativamente menos favorable ⁽²⁴⁾. Suponiendo que los pacientes con cN+ tratados con TSP en etapas tempranas de ypN1mi(sn) en la evaluación definitiva son clínicamente equivalentes a los pacientes con pN1mi(sn) en cáncer de mama temprano, entonces ALND sería innecesaria para este subtipo de pacientes en el entorno de TSP. Por otro lado, las micrometástasis axilares pueden tener un valor pronóstico diferente después de la TSP en comparación con el entorno adyuvante.

Estos últimos estudios ^(23,24) son los que nos llevaron a plantear nuestra experiencia quirúrgica en el manejo de la axila post TSP, hasta ahora con muy buenos resultados tanto en la detección del ganglio post TSP como en la SG y SLE.

En los últimos 25 años hemos pasado de la cirugía radical a realizar una cirugía de precisión, con criterios de seguridad oncológica, tanto en la

mama como en la axila, con un impacto estético y psicológico menor en la paciente. Seguramente el tiempo nos dirá si haber desescalado en radicalidad ha sido lo suficientemente seguro o si por el contrario, debemos volver a subir algún escalón en cualquier momento.

Agradecimiento: A todas las pacientes que participan en el estudio. A todo el personal de enfermería, auxiliares de enfermería, de radiología y anatomía patológica. Como al personal administrativo del Instituto Valenciano de Oncología IVO.

Consideraciones éticas: El presente trabajo fue presentado, aprobado y es seguido por el Comité de Tumores Multidisciplinario del IVO. Todas las pacientes tienen firmado el consentimiento informado.

Financiación: Se declara que el estudio está realizado con los mismos materiales, personal y recursos del IVO.

Conflicto de Intereses: Se declara no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
2. Las cifras de cáncer en España 2022 Sociedad Española de Oncología Médica. SEOM. Disponible en: URL: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
3. Giuliano A, Kirgan D, Guenther M, Morton D. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann J Surg.* 1994;220(3):391-401.
4. Giuliano A. The evolution of sentinel node biopsy for breast cancer: Personal experience. *Breast J.* 2020;26(1):17-21.

5. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg V, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer – a multicenter validation study. *N Engl J Med*. 1998;339:941-946.
6. Fisher B, Brown B, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*. 1997;15:2483-2493.
7. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal AR, Newcombe G, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANACH trial. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:599-609.
8. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, Julian TB, Anderson SJ, Brown AM, et al. Morbidity results of the NASBP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol*. 2010;102:111-118.
9. Veronesi U, Paganelli G, Viale A, Luini S, Zurrida V, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:546-553.
10. Giuliano A, Ballman K, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of axillary dissection vs no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(10):918-926.
11. García-Etienne C, Mansel R, Tomatis M, Heil J, Biganzoli L, Ferrariet A, et al. Trends in axillary node dissection for early-stage breast cancer in Europe: Impact of evidence on practice. *Breast*. 2019;45:89-96.
12. Galimberti BF, Cole G, Viale P, Veronesi E, Vicini M, Mazzarol I, et al. International Breast Cancer Study Group Trial 23-01. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(10):1385-1393.
13. Budzar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis KR, Broglio RL, Theriault R, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: An update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res*. 2007;13:228-233.
14. Mamtani AV, Barrio TA, King KJ, VanZee G, Plitas M, Pilewskie P, et al. How often does neoadjuvant chemotherapy avoid axillary dissection in patients with histologically confirmed nodal metastasis? Results of a prospective study. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:3467-3474.
15. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, Kuerer H, Sneige N, Budzar AU, et al. Outcome after pathological complete eradication of cytologically proven breast cancer node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005;23:9304-9311.
16. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384(9938):164-172.
17. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol*. 2005;20(23):2694-2702.
18. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14:609-618.
19. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke L, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310:1455-1461.
20. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, et al. Making axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: The MARI procedure. *Ann Surg*. 2015;261(2):378-382.
21. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using selective evaluation of clipped nodes: Implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol*. 2016;34(10):1072-1078.
22. Moo TA, Edelweiss M, Hajiyeva S, Stempel M, Raiss M, Zabor EC, et al. Is low-volume disease in

- the sentinel node after neoadjuvant chemotherapy an indication for axillary dissection? *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1488-1494.
23. Tinteri C, Canavese G, Bruzzi P, Dozin B. NEONOD 2: Rationale and design of a multicenter non-inferiority trial to assess the effect of axillary surgery omission on the outcome of breast cancer patients presenting only micrometastasis in the sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy. *Contemp Clin Trials Commun*. 2019;(23)17:100496.
24. Van Nijnatten TJ, Simons JM, Moosdorff M, de Munck L, Lobbes MB, van der Pol CC, et al. Prognosis of residual axillary disease after neoadjuvant chemotherapy in clinically node-positive breast cancer patients: Isolated tumor cells and micrometastases carry a better prognosis than macrometastases. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;163(1):159-166.

EJERCICIO PARA MEJORAR CALIDAD DE VIDA, FATIGA Y SARCOPENIA EN CÁNCER DE MAMA, PRÓSTATA, COLORRECTAL

JAVIER ELIECER PEREIRA-RODRÍGUEZ, DEVI GEESEL PEÑARANDA-FLOREZ, FABIO ANDRÉS CORRALES, GLENDA LILIANA PARRA-ROJAS, LUIS FERNANDO CEBALLOS-PORTILLA.

GRUPO DE INVESTIGACIÓN ALÉTHEIA. CENTRO DE ESTUDIO E INVESTIGACIÓN FÍSICOL, CÚCUTA, COLOMBIA

RESUMEN

El cáncer de mama, próstata y colorrectal son los tipos de cáncer más frecuentes y tienen las mayores cifras de mortalidad a nivel mundial. **OBJETIVO:** Determinar los beneficios del entrenamiento continuo a intensidad moderada y de alta intensidad sobre la calidad de vida, fatiga y sarcopenia en el cáncer de mama, próstata y colorrectal. **MÉTODO:** Estudio cuasi experimental con 356 pacientes con cáncer de mama en estadio II, distribuidos en 2 grupos, a quienes se les aplicó la escala EORTC QLQ C-30, FACT-Fatigue Scale, prueba de calidad de vida, prueba de esfuerzo, dinamometría entre otras. **RESULTADOS:** La población de estudio presentaba sarcopenia; aunque posterior a este, la prevalencia disminuyó significativamente (GE1: 31 % vs. 24 % y GE2: 38 % vs. 19 %; $P < 0,05$). Al igual que los valores para la fatiga (GE1: $17,3 \pm 3,8$ vs. $10,4 \pm 2,5$ y GE2: $19,6 \pm 4,2$ vs. $9,4 \pm 3,1$; $P = 0,012$) y en el cuestionario para calidad de vida (GE1: $61,7 \pm 10,4$ vs. $69,5 \pm 14,4$; GE2: $76,5 \pm 7,4$ vs. 106; $P = 0,005$). **CONCLUSIONES:** El entrenamiento continuo de intensidad moderada y de alta intensidad ineludiblemente mejoraron las variables evaluadas en especial calidad de vida, fatiga y sarcopenia. Resaltando, que en el grupo de alta intensidad las mejoras fueron más notables.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, ejercicio aeróbico, entrenamiento de alta intensidad, entrenamiento de fuerza.

SUMMARY

Breast, prostate and colorectal cancer are the most frequent types of cancer and have the highest mortality rates worldwide. **OBJECTIVE:** To determine the benefits of continuous training at moderate intensity and high intensity on the quality of life, fatigue and sarcopenia in breast, prostate and colorectal cancer. **METHOD:** Quasi-experimental study with 356 patients with stage II breast, prostate and colorectal cancer distributed in 2 groups who received an EORTC QLQ C-30 questionnaire for quality of life, FACT-Fatigue Scale, echocardiogram, test of effort, dynamometry and more. **RESULTS:** The study population had sarcopenia; although after this, the prevalence decreased significantly (GE1: 31 % vs. 24 % and GE2: 38 % vs. 19 %; $P < 0.05$). As well as the values for fatigue (GE1: 17.3 ± 3.8 vs. 10.4 ± 2.5 and GE2: 19.6 ± 4.2 vs. 9.4 ± 3.1 ; $P = 0.012$) and in the questionnaire for quality of life (GE1: 61.7 ± 10.4 vs. 69.5 ± 14.4 ; GE2: 76.5 ± 7.4 vs. 106; $P = 0.005$). **CONCLUSIONS:** The training moderate intensity and high intensive training inevitably improved the variables evaluated, especially quality of life, fatigue and sarcopenia. Highlighting that in the high intensities training group, the improvements were more notable.

KEY WORDS: Cancer, aerobic exercise, high intensity training, resistance training.

Recibido: 15/10/2022 Revisado: 12/11/2022

Aceptado para publicación: 02/12/2022

Correspondencia: Javier E. Pereira R.

E-mail: Jepr87@hotmail.com

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

INTRODUCCIÓN

El cáncer es considerado a nivel mundial, una enfermedad sistémica, causando morbilidad y mortalidad afectando órganos y tejidos. Del cual, son diagnosticadas más de 14 millones de personas en el mundo y 8 millones fallecen anualmente. Por lo que, entre los tipos de cánceres más comunes están el de pulmón, mama, próstata y colorrectal, asociados a diversos factores: genética, edad (>40 años), sexo (masculino: mayor prevalencia), raza (<40 años: blancos; >40 años: afroamericanos/negros), estilo de vida, factores ambientales, y, también los virus de papiloma humano (VPH), de inmunodeficiencia humana y el Epstein-Barr (EBV) ⁽¹⁾. Igualmente, se forman tumores considerados malignos, aunque influyen otros factores para su desarrollo como son: hormonas, consumo de tabaco y alcohol; además, tensión psicológica y alimentación ⁽²⁾. Más aún, la creciente exposición a agentes cancerígenos ⁽³⁾.

Además, el compromiso de la evaluación de la calidad de vida dependiendo del avance de la detección y tratamiento, las actitudes optimistas, autonomía y derechos, así como los aspectos psicosociales, adicionalmente la evolución demográfica y epidemiológica constante que existe ^(3,4).

El cáncer de mama es una neoplasia que requiere tratamiento intenso y larga duración, con efectos físicos, fisiológicos, mental y psicosociales, afectando de forma negativa la calidad de vida. Asimismo, la disminución del tono denominado sarcopenia lleva a la fatiga (afectando 78 % - 96 %), somnolencia, ansiedad, estrés, alteraciones miocárdicas, coronarias, carotídea y ventriculares, las cuales disminuyen la fracción de eyección ^(5,6).

Ahora bien, el cáncer colorrectal, a nivel mundial representa la segunda causa de mortalidad y la quinta en incidencia anual en

tumores malignos, presentando la incidencia mayor en edad y sexo en países en vías de desarrollados más significativa que en países desarrollados; concentrándose en Japón, China y Corea el 60 % de los casos ⁽⁷⁾. También, el cáncer de próstata es la segunda causa de muerte y más común, diagnosticado, en Chile y EE.UU ⁽⁸⁾. En donde, tratamientos farmacológicos afectan la calidad de vida, el sistema endocrino, fatiga, debilidad muscular, desánimo, limitación de deseo y función sexual, y cognitivo, aumento a la resistencia de insulina, anemias, dislipidemia, tejido adiposo; todo ello aunado con la problemática psicosocial ⁽⁹⁾ y muchas otras alteraciones ⁽¹⁰⁾.

Ahora bien, según la literatura un programa de ejercicio físico disminuye los efectos adversos, y un cambio de hábito alimenticio, ayuda a mejorar la calidad de vida, disminuir ansiedad y temor de recaer ⁽¹¹⁾. Además de, mejorara la condición física, recuperación de peso y tono muscular. Y en diversos estudios los entrenamientos a intervalos de alta intensidad (HIIT) y moderada intensidad (MICT), son útiles para la capacidad cardio-respiratoria, mitocondrial, biogénesis muscular, GLUT-4, HbA1c y otros ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Dicho lo anterior, surge como pregunta de investigación: ¿Existen beneficios del MICT y HIIT sobre la calidad de vida, fatiga y sarcopenia en el cáncer de mama, próstata y colorrectal?, por ende, el objetivo de la presente investigación es: determinar los beneficios del MICT y HIIT sobre la calidad de vida, fatiga y sarcopenia en el cáncer de mama, próstata y colorrectal.

MÉTODO

Se realizó un estudio cuasi experimental descriptivo con análisis de variables cuantitativas en la ciudad de Cúcuta, Colombia con una muestra inicial 1 573 pacientes cuya duración fue de 3 años y 4 meses que luego de los diferentes filtros, esta investigación se realizó

con 356 pacientes con cáncer de mama, próstata y colorrectal en estadio II distribuidos en 2 grupos (MICT y HIIT) mediante un muestreo probabilístico básico por medio de una tabla de números, cuyo orden fue cegado y aleatorizado a través del programa *Microsoft Excel* 16.0,

otorgando al grupo experimental 1 (GE1) 177 participantes y 179 en el grupo experimental 2 (GE2). Resaltando que el presente artículo hace parte del macro-proyecto ONCO-EXE TRIAL registrado en *ClinicalTrials.gov* NCT03915288 (Figura 1).

