



Revista Venezolana de

Oncología

Organo Divulgativo Oficial de la
Sociedad Venezolana de Oncología

Depósito legal: pp 19892DF538

Depósito legal: ppi 201402DC4448

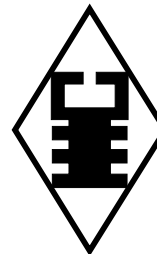
ISSN:0798-0582

ISSN:E 2343-6239

Vol. 31, No. 2

Abril - Junio 2019

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



SUMARIO

EDITORIAL

María Teresa Coutinho De Sousa. 83

ARTÍCULOS ORIGINALES

Neoadyuvancia en cáncer gástrico avanzado. Factores pronósticos de respuesta tumoral. Luis Galvis Contreras, Rafael Delgado Morales, Carmen Luces, Ignazio Taronna, Sol Pinto, Gustavo Gotera, Armando Gil Mendoza. 84

Pacientes pediátricos con cáncer de tiroides tratados con ¹³¹I durante el período 1998-2015. Elizabeth Sánchez, Andrés Calles, Aisa Manzo 94

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Cáncer de mama en ancianas. Factores pronósticos y tratamiento. Carlos Coello, Luis Betancourt, Carlos Velandia, Gabriel Romero. 103

CASOS CLÍNICOS

Rotura de cúpula vaginal en cáncer de cuello uterino. Jairo Bascetta Alemán, Luis Araya R, Lilian Navarro, Ansari Kiran. 112

Tuberculoma cerebral en paciente pediátrico. Descripción diagnóstica. Cargina Romero González, Guillermo Briceño, María Cecilia Gómez, Yazmin Millán Martínez, Augusto Pereira. 120

Carcinoma diferenciado tiroideo asociado a sarcoidosis. Alirio Mijares Briñez, Arianys León, Carmen María Suárez, Andreina Bracamonte. 126

COMUNICACIONES BREVES

Fístula periaureolar recidivante. Revisión de la literatura y descripción de una nueva técnica quirúrgica. Adriana Pesci Feltri, Marco A López Tovar, Isabel García Fleury, Vincent Guida. 136

Casística de segundo tumor primario en el servicio de cirugía a "Dr. José Antonio Gubaira". Ana Oquendo, Luz Trejos, Glenda García, Sabrina Ramírez, Gilberto Areyán, José Hernández. 141

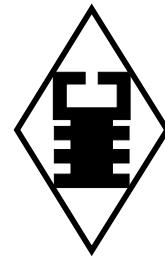
DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA

Análisis geométrico de lesiones preneoplásicas y neoplásicas de cuello uterino en células de citología vaginal. Javier Rodríguez Velásquez, José Fernando Giraldo, Freddy Barrios, Signed Prieto, Catalina Correa, Yolanda Soracipa, Jairo Jattin, Danilo Pinzón 147

NOTICIAS

Principales Eventos Nacionales e Internacionales 154

Instrucciones generales para los autores V



S U M M A R Y

EDITORIAL

Maria Teresa Coutinho De Sousa. 83

ORIGINAL ARTICLES

Neoadjuvant in advanced gastric cancer. Prognostic factors of tumor response. Luis Galvis Contreras, Rafael Delgado Morales, Carmen Luces, Ignazio Taronna, Sol Pinto, Gustavo Gotera, Armando Gil Mendoza. 84

Pediatric cancer patients with thyroid treated with ¹³¹I during the period 1998-2015. Elizabeth Sanchez, Andres Calles, Aisa Manzo 94

REVIEW ARTICLES

Breast cancer in elderly women. Prognostic factors and treatment. Carlos Coello, Luis Betancourt, Carlos Velandia, Gabriel Romero. 103

CLINICAL CASES

Rupture of vaginal dome in cervical cancer. Jairo Bascetta Aleman, Luis Araya R, Lilian Navarro, Ansari Kiran. 112

Tuberculoma of brain in pediatric patient. Diagnostic description. Cargina Romero Gonzalez, Guillermo Briceño, Maria Cecilia Gomez, Yazmin Millan Martinez, Augusto Pereira 120

Differentiated thyroid carcinoma associated with sarcoidosis. Alirio Mijares Briñez, Arianys Leon, Carmen Maria Suarez, Andreina Bracamonte. 126

BRIEF COMUNICATIONS

Periareolar recurrent fistula. Review of the literature and a description of a new technique. Adriana Pesci Feltri, Marco A Lopez Tovar, Isabel Garcia Fleury, Vincent Guida. 136