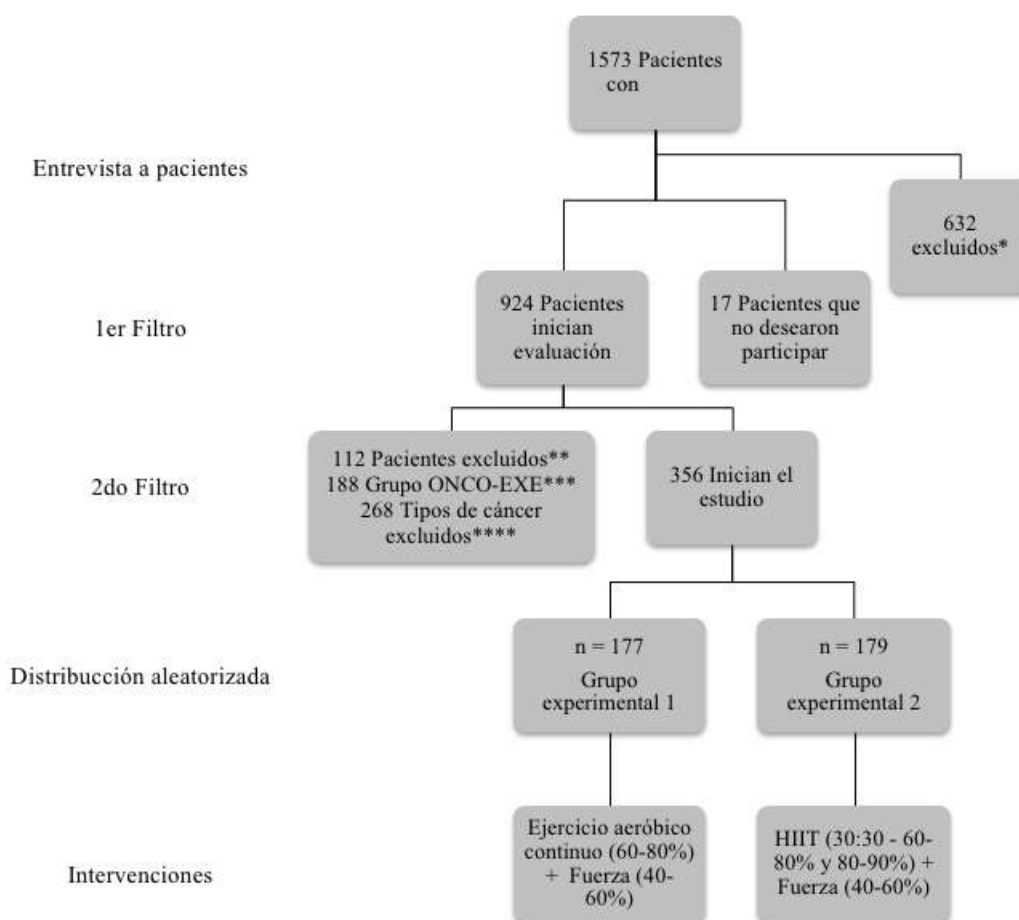


Figura 1. Flujograma de la distribución (n=1573).

HIIT: High Intensity Interval Training.

*632 Pacientes excluidos (132 por cáncer fase 1; 351 por cáncer fase 3; 149 por cáncer fase 4).

**112 Pacientes excluidos (5 por proceso infeccioso, 13 dificultad para el traslado al sitio de entrenamiento, 22 por alteraciones arrítmicas, 35 por hipertensión sistólica >190 mmHg, 37 dolor articular).

***188 Pacientes fueron distribuidos a un grupo control como parte del proyecto ONCO-EXE.

****268 Tipos de cáncer excluidos (48 Cérvico-uterino, 70 tiroides, 37 pulmón, 29 estómago, 25 hepático, 24 páncreas, 22 renal, 13 esófago).

CARACTERÍSTICA DE LOS PARTICIPANTES

Los participantes son semejantes desde el punto de vista de: etapa del cáncer, fracción de eyección, clase funcional, porcentaje muscular, grasa e índice de masa corporal, circunferencia abdominal prevalencia de diabetes, hipertensión arterial, riesgo cardiovascular y “riesgo alto” según la estratificación de la Asociación Americana de Rehabilitación Cardiopulmonar ⁽¹⁵⁾.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Participantes con cáncer en estadio II, mayores de 18 años y deseo de participar en el programa. Los cuales firmaron un consentimiento informado y están protegidos por el Comité de Ética e Investigación de la institución CEI-FISICOL. También era necesario, que presentaran de manera obligatoria una fracción de eyección por encima del 35 %, sin ningún impedimento para presentar las pruebas, encuestas y lo referente a la investigación.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron a los participantes que referían dolor severo en los miembros inferiores, inestabilidad en la frecuencia cardíaca o >120 pm en reposo, angina, presión arterial sistólica >190 mmHg, diastólica >120 mmHg y participantes sin estadio II. De la misma manera, el individuo tenía la elección de poder marcharse de la investigación cuando lo quisiera o al mostrar inestabilidad hemodinámica sin mejoría.

METODOLOGÍA A CIEGAS

Realizó al inicio valoraciones por un médico oncólogo externo a la investigación. Posterior se procedió a la captura de la información en la base de datos en *Microsoft Excel 16.0* mediante un número para la identificación y luego, la aleatorización fue realizada por un ingeniero de la institución y externo al grupo de investigadores.

Los investigadores implementaron los formularios y pruebas sin información al respecto de los participantes o tipo de cáncer que presentaban, ni su grupo de intervención. Solo, el autor principal, sustentó reuniones periódicas con los fisioterapeutas entrenadores para saber y acordar el entrenamiento de los participantes, pero no para intinar en sus datos. Al término del programa, se realizaron evaluaciones nuevamente para cuantificar, realizar una comparación y un análisis estadístico, de modo cegado por los autores. Por último, una vez que las diferentes variables se estudiaron a ciegas, todos los autores fueron notificados para generar las conclusiones juntos.

CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS

De los participantes se obtuvo: antecedentes personales y familiares, mediante un formato propio. Así como las medidas antropométricas (peso, talla, medición de índice de masa corporal (IMC) y de la circunferencia del abdomen), así como el porcentaje de músculo y tejido adiposo.

Para obtener el peso, el porcentaje del tejido adiposo y muscular se utilizó una la balanza *digital Tezzio TB-30037* previamente calibrada. Para conseguir la talla se empleó el *Adult Acrylic Halter Wall Kramer 2104*, colocando al participante en bípedo con la mirada al frente y miembros superiores relajados y pegados con cuerpo, con la espalda erecta apoyada en una superficie plana evitando una lordosis con los pies. Con estos valores se determinó el IMC y posteriormente, se obtuvo el dato de la circunferencia abdominal por medio de una cinta métrica, tomando en cuenta la anatómica descrita por Frisancho ⁽¹⁶⁾.

PARÁMETROS CLÍNICOS Y HEMODINÁMICOS

A cada participante se le realizó una ecocardiografía 2-D al inicio y final del

programa, con el fin de identificar las estructuras involucradas, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y analizar la movilidad en tiempo real. Asimismo, valorar la función en forma individual con la clasificación de la NYHA (*New York Heart Association*) y la disnea y fatiga con la escala de Borg modificada ⁽¹⁷⁾. La frecuencia cardíaca fue mediante el sistema *Polar Multisport RS800CX* y la respiratoria, al igual que la presión arterial se consiguieron manualmente y corroborada por un segundo evaluador, al mismo tiempo para obtener la saturación de oxígeno se empleó un oxímetro *Nellcor Puritan Bennett*®.

CUESTIONARIOS, PRUEBAS Y TEST

Al comienzo, los participantes debían presentar una valoración por el área médica de oncología del cual proporcionaba el estado actual, medidas antropométricas y físicas del participante. Al mismo tiempo, también por un especialista en el área de fisioterapia, para considerar la tolerancia al ejercicio, y para ello se aplicó la caminata de los 6 min (TC6M) conforme la declaración *ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test of the American Thoracic Society* ^(18,19).

Al día siguiente, los participantes regresaron para la aplicación de la prueba de esfuerzo con el protocolo de Naughton con previa recomendación de no ingerir bebidas estimulantes, fumar y/o ingerir fármacos o sustancias que alterarán la consciencia o algún signo vital.

SARCOPENIA

Se utilizó el Consenso Europeo sobre Sarcopenia (2010) ⁽²⁰⁾ basado en tres criterios: exploración de la marcha, fuerza muscular y masa muscular. Para el primer criterio, usamos la batería de rendimiento físico (SPPB, *Short Physical Performance Battery*) modificada por Guralnik y col. ⁽²¹⁾. Para el segundo criterio, la fuerza muscular. Y en un último criterio, se

valoró la masa muscular mediante el IMC y la circunferencia de la pantorrilla (Punto de corte 31 cm) ⁽²⁰⁾.

FUERZA

Fue valorada por dinamometría con *Hand Grip CAMRY Electronic hand dynamometer model EH101* en donde el participante está sentado sin apoyo en los antebrazos, brazos aducidos lateral contra el cuerpo alineados. El codo con una flexión de 90°, antebrazo y la muñeca en posición neutra. La valoración fue del lado dominante con 3 repeticiones y 1 min de descanso, al igual que la no dominante. Para la fuerza máxima se realizó prueba de una repetición máxima (1RM).

CALIDAD DE VIDA

Para este apartado, se utilizó el cuestionario EORTC QLQ C-30 ⁽²²⁾ con su respectiva interpretación ⁽²³⁾. El presente test fue solicitado a *EORTC Quality of Life Group website* quienes aprobaron su uso en la presente investigación.

FATIGA

La fatiga se valoró mediante la escala *FACT-Fatigue Scale* (Escala de fatiga de la evaluación funcional de la terapia del cáncer), que es un registro de 13 ítems que valora la gravedad de la fatiga asociada al cáncer (FAC) en la última semana ⁽²⁴⁾.

INTERVENCIONES

Para la intervención de los pacientes se trabajó según la FCM obtenida en la prueba de esfuerzo y para la fuerza, se utilizó el resultado del test de 1RM. El programa de entrenamiento tuvo una duración de 36 semanas por 3 veces semana y 70 min por intervención. Los pacientes estuvieron monitorizados por el sistema *Polar Multisport RS800CX*, oximetría y con la escala de Borg. La inclinación, resistencia o velocidad de los ejercicios fueron asignados según los parámetros indicativos (FCM, Vo_2 , Borg) para intensidad moderada y alta.

GRUPO EXPERIMENTAL 1 (n= 177)

De los 70 min de intervención, 10 min eran de calentamiento (ejercicios respiratorios, caminata, estiramientos), 30 min de entrenamiento aeróbico continuo a intensidad moderada (60 %-80 % FCM) en bicicleta, remo, elíptica y recumbent. Los otros 20 min, fueron para el entrenamiento de fuerza (40 %-60 % fuerza máxima). Y los últimos 10 min, fueron para el enfriamiento (ejercicios de coordinación, equilibrio, caminata y ejercicios respiratorios).

GRUPO EXPERIMENTAL 2 (n= 179)

El calentamiento, entrenamiento de fuerza y enfriamiento fue idéntico al GE1. Los 30 min fueron de ejercicio interválico HIIT con un protocolo creado por el autor principal que lo denominamos 30-30. 30 seg a intensidad moderada (60 %-80 % FCM) y 30 seg a intensidad alta (80 %-90 % FCM) en banda sin fin, bicicleta estática, remo y recumbent.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una base de datos en *Microsoft Excel 16.0* y luego, se efectuaron las estadísticas descriptivas para evaluar y señalar los datos por promedios con su desviación estándar correspondiente. La normalidad de los datos se evaluó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la indicación de especificidad fue evidente para todos los análisis. Asimismo, a través de la prueba de Tukey, se utilizó el análisis de varianza ANOVA (Análisis de varianza de dos vías) y, posteriormente, las pruebas post hoc. En todos los casos, se estableció un nivel de significación del 5 % ($P < 0,05$) y todo lo realizado se llevó a cabo en el programa Stata.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El diseño y desarrollo de la investigación se llevó a cabo bajo las consideraciones éticas de la Declaración de Helsinki, firma de consentimiento informado y bajo la autorización de los pacientes,

gerentes, coordinadores y comité de ética de la institución.

RESULTADOS

Luego de los respectivos filtros, se contó con la participación de 356 pacientes distribuidos en 2 grupos (GE1 y GE2) cuyos tipos de cáncer fueron mama (GE1-45 % y GE2-39 %), próstata (GE1-43 % y GE2-46 %) y colorrectal (GE1-12 % y GE2-15 %) en estadio II.

En cuanto al nivel académico de las participantes, el 43,8 % (n=156) había completado solo la escuela primaria, 23,5 % (n=84) estudió hasta la educación secundaria, 19,3 % (n=69) nivel universitario y el 13,2 % (n=47) no estudió. Los tratamientos oncológicos realizados fueron: cirugía (26 %), radioterapia (62 %), quimioterapia (47 %), terapia hormonal (43 %). Respecto a los factores de riesgo más prevalentes en la población de estudio fueron: sedentarismo, sobrepeso y obesidad, obesidad abdominal, dieta inadecuada, tabaquismo y otros más (Cuadro 1).

Un porcentaje significativo de la población de estudio presentaba sarcopenia diagnosticada bajo los parámetros anteriormente mencionados al inicio del programa de intervención; aunque posterior a este, la prevalencia disminuyó significativamente; resaltando que existió un mayor impacto en el GE2 (GE1: 31 % vs. 24 % y GE2: 38 % vs. 19 %; $P = < 0,05$) (Figura 2). Al igual que los valores para la fatiga asociada al cáncer (GE1: $17,3 \pm 3,8$ vs. $10,4 \pm 2,5$ y GE2: $19,6 \pm 4,2$ vs. $9,4 \pm 3,1$; $P = 0,012$) y en el cuestionario *EORTC QLQ C-30* para calidad de vida (GE1: $61,7 \pm 10,4$ vs. $69,5 \pm 14,4$; GE2: $76,5 \pm 7,4$ vs. 106; $P = 0,005$) (Figura 3).

Por otro lado, uno de los resultados obtenidos al compararlos con los posteriores a entrenamiento de las variables hemodinámicas, logramos determinar unos cambios en la fracción

Cuadro 1. Características iniciales de los participantes (n= 356)

Características	GE 1 n= 177	GE 2 n= 179
Cáncer próstata	76 (42,9 %)	82 (45,8 %)
Cáncer mama	80 (45,1 %)	70 (39,1 %)
Cáncer colorrectal	21 (11,8 %)	27 (15 %)
Sexo	H: 87 M: 90	H: 94 M: 85
Edad (Años)	54 ± 5	56 ± 4
Fracción de eyección (%)	48 ± 2,7	49 ± 1,8
Altura (m)	1,54 ± 7,1	1,60 ± 9,3
Peso (kg)	80 ± 12,7	82 ± 9,7
IMC	33,7 ± 3,9	32 ± 3,1
Circunferencia abdominal (cm)	89 ± 5,5	85 ± 6,7
Porcentaje grasa (%)	19 ± 4,4	17 ± 3,8
Porcentaje muscular (%)	25 ± 5,1	23 ± 2,3
Fuerza	30,3 ± 2,7	28 ± 3,6
Sarcopenia (%)	31 %	38 %
Circunferencia pantorrilla	32 ± 9,3	31,3 ± 5,6
VO ₂ estimado	13,2 ± 5,2	11,5 ± 4,7
Fatiga (FACT-F)	17,3 ± 3,8	19,6 ± 4,2
Calidad de vida	61,7 ± 10,4	76,5 ± 7,4
Distancia recorrida	363 ± 25	332 ± 20
FCM en prueba de esfuerzo	150 ± 4,6	152 ± 3,5
Sobrepeso y/u obesidad	72 %	79 %
Obesidad abdominal	51 %	58 %
Dislipidemia	25 %	30 %
Hipertensión arterial	31 %	40 %
Diabetes	12 %	17 %
Enfermedad renal	8 %	10 %
Sedentarismo*	92 %	93 %
Depresión	51 %	56 %
Ansiedad	18 %	21 %
Tabaquismo	35 %	40 %
Alcoholismo	11 %	16 %
Ingesta de comida inadecuada	40 %	51 %
Historial de IMC	3 %	4 %
Sexo femenino	51 %	47 %
Edad †	4 %	5 %

IMC: índice de masa corporal; VO₂: consumo máximo de oxígeno; FCM: frecuencia cardíaca máxima; kg: kilogramos; %: porcentaje; cm: centímetros; m: metros. IAM: infarto agudo de miocardio.

* Menos de 150 min por semana.

† Mujer > 65 años y Hombres > 40 años según *Rev Colomb Cardiol.* 2011;18(4):177-182.

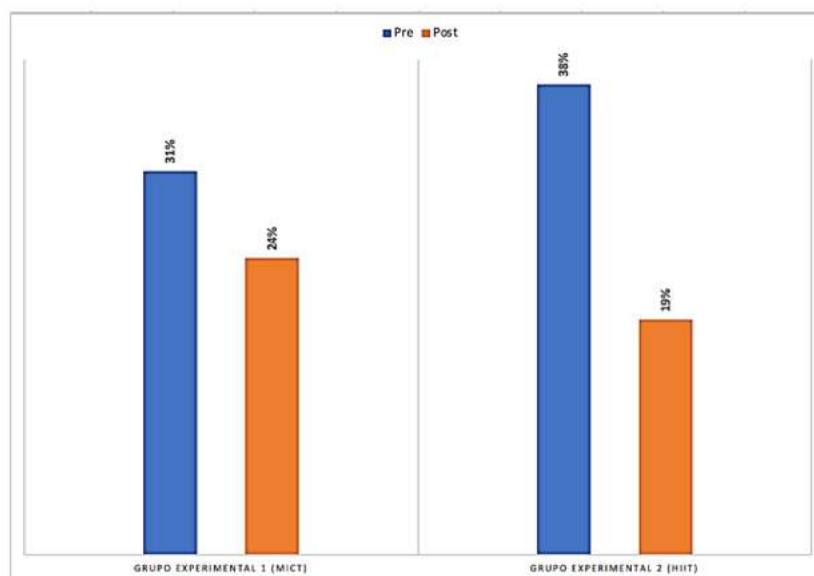


Figura 2. Prevalencia de sarcopenia pre y posterior a entrenamiento.

	Pre	Pos
Grupo experimental 1 (MICT)	31 %	24 %
Grupo experimental 2 (HIIT)	38 %	19 %

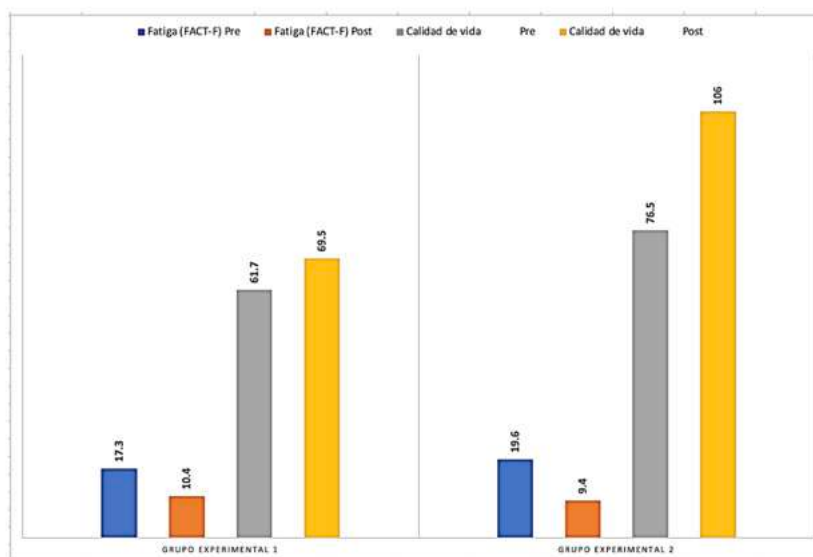


Figura 3. Fatiga y calidad de vida asociada al cáncer pos entrenamiento.

	Fatiga (FACT-F)		Calidad de vida	
	Pre	Pos	Pre	Pos
Grupo Experimental 1	17,3	10,4	61,7	69,5
Grupo Experimental 2	19,6	9,4	76,5	106

de eyeccción (*GE1*: $48\pm 2,7$ vs. $50\pm 3,2$; *GE2*: $49\pm 1,8$ vs. $54\pm 2,6$; $P= 0,003$) y frecuencia cardíaca máxima (*GE1*: $150\pm 4,6$ vs. 152 ± 8 ; *GE2*: $152\pm 3,5$ vs. 155 ± 7 ; $P= 0,012$) (Cuadro 2). También, es de mencionar que durante los programas de intervención no se presentaron complicaciones ni eventos adversos para los pacientes con cáncer de mama, próstata o

colorrectal en estadio II. Además, es de resaltar que, durante las sesiones de los programas de entrenamiento, los participantes informaron una disnea percibida según la escala de Borg entre 6 y 8 (intensidad moderada) en los grupos 1 y 2, resaltando que el grupo 2 tuvo picos entre 9 y 10, así como la sensación de fatiga peri ejercicio.

Cuadro 2. Análisis de cambios posterior a entrenamiento (n= 356)

Variables	GE 1 n= 177		GE 2 n= 179		G1 Vs G2 Valor P
	Pre	Pos	Pre	Pos	
Fracción de eyeccción (%)	$48\pm 2,7$	$50\pm 3,2$	$49\pm 1,8$	$54\pm 2,6$	0,003
Peso (kg)	$80\pm 12,7$	$76\pm 4,1$	$82\pm 9,7$	$75\pm 3,5$	0,001
Índice de masa corporal	$33,7\pm 3,9$	$32\pm 2,8$	$32\pm 3,1$	$29,2\pm 1,3$	0,001
CA (cm)	$89\pm 5,5$	$87\pm 4,6$	$85\pm 6,7$	$81\pm 6,2$	0,000
Porcentaje grasa (%)	$19\pm 4,4$	$17\pm 3,8$	$17\pm 3,8$	$14\pm 1,4$	0,001
Porcentaje muscular (%)	$25\pm 5,1$	$28\pm 9,4$	$23\pm 2,3$	$35\pm 3,8$	0,000
Fuerza (kg)	$30,3\pm 2,7$	$35,9\pm 5,2$	$28\pm 3,6$	$38,2\pm 8,4$	0,001
Sarcopenia (%)	31 %	24 %	38 %	19 %	0,001
Circunferencia pantorrilla (cm)	$32 \pm 9,3$	$36 \pm 6,4$	$31,3\pm 5,6$	$48,2\pm 4,2$	0,003
VO ₂ estimado (mL/kg/min/o ₂)	$13,2 \pm 5,2$	$15,7\pm 3,3$	$11,5\pm 4,7$	$16,9\pm 3,3$	0,002
Fatiga (FACT-F)	$17,3 \pm 3,8$	$10,4\pm 2,5$	$19,6\pm 4,2$	$9,4\pm 3,1$	0,012
Calidad de vida	$61,7 \pm 10,4$	$69,5\pm 14,4$	$76,5\pm 7,4$	$106\pm 7,6$	0,005
Distancia recorrida (m)	363 ± 25	407 ± 39	332 ± 20	417 ± 29	0,000
FCM en prueba esfuerzo (lpm)	$150\pm 4,6$	152 ± 8	$152\pm 3,5$	155 ± 7	0,012
Disnea pos (TC6M)	8 ± 3	5 ± 1	9 ± 2	4 ± 1	0,000
Fatiga pos (TC6M)	8 ± 1	5 ± 2	8 ± 1	3 ± 1	0,003

VO₂: consumo máximo de oxígeno; FCM: frecuencia cardíaca máxima; CA: circunferencia abdominal; kg: kilogramos; %: porcentaje; mg/dL: miligramos sobre decilitros; cm: centímetros; m: metros; TC6M: test de caminata de los 6 min.

DISCUSIÓN

Definir la correlación entre las técnicas existentes para mejorar la calidad de vida, fatiga y sarcopenia en el cáncer de mama, próstata y colorrectal supone un reto para los profesionales de la salud, porque involucra

realizar una revisión e interpretación exhaustiva de los hallazgos significativos que se tienen en la parte teórica, práctica del diario vivir. Asimismo, el análisis y comparación posterior a la implementación de dos tipos de entrenamiento como lo es entrenamiento continuo MICT y HIIT proveen información que permite direccionar el entrenamiento en estos casos.

En este orden de ideas, un estudio de metodología y resultados similares realizado por Mijwel S y col. ⁽²⁵⁾, planteó la comparación entre los efectos de la resistencia y el entrenamiento en intervalos de alta intensidad y el entrenamiento en intervalos de intensidad moderada aeróbicos y de alta intensidad con la atención habitual, siendo la población objeto de estudio, mujeres con cáncer de mama que fueron sometidas a quimioterapia. Las mediciones se realizaron al inicio y a las 16 semanas. Con relación al presente estudio, se realizaron más mediciones con el fin de tener mayor control sobre las variables que podrían impactar sobre la calidad de vida de los pacientes, se realizó con suma precisión realizando un número mayor de pruebas y evidenciándose que los participantes con los niveles más altos de fatiga y la calidad de vida relacionada con la salud más baja mostraron mayor incremento con respecto a su condición física y beneficios del entrenamiento físico, por otro lado quienes presentaron buenas condiciones iniciales mejoraron significativamente su fatiga, calidad de vida y sarcopenia.

En comparación y similitud a un estudio realizado en Canadá, con pacientes con cáncer de mama, usando tres grupos: entrenamiento supervisado de intervalos aeróbicos (AIT), entrenamiento supervisado de ejercicio moderado continuo (CMT) y un grupo de control no supervisado (CON). Durante 6 semanas, AIT ejerció entre 70 % y 100 % de VO_2 pico, mientras que CMT ejerció entre 60 % y 70 % de VO_2 pico. Como resultado del estudio se logró demostrar en las pacientes intervenidas, que dichas intervenciones podrían aumentar el pico de VO_2 y que sumarle un componente de entrenamiento de fuerza, disminuyó la sarcopenia y mejoró sus condiciones generales de cada uno de los participantes ⁽²⁶⁾.

Por otra parte, este tipo de entrenamiento físico ya había sido estudiado anteriormente por un equipo médico y de fisioterapeutas en

España en 2016, realizando una comparación de los efectos del MICT y HIIT, pero aplicado en pacientes con enfermedad arterial coronaria. Concluyendo que se debe considerar el uso de HIIT, debido a un mayor aumento de la capacidad funcional en comparación con MICT. Lo cual podría respaldar su aplicación en nuestra población de estudio, porque al igual que la enfermedad cardiovascular representa uno de los principales índices de morbilidad en diferentes países ⁽²⁷⁾. Dicho esto, es de resaltar que la mayoría de los estudios muestran que el HIIT es más exigente físicamente que MICT, las personas reportan un mayor disfrute debido a su eficiencia de tiempo y al estímulo en constante cambio, como lo fue evidenciado en un estudio realizado por Thum y col., en 2017 ⁽²⁸⁾. Mostrando que, realizar un entrenamiento de forma estructurada y secuenciada puede ser una propuesta viable como elección para mejorar la calidad de vida, fatiga y sarcopenia.

Sin embargo, estos tipos de entrenamientos generalmente se basan en el componente cardiovascular, dejando a un lado el componente de fuerza que es de vital importancia. Lo cual fue demostrado por Schulz y col. ⁽²⁹⁾ en esta investigación; resaltando, que en el presente estudio se tuvo profundidad y seguimiento a diferentes variables para realizar análisis de los efectos a largo plazo y que estas, puedan servir como parámetros para próximas investigaciones como el tipo de entrenamiento, intensidad, modalidad, tiempo de descanso, ciclos de entrenamiento y muchos atributos más alrededor del entrenamiento físico y que pueden ser líneas de investigación interesantes de abarcar para conocer los respectivos beneficios e impacto en el paciente oncológico.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Es importante resaltar que es común que en este tipo de investigaciones surjan ciertas limitaciones debido a las múltiples variables

existentes alrededor del paciente oncológico. El tratamiento farmacológico y alimentación son una de estas, sin embargo, no se incluyeron como variables a evaluar aun cuando, inevitablemente estas cumplen un factor que predomina en la respuesta cardiovascular, respiratoria y metabólica con respecto al ejercicio físico en este tipo de población.