Casuistry of second primary tumor in the surgery service "Dr. Jose Antonio Gubaira". Ana Oquendo, Luz Trejos, Glenda Garcia, Sabrina Ramirez, Gilberto Areyan, Jose Hernandez. 141

INTEREST IN ONCOLOGY

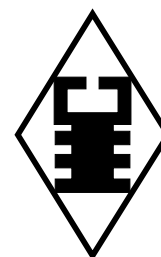
Geometric analysis of preneoplastic and neoplastic lesions of cervix on vaginal smear cells. Javier Rodriguez Velasquez, Jose Fernando Giraldo, Freddy Barrios, Signed Prieto, Catalina Correa, Yolanda Soracipa, Jairo Jattin, Danilo Pinzon 147

NEWS

Principal National e International Events 154

General instruction for authors. V

Revista Venezolana de Oncología



VOL. 31

ABRIL - JUNIO 2019

Nº 2

EDITORIA:

Dra. Ingrid Nass de Ledo.

COMITÉ EDITORIAL:

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

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

EDICIÓN Y PUBLICIDAD:

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

DISTRIBUCIÓN:

Sociedad Venezolana de Oncología

DEPÓSITO LEGAL:

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

ISSN:

0798-0582
E2343-6239

ÍNDICES:

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



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

SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA

JUNTA DIRECTIVA. 2018 – 2020

PRESIDENTE:

Dra. María Teresa Coutinho De Sousa

VICEPRESIDENTE:

Dra. Aisa Manzo Porras

SECRETARIA:

Dra. Doris Barboza Dávila

DIRECTOR DE PUBLICACIONES:

Dr. Alejandro Cordero González

DIRECTOR DE FINANZAS:

Dr. Alirio Mijares Briñez

DIRECTORA DE EDUCACIÓN:

Dra. Cristina García Sebastián

DIRECTOR DE RELACIONES INSTITUCIONALES:

Dr. Augusto Pereira González

DIRECCIÓN:

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

ESTRUCTURA DE LA REVISTA VENEZOLANA DE ONCOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INSTRUCCIONES GENERALES PARA LOS AUTORES

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

NORMAS GENERALES DE PUBLICACIÓN

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

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

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

La Revista Venezolana de Oncología se guía por los Requisitos Uniformes para Manuscritos enviados a Revistas Biomédicas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. [Rev Venez Oncol. 2001;13:(2)]www.icmje.org - www.oncologia.org.ve. Los manuscritos serán realizados en computadora, preferiblemente en formato Word, en doble espacio, en una sola cara, sobre papel blanco bond base 20, tamaño carta, con márgenes de 2,5 cm a los lados, numeradas. Se recomienda su división en: Resumen, Summary, Introducción, Método, Resultados, Discusión, Agradecimientos y Referencias. La primera página deberá contener exclusivamente el título del

trabajo, nombre completo y dirección del autor(es), la Institución donde se desempeñan. Todas las páginas deben estar numeradas.

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

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

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

El ordenamiento general de los manuscritos debe ser el siguiente:

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

Autores: nombres y apellidos; el primer lugar corresponderá al redactor del trabajo; el orden de los demás autores corresponderá con su contribución. Deberá incluir la dirección completa del autor principal y su dirección electrónica.

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

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

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

Método: Describir claramente como se seleccionaron los sujetos de investigación, sus características, el cómo y por qué se realizó el estudio en una manera particular. Como se colectaron los datos. Identificar los métodos, aparatos y procedimientos. Identificar y

describir brevemente los métodos estadísticos.

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

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

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

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

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

EDITORIAL

MARÍA TERESA COUTINHO DE SOUSA

PRESIDENTE SVO

“En las profundidades del invierno finalmente aprendí
que en mi interior habitaba un verano invencible”.

Albert Camus.

“No puede ser que estemos aquí para no poder ser”

Julio Cortázar.

Iniciamos nueva gestión en la Sociedad Venezolana de Oncología, 2018-2020, con las responsabilidades y funciones convencionales de una Junta Directiva, tales como dirigir y administrar la Sociedad, y las no convencionales dadas por los retos que, para lograrlo, nos impone la situación país.

Hemos pasado de tener de todo a no tener casi nada. Sin embargo, si bien los tiempos que vivimos son muy difíciles, debemos perseverar y persistir en la misión de mantener las sociedades e instituciones científicas y académicas que han dado estructura sólida y funcional a la medicina y a sus diferentes ramas en nuestro país y que le han valido el reconocimiento y el prestigio, tanto a nivel nacional como internacional, por formar profesionales y especialistas de alta calidad con sólida formación académica y principios éticos inquebrantables.