En la población de estudio, el entrenamiento MICT y HIIT ineludiblemente mejoraron todas las variables evaluadas en especial la calidad de vida, fatiga y sarcopenia. Resaltando, que en el grupo HIIT las mejoras fueron más notables.

REFERENCIAS

- Gutiérrez-Ortega R, Sánchez-Soto J, Gaona-Bernal J, Absalón-Constantino A, Herrera-Rodríguez S. El cáncer de próstata y un virus oncolítico como alternativa de tratamiento. *Sal Jal*. 2017;4(3):192-200.
- Fernández-Pérez M, Regueira-Betancourt S, Torres-Fernández M. Factores de riesgo modificables en algunos tipos de cáncer. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* [Internet]. 2016 [citado 10 Mar 2022]; 41 (11). Disponible en: URL: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/940>
- Iacono C, Urdaneta J, García J, Villalobos N, Contreras A, Baabel-Zambrano N, et al. Calidad de vida en supervivientes al cáncer de cuello uterino. *Rev Venez Oncol*. 2017;29(3):219-228.
- Parra-Medina R, Barahona-Correa J, Chaves J, Payán-Gómez C, Ramírez-Clavijo S, Fernández-Ávila D, et al. Prevalence and demographic characteristics of prostate cancer patients in Colombia: Data from the National Health Registry from 2015 to 2019. *Revista Urología Colombiana/Colombian Urology Journal*. 2021;30(03):e204-e209
- Calero R, Cruzado J. La intervención psicológica en *mindfulness* con pacientes supervivientes de cáncer de mama. *Revisión sistemática. Psicooncología*. 2018;15 (1):75-88.
- Batista-Martínez A, González Y, Da-Cuña I. Programas de ejercicio aeróbico y sus beneficios en el cáncer de mama: una revisión sistemática. *Cuestiones de fisioterapia*. 2019;48(1):40-55.
- Csendes A, Figueroa M. Situación del cáncer gástrico en el mundo y en Chile. *Rev Chil Cir*. 2017;69(6):502-507.
- Pauchard F, Blackburn S, Grego K, Leyton R, Oyanedel P, Verdugo F, et al. Screening en cáncer de próstata, ¿en qué estamos ahora? Revisión de la literatura. *Rev Chil Urol*. 2017;82(4):20-31.
- Oraá-Tabernero N, Cruzado J, Ossola G, Martínez N, Sánchez-Fuentes M, Martínez-Castellanos F. Efectos del tipo de tratamiento y grupo de riesgo en la calidad de vida y la información en pacientes con cáncer de próstata. *Psicooncología*. 2017;14(2-3):241-254.
- Borau P, Alonso-Gordo T, Villaverde R. Cáncer de próstata y cáncer de testículo. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2017;12(33):1966-1979.
- Vasconcelos-Raposo J, Moreira T, Arbinaga F, Teixeira C. Satisfacción sexual en enfermos de cáncer. *Acta Colomb Psicol*. 2017;20(2):95-105.
- Grongstad A, Vøllestad N, Oldervoll L, Spruit M, Edvarsen A. The acute impact of resistance training on fatigue in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chron Respir Dis*. 2020;17:1479973120967024. doi: 10.1177/1479973120967024.
- Bórquez J, Montes N, Díaz E. Combatiendo el metabolismo de las células cancerosas mediante la activación de SIRT3 y el ejercicio físico. *Rev Med Chile*. 2018;146:762-769.
- Alarcón-Hormazábal M, Delgado-Floody Pe, Castillo-Mariqueo L, Thuiller-Lepelegy N, Bórquez-Becerra P, Sepúlveda-Mancilla C, et al. Efectos de 8 semanas de entrenamiento intervalado de alta intensidad sobre los niveles de glicemia basal, perfil antropométrico y VO2 máx de jóvenes sedentarios con sobrepeso u obesidad. *Nutr Hosp*. 2016;33(2):104. doi: 10.20960/nh.104.
- Thomas R, Balady G, Banka G, Beckie T, Chiu J, Gokak S, et al. 2018 ACC/AHA Clinical performance and quality measures for cardiac rehabilitation: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(16):1814-1837.
- Frisancho R. Methods and materials. En: *Anthropometric standard for the assessment of growth and nutritional status*. University of Michigan Press; 1993.p.9-31.
- Fett C, Fett W, Marchini J. Exercício resistido vs. jogging em fatores de risco metabólicos de

- mulheres com sobrepeso/obesas. *Arq Bras Cardiol.* 2009;93(5):519-525.
18. Enright P, Sherrill D. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(5Pt1):1384-1387.
 19. [No Author's List]. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-117
 20. Cruz-Jentoft A, Baeyens J, Bauer J, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2010;39:412-423.
 21. Guralnik J, Simonsick E, Ferrucci L, Glynn R, Berkman L, Blazer D, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: Association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994;49(2):M85-94
 22. Aaronson N, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez N, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Nat Cancer Inst.* 1993;85(5):365-376.
 23. Fayers N, Aaronson K, Bjordal M, Groenvold D, Curran A. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3ª edición). European Organization for Research and Treatment of Cancer: Brussels; 2001.
 24. Yellen S, Cella D, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the functional assessment of cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manag.* 1997;13(2):63-74.
 25. Mijwel S, Backman M, Bolam K, Jervaeus A, Sundberg C, Margolin S, et al. Adding high-intensity interval training to conventional training modalities: Optimizing health-related outcomes during chemotherapy for breast cancer: The OptiTrain randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168(1):79-93.
 26. Campbell K, Winters-Stone K, Wiskemann J, May A, Schwartz A, Courneya K, et al. Exercise guidelines for cancer survivors: Consensus statement from international multidisciplinary roundtable. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51;11:2375-2390.
 27. Gomes-Neto M, Durães A, Reis H, Neves V, Martinez B, Carvalho V. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Eu J Prev Cardiol.* 2017;(24)16:1696-1707.
 28. Thum J, Parsons, Whittle, Astorino T. High-intensity interval training elicits higher enjoyment than moderate intensity continuous exercise. *PLoS One.* 2017;12(1):e0166299.
 29. Schulz S, Laszlo R, Otto S, Prokopchuk D, Schumann U, Ebner F, et al. Feasibility and effects of a combined high intensity strength / interval training adjuvant in patients with breast cancer: A single center pilot study. *Disabil Rehabil.* 2018;40(13):1501-1508.

TUMOR MIOFIBROBLÁSTICO INFLAMATORIO PULMONAR INTRAPARENQUIMATOSO: UN DIAGNÓSTICO EXCEPCIONAL Y CONFUSO. REPORTE DE CASO CLÍNICO

JUAN ARAUJO C, FERNANDO FERNÁNDEZ, MILAGROS SÁNCHEZ.

HOSPITAL "DR. ADOLFO PONS", HOSPITAL GENERAL DEL SUR "DR. PEDRO ITURBE", UNIVERSIDAD DEL ZULIA, VENEZUELA.

RESUMEN

OBJETIVO: El pseudotumor inflamatorio es un proceso no neoplásico caracterizado por crecimiento anormal de las células inflamatorias, es una entidad infrecuente representando tan solo 0,7 % de los tumores pulmonares, no existe una predisposición por sexo o raza. **CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 41 años de edad, sin antecedentes patológicos personales ni familiares con procesos respiratorios de vías bajas caracterizado por tos no productiva acompañada de dolor torácico, motivo por el cual se le indica radiografía de tórax, se descubrió una imagen tipo nodular periférica en el 1/3 medio del pulmón derecho, de 1 cm de diámetro, sin calcificaciones en su interior bien delimitado. Catorce meses después de la radiografía inicial, se aprecia aumento de dicha lesión con un diámetro de 3 cm aproximadamente, se realiza estudio tomográfico confirma imagen de patrón nodular localizada a nivel de segmento lateral de lóbulo pulmonar medio que mide 2,5 cm x 1,8 cm de diámetro anteroposterior y transversal con un coeficiente de 27 UH, con presunción diagnóstica de nódulo subpleural en relación con mesotelioma. Se practica exéresis de la lesión nodular localizada en el parénquima pulmonar del lóbulo medio segmento lateral, con márgenes bien definidos. El estudio anatomopatológico: tumor miofibroblástico inflamatorio de pulmón. Se solicita estudio inmunohistoquímico que confirma el diagnóstico. **CONCLUSIÓN:** Tumor de baja malignidad con buena respuesta al tratamiento quirúrgico en menor medida al farmacológico. Pacientes debe permanecer en control y seguimiento clínico para detectar posibles recurrencias o signos de malignidad.

PALABRAS CLAVE: Pulmón, pseudotumor inflamatorio, tumor miofibroblástico inflamatorio, inmunohistoquímica.

SUMMARY

OBJECTIVE: The inflammatory pseudotumor is a non neoplastic process characterized by abnormal growth of inflammatory cells, it is an uncommon entity representing only 0.7 % of lung tumors, there is no predisposition by sex or race. **CLINICAL CASE:** Male patient of 41 years of age, without personal or family pathological history with lower respiratory processes characterized by non productive cough accompanied by chest pain, chest X-ray is indicated, a peripheral nodular image was discovered in the middle 1/3 of the right lung, 1 cm in diameter, without calcifications in its well delimited interior. Fourteen months after the initial x-ray, there is an increase in this lesion with a diameter of approximately 3 cm, a tomographic study is performed confirms image of nodular pattern located at the level of the lateral segment of of the middle pulmonary lobe that measures 2.5 cm x 1.8 cm of anteroposterior diameter and and cross sectional with a coefficient of 27 UH, with a diagnostic presumption of subpleural nodule in relation to mesothelioma. Excision of the nodular lesion located in the pulmonary parenchyma of the middle lobe lateral segment, with well defined margins, is practiced. The pathological study: Inflammatory myofibroblastic tumor of the lung. Immunohistochemical study is requested that confirms the diagnosis. **CONCLUSION:** Tumor of low malignancy with good response to the surgical treatment to a lesser extent pharmacological. Patients should remain in clinical monitoring and follow-up to detect possible recurrences or signs of malignancy.

KEY WORDS: Lung, inflammatory pseudotumor, inflammatory myofibroblastic tumor, immuno-histochemistry.

Recibido: 12/09/2022 Revisado: 15/10/2022

Aceptado para publicación: 12/11/2022

Correspondencia: Dr. Juan C Araujo C. Av. Fuerzas Armadas Hospital Dr. Adolfo Pons IVSS. Maracaibo.

Tel: +58414 6119640.

E-mail: jcaraujoc_65@hotmail.com.

Código ORCID 0000-0002-6559-5370

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

INTRODUCCIÓN

El tumor inflamatorio miofibroblástico (TIM), es una afección poco frecuente y conocida asimismo, se considera una entidad controvertida asociado a múltiples factores, con una gran variabilidad de presentación clínica, hallazgos anatómopatológicos, evolución y pronóstico. Forma parte de un subgrupo de pseudotumores inflamatorios en los cuales se desconoce si su origen es una reacción inflamatoria o si tienen características de tumores mesenquimales de bajo grado. El pulmón es el sitio más frecuente de localización; se encuentra en 0,04 % -1,2 % ⁽¹⁾, de las toracotomías, es una causa rara de tumor pulmonar primario en adultos, pero puede darse en un amplio rango de edad, sin predominio de género. Sin embargo, es más frecuente en niños y en adultos jóvenes en el 60 % de los casos son menores de 40 años ^(1,2), es por lo tanto la causa más frecuente de tumor pulmonar en pacientes pediátricos menores de 16 años. Por lo que su comportamiento invasivo es más frecuente en la infancia hasta en el 20 % de los casos.

Su verdadera prevalencia o frecuencia es desconocida y escasa, generalmente, es una neoplasia única siendo múltiple solamente en el 5 % de los casos ⁽²⁾. El TIM es una lesión pulmonar benigna infrecuente, previamente conocida como pseudotumor inflamatorio, granuloma de células plasmáticas, fibroxantoma o histiocitoma, que constituye un 0,7 % de todos los tumores torácicos ⁽¹⁾.

Aunque menos frecuentemente, también se ha descrito en numerosas localizaciones extrapulmonares que incluyen: hígado, bazo, ganglios linfáticos, laringe, esófago, estómago, glándulas salivales, tejido mamario, epidídimo, sistema nervioso central, tejidos blandos y piel ⁽²⁾.

La etiología es desconocida, aunque se cree que puede originarse como una respuesta inflamatoria local exagerada frente a un daño tisular. Se

ha asociado a diversos agentes infecciosos. A pesar de su origen inflamatorio benigno, puede presentar características de agresividad como: invasión local, recidiva posquirúrgica e incluso, metástasis, y algunos autores lo consideran una neoplasia de bajo grado ^(3,4).

Es una entidad patológica descrita por primera vez, por Brummer en 1939, y fue llamado así por Umiker en 1954 ⁽¹⁾, se trata de una lesión benigna, inflamatoria, infrecuente de etiología poco conocida, de localización, tamaño y sintomatología variable, que puede simular la presencia de un tumor maligno aunque su etiología es desconocida, se han asociado diversas hipótesis que proponen un origen autoinmunitario o infeccioso, cirugías, traumatismo, terapia con esteroides y radioterapia, como causa desencadenante, se considera como un proceso generalmente reactivo que se caracteriza por un crecimiento irregular, incontrolado crónico de células de carácter inflamatorio: miofibroblastos, células plasmáticas, macrófagos, histiocitos, y por lo cual, recibe diferentes calificativos tales como: granuloma de células plasmáticas, histiocitoma, fibroxantoma, xantoma, xantogranuloma, tumor histiocítico benigno, endotelioma vascular, tumor miofibroblástico inflamatorio, son términos que se refieren a un grupo de tumores caracterizados por su aspecto histológico por una mezcla de fibroblastos, histiocitos, linfocitos y células plasmáticas ⁽⁵⁻⁷⁾.

Aunque no se considera un proceso maligno, este dato es cuestionado dado al potencial invasivo que presenta; existen tres patrones histológicos de presentación, aunque habitualmente se presenta como una mezcla de ellos con uno predominante: vascular mixoide, células fusiformes compactas o fibroso hipocelular, sin diferencia clínica, radiológica o pronóstica entre ellos ⁽³⁾. Pueden originarse en cualquier órgano o tejido, reportándose con mayor prevalencia en el aparato respiratorio, vejiga urinaria, cerebro, ojo, pericardio, corazón, ganglios linfáticos, pelvis y tubo digestivo ^(7,8).

Los tumores pseudoinflamatorios son una rara entidad, suponen una causa excepcional de lesión pulmonar benigna con aspecto de masa o nódulo en los estudios de imágenes. Por su capacidad para imitar al carcinoma broncogénico tanto en las imágenes radiológicas como en sus manifestaciones clínicas debe incluirse en el diagnóstico diferencial de toda masa pulmonar, especialmente cuando los estudios microbiológicos y de anatomía patológica resultan negativos ^(8,9). Aunque es una entidad infrecuente de naturaleza benigna, puede ser localmente invasivo, recurrente o multifocal, siendo el pulmón el órgano más frecuentemente afectado. El curso de este padecimiento es indolente, sin embargo, puede manifestarse con dolor torácico, tos, hemoptisis, fiebre, pérdida de peso y síntomas inespecíficos, según su localización ⁽⁹⁾. Si el paciente presenta alguna sintomatología, estas pueden ser tos, hemoptisis, disnea y dolor torácico.

Su diagnóstico es difícil la mayoría de los pacientes son asintomáticos en el 50 %-70 % de los casos, se descubre de forma casual en una radiografía realizada por otra causa este tiene una tendencia a imitar clínica y radiológicamente una enfermedad maligna.

Es por ello, que en las pruebas de imagen presentan características variables. Suelen aparecer en localizaciones periféricas y en los lóbulos inferiores, y en raras ocasiones son intrabronquiales 10 %-12 % de los casos ⁽⁹⁾. Pueden ser multifocales, pero es más frecuente la presentación como masa única hasta en el 87 % ^(10,11). En la radiología simple de tórax habitualmente se encuentran lesiones redondeadas u ovales de bordes bien definidos y densidad homogénea (lesión en moneda).

En la tomografía computada los hallazgos son variables, no específicos. Habitualmente se observan masas de bordes lisos o lobulados bien definidos, con un patrón heterogéneo de realce tras la introducción de contraste ⁽¹¹⁾. A veces se ha descrito un realce de predominio periférico

irregular. Menos frecuentemente se observan calcificaciones (15 %, más frecuentes en niños), necrosis (10 %), afectación de la vía aérea (10 %, frecuentemente como pólipos), cavitación (5 %), cicatriz central y raramente adenopatías (7 %) o hemorragia.

La tomografía computada y la tomografía por emisión de positrones tienen muchos resultados falsos positivos para esta enfermedad.

El diagnóstico final suele ser quirúrgico, dada la inespecificidad de los hallazgos y la dificultad de realizar un diagnóstico mediante biopsia transbronquial o transtorácica.

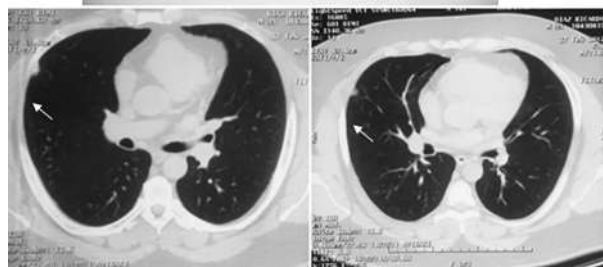
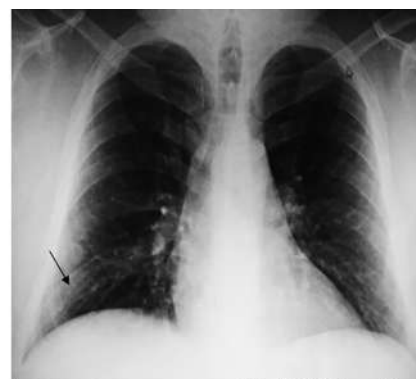
El tratamiento de primera elección de este tipo de tumor es totalmente quirúrgico, como lo demostró Fabre y col. ^(9,10) donde la resección completa es el patrón de referencia debido a su alta tasa de curación con un tratamiento agresivo en su presentación inicial. El pronóstico es excelente con 78 %-100 % de remisión completa a los 3,3 años e incluso 89 % a los 10 años ⁽¹⁰⁾. Se ha descrito recidiva intratorácica incluso en 5 %, casi siempre relacionada con márgenes afectados. Los factores de riesgo para una mala evolución son la necesidad de reintervención (mortalidad de hasta 96 % a 5 años) y el tamaño mayor de 3 cm ⁽¹¹⁾. El tratamiento con esteroides es controversial.

El objetivo de la investigación es describir y presentar un caso, que corresponde a un tumor miofibroblástico inflamatorio pulmonar intraparenquimatoso en un paciente masculino de 41 años de edad asintomático, debido a la infrecuencia con que se presenta esta patología presentamos este caso diagnosticado en nuestro centro hospitalario. Asimismo, se hizo una revisión y actualización de la literatura sobre el tema, aportando así un nuevo caso a la literatura existente.

CASO CLÍNICO

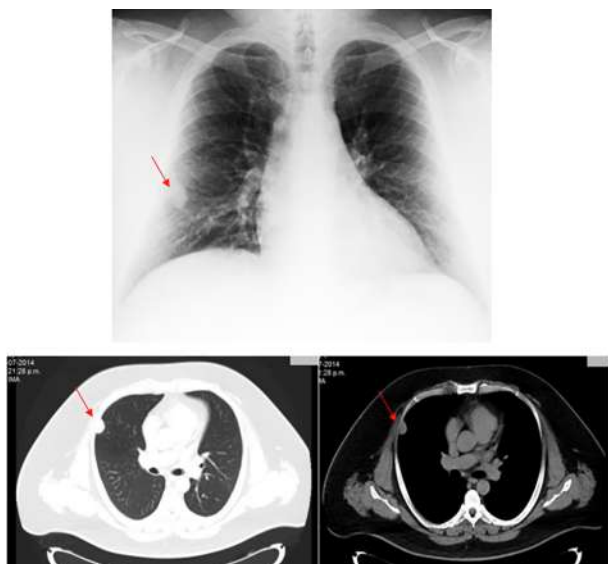
Paciente masculino de 41 años de edad, sin antecedentes médicos de importancia, quien consulta a la unidad de neumonología por

presentar procesos respiratorios de vías bajas en los últimos meses caracterizado por tos no productiva acompañada de dolor torácico, motivo por el cual se le indica radiografía de tórax en donde se descubrió una imagen tipo nodular periférica en el 1/3 medio del pulmón derecho, de 1 cm de diámetro aproximadamente, sin calcificaciones en su interior y bien delimitado (Figura 1). Motivo por el cual se solicita tomografía computada torácica, donde con tomógrafo Multidetector VCTXT64® se confirmó la lesión nodular localizada a nivel de segmento lateral de lóbulo pulmonar medio que mide aproximadamente 11 mm x 11 mm x 20 mm con un coeficiente 32 UH, de contornos bien definido sin calcificaciones en su interior resto del estudio sin alteración, conclusión: nódulo pulmonar (Figura 2). La exploración física era normal, así como las pruebas analíticas elemental de sangre, orina, serología para el virus de la deficiencia humana, la exploración funcional respiratoria presentaba valores dentro de la normalidad. La reacción de *Mantoux* fue negativa a las 72 h. El cultivo, la coloración de *Ziehl-Neelsen* y el cultivo de esputo fueron negativos. Por lo cual es referido al servicio de cirugía de tórax para su evaluación y decisión de conducta terapéutica; el examen físico practicado se encontró dentro de límites normales, en vista de los hallazgos radiológicos y el examen físico la cual indicaba la presencia de patología inflamatoria, se decide dar conducta expectante con seguimiento con controles radiológicos, 14 meses después de la radiografía inicial, se aprecia aumento de dicha lesión con un diámetro de 3 cm aproximadamente (Figura 3), se realiza estudio tomográfico multicorte 64 se confirma imagen de patrón nodular localizada a nivel de segmento lateral de lóbulo pulmonar medio que mide 2,5 cm x 1,8 cm de diámetro anteroposterior y transversal con un coeficiente de 27 UH, con presunción diagnóstica de nódulo subpleural en relación con mesotelomía (Figura 4).



Imágenes Iniciales: radiografía de tórax. **Figura 1.** Imagen tipo nodular periférica en el 1/3 medio del pulmón derecho, de 1 cm de diámetro aproximadamente, sin calcificaciones en su interior y bien delimitada (flecha negra). **Figura 2.** Tomografía torácica: lesión nodular localizada a nivel de segmento lateral de lóbulo pulmonar medio que mide aproximadamente 11 mm x 11 mm x 20 mm con un coeficiente 32 UH, de contornos bien definido sin calcificaciones en su interior resto del estudio sin alteración (Flechas blancas).

Ante una lesión nodular pulmonar sin filiar, se decidió llevar a cabo una intervención quirúrgica mediante toracotomía posterolateral derecha para alcanzar un diagnóstico definitivo de la lesión. Se practica exéresis de la lesión nodular localizada en el parénquima pulmonar del lóbulo medio segmento lateral, con márgenes bien definidos y constituido por tejido conectivo tipo fibroso, sin signos de malignidad que mide 4 cm x 3 cm aproximadamente por lo que se realiza resección subsegmentaria (Figura 5)



Imágenes control: **Figura 3.** Se aprecia aumento de tamaño a 3 cm de diámetro aproximadamente de la lesión sin otros cambios significativos (Flecha roja). **Figura 4.** Tomografía torácica: imagen de patrón nodular localizada a nivel de segmento lateral de lóbulo pulmonar medio que mide 2,5 cm x 1,8 cm de diámetro anteroposterior y transversal con un coeficiente de 27 UH (flecha roja).

El estudio anatomopatológico definitivo de la lesión reportó: examen macroscópico: fragmento de pulmón de 2,5 cm x 2,5 cm x 0,4 cm, de superficie externa lisa observándose por una de sus caras tumoración nodular sobrelevada de 2 cm x 2 cm x 1 cm marrón clara amarillenta. Examen histológico: se observa tejido pulmonar con nódulo formado por haces de fibroblastos mixoides y colágeno entrecruzados en todas direcciones, zonas hialinizadas, infiltrado linfocítico, vasos proliferados, periféricamente denso infiltrado de linfocitos rodeados de tejido normal. Conclusión: tumor miofibroblástico inflamatorio de pulmón (Pseudotumor inflamatorio).

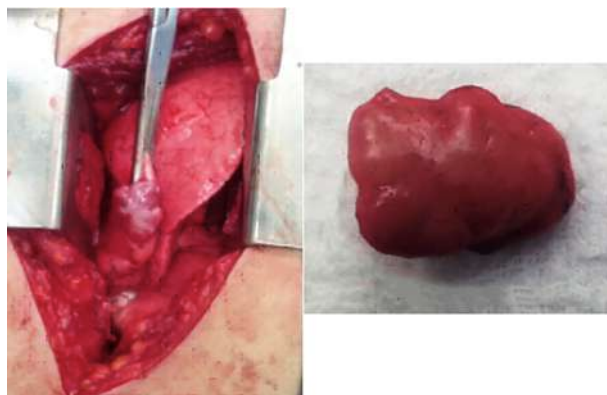


Figura 5. Toracotomía posterior lateral derecha torácica a nivel del 6° espacio intercostal con exéresis de la lesión nodular localizada en el parénquima pulmonar del lóbulo medio segmento lateral, con márgenes bien definidos y constituido por tejido conectivo tipo fibroso, sin signos de malignidad que mide 2 cm x 2 cm x 1 cm aproximadamente por lo que se realiza resección subsegmentaria.

Se solicita estudio inmunohistoquímico en la que se describe: mediante la técnica de estreptavidina-biotina y utilizando el método de recuperación antigénica y controles positivos adecuados se realizó la investigación de Vimentina positiva en células estromales, CD34 positivos en vasos sanguíneos, actina positiva en paredes de los vasos, queratina AE1-AE3 y proteína S100 fueron negativos. Dando como diagnóstico inmunohistoquímico: tumor miofibroblástico inflamatorio de pulmón (Figura 6). La anatomía patológica de la pieza posquirúrgica no mostró evidencia de malignidad.

El paciente objeto de este trabajo presentó buena evolución posquirúrgica, permaneciendo asintomático hasta la fecha. Las características clínicas, morfológicas del presente caso concluyen que se trata de un tumor pulmonar, benigno de estirpe mesenquimal, tipo tumor miofibroblástico inflamatorio pulmonar intraparenquimatoso.

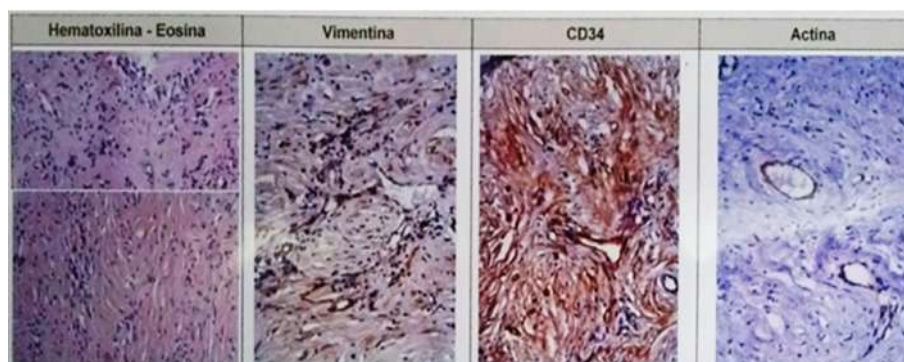


Figura 6. Microfotografía inmunohistoquímica: estreptavidina-biotina y utilizando el método de recuperación antigénica y controles positivos adecuados. Vimentina positiva en células estromales, CD34 positivos en vasos sanguíneos, actina positiva en paredes de los vasos, queratina AE1-AE3 y proteína S100 fueron negativos. Tumor miofibroblástico inflamatorio de pulmón.

DISCUSIÓN

El TIM se puede encontrar en la literatura con distintos nombres: granuloma de células plasmáticas, tumor miofibroblástico inflamatorio, tumor posinflamatorio, histiocitoma, fibroxantoma, xantogranuloma. No muestra predilección por ningún sexo, y afecta por lo general a personas menores de 40 años, muchos de ellos son niños, representando el 52 % en esta serie, más del 50 % tienen menos de 40 años y 15 % entre 1 y 10 años, aunque se ha descrito casos que van desde el primer año de vida hasta la octava década. Su etiología y patogenia son desconocidas, sin embargo, se ha postulado que su origen sería una respuesta inflamatoria local exagerada frente a un daño tisular, en este sentido un tercio de los casos presenta antecedentes de trauma o infección pulmonar, como virus Epstein-Barr, Herpesvirus-8, *Mycobacterium avium*, hongos, entre otros ⁽¹⁻³⁾.

Puede tener un diámetro de 0,5 cm - 36 cm, la mitad presenta más de 3 cm. Macroscópicamente es un tumor bien delimitado, no capsulado, duro, blanco amarillento o grisáceo. La localización

más frecuente es el pulmón, seguida por sistema nervioso central, estómago, riñón, ganglios, hígado, bazo, entre otros ⁽⁴⁻⁷⁾.

En el pulmón la mayoría se ubica en el parénquima periféricamente por lo tanto la mayoría son asintomáticos y se presentan como hallazgo radiológico.

Aunque puede descubrirse como hecho casual en un individuo asintomático, sin embargo, entre el 40 % y 70 % de los pacientes presenta algún tipo de sintomatología no específica como: tos, dolor torácico, disnea, fiebre o hemoptisis ⁽⁷⁻⁹⁾. Al mismo tiempo, se han descrito síntomas y alteraciones en los exámenes de laboratorio que se creen secundarias a la producción de interleucinas por el tumor como: fiebre, pérdida de peso, anemia hipocroma microcítica, aumento de la velocidad de sedimentación globular e hipergammaglobulinemia policlonal.

En línea general hasta un tercio de los pacientes tienen antecedentes de neumonía o infección de las vías respiratorias, pero no existe una correlación clara en el tiempo, ni tampoco en la localización entre la infección y la aparición del TIM ^(8,9).

Los hallazgos radiológicos son variables. La mayoría de los pacientes (87 %) presenta una masa o nódulo pulmonar solitario oval o numular que semeja un tumor o metástasis de 1 cm-10 cm de diámetro y localización periférica, con predilección por los lóbulos inferiores ^(4,8), cuyas características son: bordes bien definidos, lisos o lobulados. Mientras en la imagen tomográfica muestra un tumor homogéneo, de límites precisos, puede presentar calcificación (15 %) y pocas veces cavitación (5 %) ⁽⁸⁾, pero es más frecuente la presentación como un nódulo o masa heterogénea, con captación variable tras la administración de contraste intravenoso, con calcificación, la cual se detecta en menos del 15 % de los casos. Rara vez el TIM se manifiesta como una consolidación, lesión central (6 %) o como nódulos pulmonares múltiples (5 %). Las adenopatías hiliares o mediastínicas aparecen en un 7 %, el derrame pleural en menos del 10 % y las atelectasias en un 8 % de los casos ^(10,11).

En ocasiones, muestran un comportamiento localmente invasivo por lo que su diagnóstico diferencial es muy amplio, incluyendo: neoplasias malignas primarias pulmonares, metástasis, adenoma, secuestro pulmonar, malformación adenomatoide quística y contusión. Histológicamente, se caracteriza por una proliferación de fibroblastos fusiformes con un infiltrado inflamatorio polimorfo de células plasmáticas, linfocitos, histiocitos y neutrófilos. El patrón de crecimiento, el bajo índice mitótico, la policlonalidad de las células linfoides, la negatividad para la citoqueratina y CD 34, permiten excluir con relativa seguridad la mayoría de estos procesos ⁽¹²⁾.

La evolución natural del TIM es impredecible, algunos casos evolucionan a la resolución espontánea, otros permanecen estables otros progresan con invasión local, e incluso se ha descrito, excepcionalmente, la transformación maligna como el sarcoma. Tanto la presentación clínica como las características radiológicas

del TIM son inespecíficas, y el diagnóstico suele realizarse tras la resección quirúrgica de la lesión. De hecho, en la mayoría de los casos reportados se realizó la cirugía (toracotomía), sin un diagnóstico preoperatorio específico, como en nuestro caso, si bien la enfermedad estaba confinada al lóbulo medio, la pieza quirúrgica no presentaba infiltración focal del parénquima pulmonar adyacente.

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica completa, porque las resecciones parciales predisponen al paciente a la recurrencia, debido a los islotes satélites tumorales que se han descrito. Los corticoides, en general, no son útiles en pacientes adultos. La quimioterapia sería útil en el caso de lesiones multifocales, invasión local o recurrencia ^(12,13).

El pseudotumor inflamatorio es una neoplasia benigna de origen indeterminado y de evolución crónica que puede simular un tumor maligno, es una entidad infrecuente, que puede observarse en pacientes de distintas edades, grupo étnico o sexo. Un cuadro clínico muy variable, además de que los estudios complementarios son inespecíficos.

A pesar de su baja frecuencia, esta patología debe tenerse en cuenta a la hora de realizar el diagnóstico diferencial de nódulos pulmonares. De otro modo, los resultados histológicos y de las pruebas de imagen pueden llegar a ser confusos. Además, presenta una baja malignidad con buena respuesta al tratamiento quirúrgico y en menor medida al farmacológico. Los pacientes deben permanecer en control y seguimiento clínico para detectar posibles recurrencias o signos de malignidad.

REFERENCIAS

1. Neoplasias de histiogénesis inciertas y tumores no neoplásicos. En: Fraser R, Pare P, Müller N, Colman N, editores. Diagnóstico de las enfermedades del tórax.

- 4ª edición. Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2002.p.1350-1352.
2. Maxroxia V, Rumhein AI, Rodríguez S, Hernández JG, Figueroa L. Pseudotumor inflamatorio de pulmón en preescolar femenina: A propósito de un caso. *Rev Venez Oncol*. 2006;18(4):242-249.
 3. Veliz E, Gaetano L, Cano F, Sánchez J. Pseudotumor inflamatorio de pulmón. A propósito de un caso. *Oncología*. 2005;15(3-4):169-174.
 4. Paya C, Caravajal JM, Mafe JJ, Gómez B, Rodríguez JM, González A. Seudotumor inflamatorio pulmonar de localización intraparenquimatosa. *Arch Bronconeumol*. 2003;39(11):527-530.
 5. Calcines SE, Primelles CD, Sotelo SI, Lima GE, Molina PJ, Montenegro, et al. Seudotumor pulmonar inflamatorio. Presentación de caso. *Rev Med Electrón*. 2013;35(5):500-508.
 6. Snaya M, Zaragoza ST, Escoto JG, Mondragón Ch, Sánchez RD. Tumor miofibroblástico inflamatorio (pseudotumor inflamatorio) ocasionando abdomen agudo. *Rev Chil Cir*. 2014;66(3):264-268.
 7. Karam J, Blanco G, Ochoa JR, Sarai R, Penchyna J, Reyes, R, et al. Pseudotumor inflamatorio del pulmón. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2000;57(2):87-91.
 8. Fabre D, Fadel E, Singhal S, Montpreville V, Mussot S, Mercier O, et al. Complete resection of pulmonary inflammatory pseudotumors has excellent long-term prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(2):435-440.
 9. Melloni G, Carretta A, Ciriaco P, Arrigoni G, Fieschi S, Rizzo N, et al. Inflammatory pseudotumor of the lung in adults. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(2):426-432.
 10. Yao X, Alvarado Y, Brackeen J, Jumper C, Cobos E. Plasma cell granuloma: A case report of multiple lesions in the lung and review of the literature. *Am J Med Sci*. 2007;334:402-406.
 11. Zhi Z, Youmin P, Tiecheng P, Jun L. Coexistent pulmonary inflammatory pseudotumor and carcinoma in one patient: Does positron emission tomography/computed tomography help. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(3):e43.
 12. Bumber Z, Jurlina M, Manojlovic S, Jakic-Razumovic J. Inflammatory pseudotumor of the trachea. *J Pediatr Surg*. 2001;36(4):631-634.
 13. Pinilla I, Herrero Y, Torres MI, Nistal M, Pardo M. Tumor inflamatorio miofibroblástico pulmonar. *Rev Radiol*. 2007;49(1):53-55.

CÁNCER DE MAMA Y KI67 EN VENEZUELA: LA SOMBRA DE UNA NECESIDAD INEXPLORADA

ANTONIO REYES MONASTERIO

UNIVERSIDAD NACIONAL EXPERIMENTAL FRANCISCO DE MIRANDA, HOSPITAL "DR. ALFREDO VAN GRIEKEN"
CORO, ESTADO FALCÓN

En las últimas décadas se han producido cambios de paradigma en el tratamiento del cáncer de mama (CM) gracias al cambio de subgrupos de CM fenotípico a moleculares intrínsecos, desde los primeros trabajos de Perou y col., quienes resaltaron la importancia de la firma genética extraordinariamente específica de cada tumor que afecta el comportamiento neoplásico en términos de crecimiento, agresión, propensión a hacer metástasis y, en última instancia, el pronóstico. Este conocimiento ha propiciado la introducción de nuevos protocolos de tratamiento y ahora es crucial individualizar la terapia de acuerdo con el estado de los biomarcadores del tumor y receptores hormonales, según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología clínica (ASCO) ^(1,2). Dentro de los biomarcadores identificados en la inmunohistoquímica (IHQ) se encuentra el ki67, conocido no solo por su utilidad, sino por la controversia que ha ofrecido su uso e interpretación durante muchos años.

El ki67 es una proteína de la corteza nuclear no asociada a histonas y está relacionada con los primeros pasos en la síntesis de ARN ribosomal

dependiente de polimerasa. Fue identificado por primera vez por Gerdes y col., en un estudio con ratones en 1983 durante una serie de investigaciones relacionadas con el linfoma de Hodgkin ⁽³⁾. Análisis minuciosos revelaron la presencia del antígeno ki67 en los núcleos de las células en todas las fases del ciclo celular, excepto en reposo celular o en la fase G0, lo que lo relaciona con la proliferación celular ⁽⁴⁾.

La expresión de ki67 es típicamente detectada en la IHQ realizada al tejido tumoral e informado como "índice ki67" (frecuentemente solo como 'ki67'), que representa el porcentaje de células marcadas dentro de la población celular investigada ⁽⁵⁾, el ki67 está asociado con parámetros histopatológicos del CM, y existe una fuerte correlación entre la expresión de ki67 y clasificación histológica porque ambos parámetros están asociados con la proliferación celular ⁽⁶⁾.

Aunque todavía hay desacuerdos sobre el valor de corte para la toma de decisiones en el CM, varios estudios han revelado que un índice ki67 alto está relacionado con una mayor probabilidad de recaída y una menor supervivencia global,

Recibido: 18/09/2022 Revisado: 14/10/2022

Aceptado para publicación: 14/11/2022

Correspondencia: Dr. Antonio Reyes M. Tel:
+584125491045. E-mail: antoniorafa02@gmail.com

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

pero también a una buena respuesta a la quimioterapia ⁽⁷⁾. La relación entre el índice ki67 y los factores pronósticos del CM ha sido bien investigada ^(7,8), sin embargo, a pesar de ser un factor pronóstico independiente en el CM, las definiciones no consistentes de los valores de corte y la falta de validez entre laboratorios en los datos de ki67 hacen de su uso e interpretación un tema de alta controversia en las sociedades científicas ⁽⁹⁾.

Las recomendaciones de *Saint Gallen* se han utilizado ampliamente para categorizar y estratificar a los pacientes en diferentes categorías de riesgo mientras se espera que los paneles genéticos entren en la práctica clínica estándar, el desafío clave es diferenciar entre los tipos Luminales A y B. Para lograrlo, las recomendaciones realizadas por las reuniones de consenso de *Saint Gallen* incluyen evaluar el índice de proliferación de ki-67 ^(10,11).

Según una investigación que compara biomarcadores entre varios centros, el problema con la detección de ki67 es su baja reproducibilidad causada por el uso de diferentes clonas de anticuerpos, plataformas y técnicas de puntuación que varían entre los distintos laboratorios y observadores ⁽¹²⁾. Esta polémica empeora en países de medianos y bajos recursos, donde la reproducibilidad de estos biomarcadores puede ser un reto mayor, debido a las bajas tasas de estandarización y acceso a atención médica de calidad, Venezuela no escapa de esta realidad, sumergida en una crisis político-económica que ha afectado directamente los servicios de salud y por ende, la atención directa de pacientes con CM ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Debido a este escenario, una revisión sistemática en diferentes buscadores en línea fue realizada por el autor, para determinar el número de artículos que abordan estas dificultades en Venezuela, ejecutando una búsqueda dirigida en *PubMed*, *GoogleScholar*, *Scielo* y *Redalyc*, así como en el buscador avanzado de la Revista de

la Sociedad Venezolana de Oncología, utilizando las palabras claves “ki67” y “Venezuela”. En ninguna de las anteriores se localizó alguna publicación que aborde directamente el estado actual de la estandarización del ki67 en Venezuela.

Es imperiosa la necesidad de determinar el estado actual de los parámetros de estandarización en las cuantificaciones biomoleculares disponibles en nuestro país para el CM, el ki67 no deja de ser un elemento clave para diferenciar los subtipos moleculares de la enfermedad, y a pesar de ser motivo de discusión en muchos centros, nos permite ofrecer el mejor diagnóstico y por ende tratamiento a nuestras pacientes con CM.

La investigación y publicación de artículos científicos relacionados con el ki67 en nuestra región y específicamente en nuestro país, debe ser uno de los pilares fundamentales para determinar el estado actual de esta práctica y la correcta interpretación de sus resultados en nuestros centros asistenciales, más allá de las experiencias internacionales es necesario contar con datos ajustados a las necesidades y características de nuestra población. Determinar el estado actual de la estandarización e interpretación del ki67 en Venezuela y su repercusión en el diagnóstico y manejo de pacientes con CM es una deuda que se debe saldar.

REFERENCIAS

1. Harris L, Fritsche H, Mennel R, Norton L, Ravdin P, Taube S, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 Update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(33):5287-5312.
2. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey S, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2000;406(6797):747-752.
3. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*. 1983;31:13-20.
4. Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker HH, Schwab

- U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *J Immunol.* 1984;133(4):1710-1715.
5. Penault-Llorca F, Radosevic-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: An update. *Pathology.* 2017;49(2):166-171.
 6. Trihia H, Murray S, Price K, Gelber RD, Golouh R, Goldhirsch A, et al. Ki-67 expression in breast carcinoma: ¿Its association with grading systems, clinical parameters, and other prognostic factors- a surrogate marker? *Cancer.* 2003;97(5):1321-1331.
 7. Luporsi E, André F, Spyrtos F, Martin PM, Jacquemier J, Penault-Llorca F, et al. Ki-67: Level of evidence and methodological considerations for its role in the clinical management of breast cancer: Analytical and critical review. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;132(2):895-915. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1837-z>.
 8. Haroon S, Hashmi AA, Khurshid A, Kanpurwala MA, Mujtuba S, Malik B, et al. Ki67 index in breast cancer: Correlation with other prognostic markers and potential in pakistani patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(7):4353-4358. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.7.4353>.
 9. Hashmi AA, Hashmi KA, Irfan M, Khan SM, Edhi MM, Ali JP, et al. Ki67 index in intrinsic breast cancer subtypes and its association with prognostic parameters. *BMC Res Notes.* 2019;12(1):605.
 10. Mittendorf EA, Chavez-MacGregor M, Vila J, Yi M, Lichtensztajn D, Clarke C, et al. Bioscore: A staging system for breast cancer patients that reflects the prognostic significance of underlying tumor biology. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(12):3502-3509.
 11. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. *Ann Oncol.* 2019;30(10):1541-1557.
 12. Polley MY, Leung SC, Gao D, Mastropasqua MG, Zabaglo LA, Bartlett JM, et al. An international study to increase concordance in Ki67 scoring. *Mod Pathol.* 2015;28:778-786.
 13. Willer H. Breast cancer in Venezuela: Back to the 20th century. *Lancet.* 2018;392(10146):461-462. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31729-X.
 14. Reyes-Monasterio A, Lozada-Martinez ID, Cabrera-Vargas LF, Narvaez-Rojas AR. Breast cancer care in Latin America: The ghost burden of a pandemic outbreak. *Int J Surg.* 2022;104:106784. doi: 10.1016/j.ijsu.2022.106784.
 15. Eid M, Nahon-Serfaty I. Ethics, risk, and media intervention: Women's breast cancer in Venezuela. *Int J Risk Conting Manag.* 2015;4(3):49-69. doi: 10.4018/IJRCM.2015070104.

CIRUGÍA ROBÓTICA ONCOLÓGICA TRANSORAL: REPORTE DEL PRIMER CASO EN VENEZUELA

ALIRIO MIJARES BRIÑEZ, CARMEN SUÁREZ M, ALEXANDRA FRANCO, DIANA PÉREZ, KAREN DÍAZ, NEILETH MUJICA

CIRUGÍA ONCOLÓGICA DE CABEZA Y CUELLO, CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD, CARACAS.

TRABAJO GANADOR PREMIO “DR. ESTEBAN GARRIGA MICHELENA” 2022

RESUMEN

OBJETIVO: Presentar caso clínico de paciente con carcinoma de células escamosas de orofaringe, T₁N₀M₀, estadio I, que fue intervenida por cirugía robótica transoral. **CASO CLÍNICO:** Paciente de 50 años, con carcinoma de células escamosas de orofaringe, sub sitio anatómico amígdala derecha, operada por cirugía robótica transoral. Paciente evolucionó satisfactoriamente. El resultado de biopsia reportó: carcinoma de células escamosas, fue resecado en su totalidad. **CONCLUSIÓN:** Implementar cirugía robótica transoral sobre cirugía abierta, se ha vuelto importante, asociándose con mejores resultados de supervivencia en comparación con la cirugía no robótica a mayor escala. La cirugía robótica transoral ha cambiado el enfoque hacia la reducción de terapia para carcinoma de orofaringe relacionado con el virus del papiloma humano para lograr resultados oncológicos aceptables y minimizar las secuelas funcionales. La cirugía robótica transoral en esta paciente permitió tener una visión tridimensional (3D) del campo quirúrgico y realizar la resección con márgenes oncológicos seguros. El estado de virus de papiloma humano probablemente mejorará el pronóstico en esta paciente.

PALABRAS CLAVE: Cirugía, robótica, neoplasias orofaríngeas, carcinoma de células escamosas, VPH.

SUMMARY

OBJECTIVE: We are going to describe a clinical case of a patient with oropharyngeal squamous cell carcinoma, T₁N₀M₀, stage I, who had been through transoral robotic surgery. **CLINICAL CASE:** The case we are describing is from a 50 years old patient, with oropharyngeal squamous cell carcinoma anatomic site. The right amygdala, was operated by the transoral robotic surgery. The patient evolved satisfactorily. The result of the biopsy was: Squamous cell carcinoma, which was completely resected. **CONCLUSION:** The implement of transoral robotic surgery over open surgery with better survival results is actually very important. The transoral robotic surgery has changed the approach for the oropharyngeal cancer, the human papilloma virus is associated to achieve an acceptable oncological results and minimize the functional sequel. The robotic transoral surgery in this patient helped for having a tridimensional vision (3D) of the surgical field and perform a resection with safe oncological margins. Probably the human papilloma virus status will improve in this the patient the prognosis.

KEY WORDS: Surgery, robotic, oropharyngeal neoplasia, squamous cell carcinoma, human papilloma virus.

Recibido: 10/10/2022 Revisado: 12/11/2022

Aceptado para publicación: 08/12/2022

Correspondencia: Dr. Alirio Mijares Briñez. Centro Médico Docente La Trinidad, Av. Intercomunal La Trinidad, 1080-A. Tel: 02129496373. E-mail: mibuenasalud@gmail.com.

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

L

INTRODUCCIÓN

Los tumores de cabeza y cuello son la quinta neoplasia más frecuente, y en general, son el 7 % de los casos nuevos de cáncer. En el mundo se reportan cerca de medio millón de casos de cáncer en cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe. Durante 2010 se presentaron 170 nuevos casos con tumores en esta localización, de los cuales 142 (83,5 %) fueron carcinomas escamosos. Para 2020 se duplicarán las cifras mundiales, produciéndose cerca de quinientas mil muertes cada año. Hábitos como el consumo de tabaco inhalado y/o mascado, así como el virus del papiloma humano (VPH), se reconocen como factores causales de esta alarmante enfermedad ⁽¹⁾. En comparación con el carcinoma orofaríngeo VPH negativo, los cánceres VPH positivos se asocian con un pronóstico más favorable y resultados de supervivencia significativamente mejores, independientemente de sus características demográficas favorables ⁽²⁾.

La cirugía robótica transoral (TORS) accede a áreas de la cabeza y el cuello que de otro modo serían difíciles de alcanzar. Desarrollada a principios de la década de 2000, el robot Da Vinci, se ha vuelto bien aceptado. Desde entonces, TORS ha reemplazado a la cirugía faríngea abierta en muchos escenarios clínicos. La aplicación más común sigue siendo la resección de tumores orofaríngeos que residen predominantemente en la amígdala y la base de la lengua. En comparación con las estrategias no quirúrgicas para los tumores orofaríngeos, TORS logra resultados oncológicos equivalentes ^(3,4). La cirugía transoral con disección del cuello se acepta cada vez más como una modalidad de tratamiento primario para el cáncer de orofaringe en estadio temprano ^(3,4).

La experiencia en Venezuela con el sistema Da Vinci fue descrita por Ramírez R, en su publicación, donde se recolectaron pacientes intervenidos desde junio de 2006, hasta marzo de 2007, se reportaron 57 intervenciones, el número mayor correspondió a cirugías urológicas, entre estas la prostatectomía con 37 casos, 10 de la unión gastroesofágica, 4 colecistectomía, 2 colectomías, 1 adrenalectomía parcial, 1 ooforosalingectomía derecha y 2 de cirugía cardíaca ⁽⁵⁾. Sin embargo, no se ha realizado en el país en el área de cirugía oncológica de cabeza y cuello.

SISTEMA DA VINCI

El sistema Da Vinci, ha mantenido el diseño básico con tres componentes: la consola del cirujano, el carro del paciente y el carro de video. El carro del paciente contiene los brazos articulados sobre los que se montan los instrumentos. En el diseño original, los brazos se distribuyen en los cuatro lados de una columna central, sobre la cual tienen un desplazamiento vertical. El brazo de la cámara ocupa la posición central en el lado que se orienta hacia la mesa quirúrgica. Los otros tres brazos soportan instrumentos y se numeran de 1 al 3. El brazo número 3 se sitúa en el lado opuesto a la mesa del paciente. En el Da Vinci estándar las articulaciones son más voluminosas ofreciendo una apariencia musculada, pero el principio del movimiento sobre el centro remoto es el mismo que en los modelos sucesivos ⁽⁶⁾.

La consola del cirujano, aunque con algunos cambios, mantiene un aspecto externo similar entre el modelo estándar y el Da Vinci S. Sin embargo, el carro del paciente, aunque con un diseño básico similar, tiene en el Da Vinci S, un aspecto más ligero, con articulaciones más estilizadas. Entre otras diferencias, permite alojar instrumentos de 5 mm. Existe también un modelo de 3 brazos, el Da Vinci Si. En el modelo S se introduce también la alta definición

en la imagen. El modelo Si mantiene el mismo formato del carro del paciente, cambia el de la consola del cirujano, añadiendo además mejoras en el software y posibilidades adicionales como la consola dual, las consolas de entrenamiento o la cirugía por puerto único ⁽⁶⁾.

Por último, el Da Vinci Xi mantiene el aspecto externo de la consola del cirujano, pero cambia el diseño del carro del paciente, de manera que los brazos ya no se articulan alrededor de una columna central. Por el contrario, la columna soporta un brazo telescópico horizontal al final del cual se suspenden sobre un eje de rotación los cuatro brazos. Además de facilitar físicamente la colocación sobre el campo, cuenta con potentes sistemas de ayuda al montaje del equipo, que se auto-configura para el procedimiento elegido. Cambia también el diseño de las pinzas, y la cámara, mucho más ligera, puede alojarse en cualquiera de los brazos ⁽⁶⁾.

La cirugía robótica está indicada en la resección de tumor primario de la celda amigdalina o base de la lengua que puede englobarse dentro de la estadificación de TNM de la AJCC como T1, T2. El propósito de este artículo es demostrar que la cirugía robótica transoral permite la realización de procedimientos que de otra forma precisarían un abordaje abierto, con la ventaja de una visión de proximidad tridimensional de alta definición y la destreza y precisión que proporciona la instrumentación robótica. De la misma manera, en ciertas situaciones la posibilidad de abordaje robótico puede implicar un cambio en el esquema de manejo desde un tratamiento no quirúrgico hacia otro quirúrgico, sin modificar el resultado oncológico definitivo.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 50 años de edad, sin antecedentes tabáquicos, que presentó lesión en amígdala derecha, en examen físico se le encontró lesión menor de 2 cm en amígdala

derecha, exofítica, aumentada de consistencia, que se extendía a paladar blando (Figura 1), no se palparon ganglios en cuello. Se tomó biopsia la cual reportó carcinoma de células escamosas de orofaringe, subsitio anatómico fosa amigdalina,

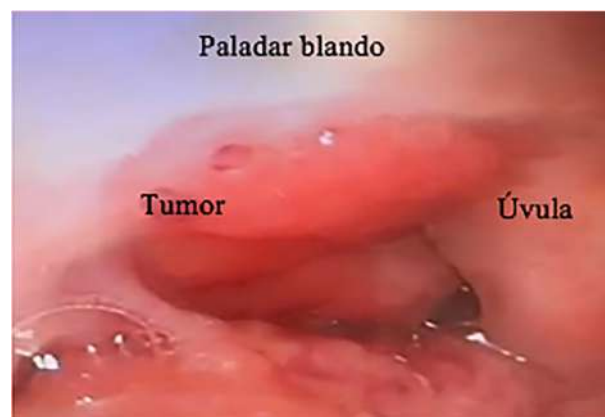


Figura 1. Lesión en amígdala - paladar blando derecho.

se clasificó cT₁N₀M₀.

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

Es esencial tener un plan claro para la configuración de la sala quirúrgica. La preparación para la intervención quirúrgica inicia por el posicionamiento del carro de cirugía, la consola, la camilla de paciente y el robot. El carro se ubicó del lado derecho, el cirujano se ubicó en la consola, el robot del lado izquierdo del paciente, se debe dejar espacio libre para maniobrar el carro quirúrgico, el personal de apoyo y los carros de instrumentos estaban ubicados a un lado del paciente. La máquina de anestesia y el anestesiólogo se encontraron



Figura 2, 3 y 4. Ubicación del carro quirúrgico, consola, máquina de anestesia.

al pie del paciente (Figura 2, 3 y 4).

La inducción anestésica no debía conllevar a la desconexión/reconexión de las líneas intravenosas, los dispositivos de monitorización o el circuito de anestesia, lo que evitaba tropiezos con el equipo robótico. Con el paciente en posición supina, se aseguraron las vías respiratorias mediante intubación endotraqueal

estándar y el tubo se aseguró adecuadamente. Se utilizaron protectores oculares. Se colocó un separador *Crowe-Davis* en la boca del paciente para lograr la exposición quirúrgica, y los 3 brazos robóticos estériles en posición quirúrgica colocando la cámara en la línea media y los trocar de instrumentos de 5 mm del lado derecho e izquierdo en los brazos articulados que posteriormente eran controlados por el

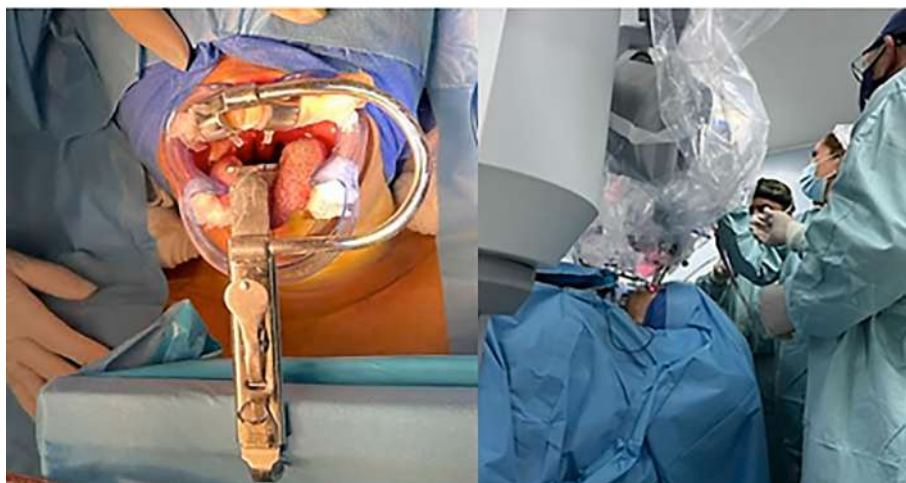


Figura 5 y 6. Colocación de separador y trocres.

cirujano desde una consola en otra parte de la sala (Figura 5 y 6).

Posteriormente se procedió a realizar la resección de tumoración con márgenes de

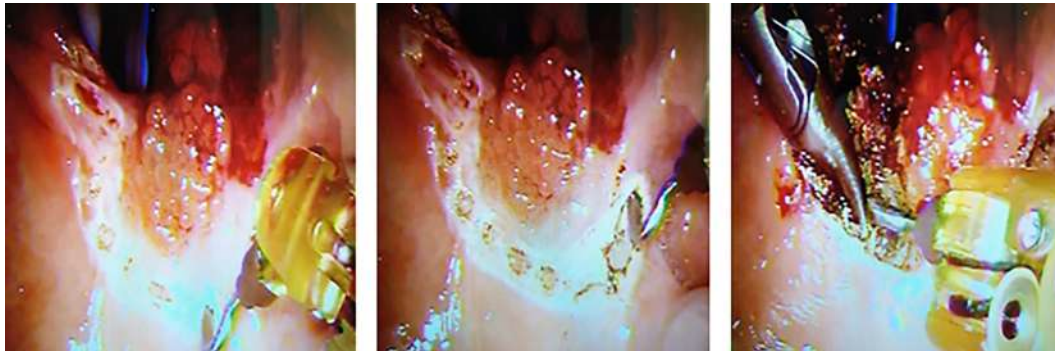


Figura 7, 8 y 9. Hallazgos de intervención quirúrgica.

resección (Figura 7, 8 y 9).

La muestra fue enviada a anatomía patológica para corte congelado, reportándose márgenes libres de lesión. La cirugía culminó con disección de cuello supra-omohioidea derecha. La paciente egresó satisfactoriamente del centro. La biopsia definitiva reportó carcinoma de células escamosas no queratinizante de 1,2 cm en su diámetro mayor, con márgenes de resección libres de lesión, invasión vascular y linfática no observada, 8 ganglios disecados, negativos, p16 positivo en inmunohistoquímica, siendo



Figura 10. Hallazgos de intervención quirúrgica.

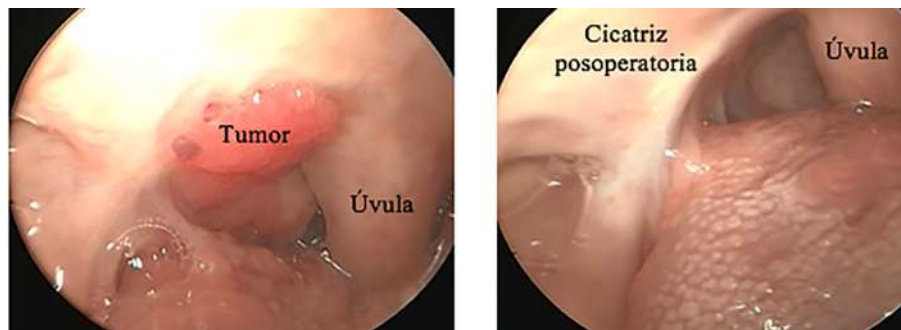


Figura 11 y 12. Hallazgos de intervención quirúrgica.

un pT₁N₀M₀, estadio I. La paciente evolucionó satisfactoriamente (Figura 11 y 12).

DISCUSIÓN

La cirugía robótica transoral ha cambiado el enfoque hacia la reducción de la terapia para el carcinoma de orofaringe relacionado con el VPH para lograr resultados oncológicos aceptables y minimizar las secuelas funcionales. El advenimiento de las técnicas transorales mínimamente invasivas en la cirugía asistida por robot, amplió el papel de la cirugía para los cánceres orofaríngeos que tradicionalmente se habían tratado con quimio radiación o abordajes quirúrgicos abiertos con una morbilidad comparativamente mayor. La TORS fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (*FDA*) para tumores T1/T2 en 2009. Las comparaciones retrospectivas de los resultados funcionales, incluida la deglución, el habla y la dependencia a largo plazo de la sonda nasogástrica, también parecen favorecer. Es muy importante, para practicar este tipo de cirugía obtener una buena exposición, porque el instrumental sujeto a los brazos robóticos articulados (BRAS) deberá moverse en un pequeño espacio. Es por ello que previo a la cirugía el paciente debe ser valorado para descartar limitaciones en la apertura bucal, o alteraciones como la retrognatia y dentadura aberrante. Las principales contraindicaciones generales para el uso de la TORS son: apertura bucal reducida y visualización parcial del tumor ⁽²⁾.

La paciente presentada fue evaluada planteando diagnóstico de carcinoma de células escamosas de orofaringe subsitio anatómico amígdala derecha, estadio I clínico, que al examen físico se encontraba con buena apertura bucal y con indicación para TORS. La TORS se define como una cirugía realizada a través de la cavidad oral que utiliza un mínimo de tres brazos

robóticos y permite la manipulación bimanual de tejidos. Fue desarrollado por primera vez por Yver C y col., quienes evaluaron la viabilidad de esta técnica utilizando el Sistema Robótico Da Vinci ⁽²⁾.

Dentro de las ventajas del uso de TORS está la posibilidad de resección multiplanar en cualquier ángulo en una zona de anatomía muy compleja, acompañada de visión en 3-D magnificada, con excelente tolerancia y mínimo dolor para el paciente ⁽²⁾. TORS en esta paciente permitió tener una visión 3D del campo quirúrgico y realizar la resección con márgenes oncológicos seguros.

Holcomb y col., evaluaron el control local en pacientes con márgenes negativos cercanos en relación a aquellos con márgenes más amplios. Si bien no hay datos que demuestren de manera concluyente una relación entre el volumen del defecto y la calidad de vida, es lógico pensar que un enfoque personalizado con márgenes más estrechos, si es oncológicamente seguro, podría reducir la morbilidad y mejorar la función posoperatoria. Además, podría haber un beneficio funcional y financiero significativo para los pacientes si la radiación pudiera evitarse de manera segura en pacientes seleccionados con márgenes “cercanos” ⁽³⁾.

Ellos incluyeron pacientes sometidos a TORS de modalidad única para VPH positivos en tres centros médicos académicos de 2010 a 2019. Los resultados se compararon entre pacientes con márgenes quirúrgicos estrechos (<1 mm o que requirieron resección) y márgenes claros, incluyeron 99 pacientes (mediana de seguimiento 21 meses, rango 6-121). Los márgenes finales fueron cercanos en 22 (22,2 %) pacientes, claros en 75 (75,8 %) y positivos en dos (2,0 %). Ocho pacientes (8,1 %) recurrieron, incluidas dos recurrencias locales (2,0 %). Cuatro pacientes fallecieron durante el período de estudio (4,0 %). El control local (P=0,470), la supervivencia libre de enfermedad (P = 0,513) y la supervivencia global (P = 0,064) no difirieron entre pacientes

con márgenes estrechos y claros. Los pacientes con márgenes quirúrgicos estrechos después de TORS para VPH positivos, sin indicaciones concurrentes para terapia adyuvante, pueden ser considerados solo para observación ⁽³⁾. La paciente intervenida presentó márgenes negativos para lesión neoplásica, lo cual, mejorara su supervivencia libre de enfermedad.

Chillakuru y col., evaluaron las diferencias en la supervivencia de los pacientes con carcinoma de orofaringe tratados con TORS vs., cirugía no robótica. Fue un estudio retrospectivo de pacientes con carcinoma orofaríngeo VPH positivo y negativo, sometidos a TORS o cirugía no robótica con disección de cuello, de 2010-2016. 3 167 (58,1 %) pacientes se sometieron a cirugía no robótica y 2 288 (41,9 %) se les realizó TORS. Los pacientes con TORS demostraron una mejor supervivencia general que los pacientes con no robótica (pacientes VPH+: $P=0,02$; pacientes VPH-: $P<0,01$). El análisis de sub-sitios mostró que TORS se correlacionó con una mejor supervivencia en los primarios de la base de la lengua para VPH+ ($P=0,01$) y VPH- ($P=0,01$). TORS se asoció con una mejor supervivencia general para carcinoma de orofaringe HPV+ y HPV-, así como con una mayor supervivencia general para los primarios de base de lengua ⁽⁷⁾. El estado de VPH probablemente mejorará el pronóstico en esta paciente.

Implementar TORS sobre la cirugía abierta, se ha vuelto importante, asociándose con mejores resultados de supervivencia en comparación con la cirugía no robótica a mayor escala. La TORS ha cambiado el enfoque hacia la reducción

de la terapia para el carcinoma de orofaringe relacionado con el VPH para lograr resultados oncológicos aceptables y minimizar las secuelas funcionales. La TORS en esta paciente permitió tener una visión tridimensional (3D) del campo quirúrgico y realizar la resección con márgenes oncológicos seguros. El estado de VPH probablemente mejorará el pronóstico en esta paciente.

REFERENCIAS

1. Cadena E, Guerra R, Pérez-Mitchell C. Cirugía Robótica Transoral (TORS), en el manejo de lesiones neoplásicas de cabeza y cuello. *Rev Colomb Cancerol*. 2014;18(3):128-136.
2. Yver C, Shimunov D, Weinstein G, Rajasekaran K, Cannady S, Lukens J, et al. Oncologic and survival outcomes for resectable locally-advanced HPV-related oropharyngeal cancer treated with transoral robotic surgery. *Oral Oncol*. 2021;118:105307.
3. Holcomb A, Herberg M, Strohl M, Ochoa E, Feng A, Abt N, et al. Impact of surgical margins on local control in patients undergoing single-modality transoral robotic surgery for HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2021;43(8):2434-2444.
4. Stokes M, Ramadan J, Lawson G, Ferris R, Holsinger F, Turner M. Bleeding complications after Transoral Robotic Surgery: A Meta Analysis and systematic review. *Laryngoscope*. 2021;131(1):95-105.
5. Ramírez-Lares R. Cirugía mínima invasiva. Cirugía robótica: Reporte de 57 casos, primera experiencia en Caracas, Venezuela. *Rev Venez Cir*. 2007;60(1):16-20.
6. Granel J, Gutiérrez R. Libro de Introducción a la Cirugía Robótica en Cabeza y Cuello. Madrid (España): Editorial Amplifon; 2015.
7. Chillakuru Y, Benito D, Strum D, Mehta V, Saini P, Shim T, et al. Transoral robotic surgery versus non robotic resection of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2021;43(7):2259-2273.

PRINCIPALES EVENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES

1. ASCO. Gastrointestinal Cancer Symposium. Del 19 de enero 2023 al 21 de enero 2023. San Francisco, EE.UU. Mayor información: <https://conferences.asco.org/gi/attend>
2. 13th Innovation in Breast Cancer Symposium (IBC2023). Del 16 de febrero 2023 al 17 de febrero 2023. *On line*. Mayor información: <https://www.innovationinbreastcancer.com>
3. ASCO Genitourinary Cancer Symposium. Del 16 de febrero 2023 al 18 de febrero 2023. San Francisco, EE.UU. Mayor información: www.asco.org
4. ESMO Targeted Anticancer Therapies Congress 2023. Del 06 de marzo 2023 al 08 de marzo 2023. Paris, Francia. Mayor información: <https://www.esmo.org/meeting-calendar/esmo-tat-2023>
5. 18th St.Gallen International Breast Cancer Conference 2023. Del 15 de marzo 2023 al 18 de marzo 2023. Viena, Austria. Mayor información: <https://www.oncoconferences.ch/events/sg-bcc-2023/>
6. I Congreso ARTCA de Radiología y Oncología Radioterápica. Del 17 de marzo 2023 al 19 de marzo 2023. Islas Canarias. Mayor información: <https://www.congresoartca.com/index.php>
7. ESMO Sarcoma and Rare Cancers Annual Congress. Del 20 de marzo 2023 al 22 de marzo 2023. Lugano Suiza. Mayor información: meetings@esmo.org
8. XVIII Abordaje Multidisciplinar del Cáncer. Del 29 de marzo 2023 al 30 de marzo 2023. Madrid. Mayor información: <https://tacticsmd.net/actividad/xix-abordaje-multidisciplinar-del-cancer/>

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