Por esa dirección, se dirigen nuestros objetivos. Por una parte, la preservación a toda costa de la esencia de la Sociedad Venezolana de Oncología como ente propiamente dicho con su misión y valores, que representa e integra a los

diferentes especialistas en el área de la oncología. Por la otra, el compromiso con la educación, realizando y promoviendo la educación médica continua de alto nivel científico y manteniendo activo nuestro órgano divulgativo, la Revista Venezolana de Oncología, cuya publicación ha sido ininterrumpida desde 1989.

Para ello, la Sociedad cuenta con el patrimonio más valioso, su recurso humano. Profesionales motivados y comprometidos, tanto dentro de la actual Junta Directiva con miembros integrados y con alto sentido del trabajo en equipo, como fuera de ella en el profesional de la oncología integrado a la Sociedad.

Los encargados de esta nueva gestión de la Sociedad Venezolana de Oncología ratificamos nuestro compromiso con la permanencia de la misma y sus funciones, con los especialistas en oncología o relacionados, con los miembros de la Sociedad, con nuestros pacientes, con el gremio médico en general y, lo más importante, con el país.

Son tiempos difíciles con aires de cambio... Trabajemos unidos.

NEOADYUVANCIA EN CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO. FACTORES PRONÓSTICOS DE RESPUESTA TUMORAL

LUIS GALVIS CONTRERAS, RAFAEL DELGADO MORALES, CARMEN LUCES, IGNAZIO TARONNA, SOL PINTO, GUSTAVO GOTERA, ARMANDO GIL MENDOZA

SERVICIO DE PATOLOGÍA DIGESTIVA. INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR LUIS RAZETTI", CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: El objetivo de este estudio es determinar los factores pronósticos que puedan predecir la respuesta tumoral a la quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico avanzado. **MÉTODO:** El estudio es de tipo descriptivo, observacional y de carácter comparativo, se evaluaron los factores pronóstico de respuesta al tratamiento en pacientes con cáncer gástrico avanzado no metastásicos en el período 2002 a 2012, en el Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti". **RESULTADOS:** Se obtuvieron 47 historias en las cuales se pudo apreciar que: edad menor a 60 años, tumores menores de 6 cm, lesiones de cuerpo gástrico y el estadio IIA, son factores pronósticos estadísticamente significativos para evaluar la respuesta tumoral al tratamiento neoadyuvante. La supervivencia global a 5 años fue de 43,9 % en pacientes operados con resecciones R0. **CONCLUSIONES:** Considerar factores pronósticos de respuesta tumoral a terapia neoadyuvante nos permite poder individualizar el tratamiento en pacientes de cáncer gástrico localmente avanzado. Se debe insistir en desarrollar estudios prospectivos donde se analicen estos factores pronósticos.

PALABRAS CLAVE: Cáncer gástrico, neoadyuvancia, supervivencia, factores pronósticos.

SUMMARY

OBJECTIVE: The objective of this study is to determine the prognostic factors that can predict the tumor response to the neoadjuvant chemotherapy in the treatment of the patients with diagnostic of advanced gastric cancer. **METHODS:** An observational, descriptive study that evaluated the prognostic factors of the response to the treatment in patients with no metastatic advanced gastric cancer in the period 2002 to 2012, at the Institute of Oncology "Dr. Luis Razetti". **RESULTS:** Review 47 histories and we obtained which showed that age less than 60 years, tumors less than 6 cm, the gastric body lesions and the stage IIA are statistically significant prognostic factors to evaluate the tumor response to neoadjuvant treatment. The 5 year overall survival was 43.9 % in patients operated on with R0 resections. **CONCLUSIONS:** We considering the prognostic factors of tumor response to the neoadjuvant therapy allow us to individualize the treatment in the patients with locally advanced gastric cancer. We must insist on developing prospective studies where these prognostic factors are analyzed.

KEY WORDS: Gastric cancer, neoadyuvancia, survival, prognostic factors.

Recibido: 10/12/2018 Revisado: 12/02/2019

Aceptado para publicación: 11/03/2019

Correspondencia: Dr. Luis Galvis. Servicio de Vías Digestivas. Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti".

Calle Real de Cotiza, San José, Caracas. E-mail: ricars@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es el cuarto tumor más frecuente en el mundo y el tercer tumor con mayor morbilidad y mortalidad según los reportes mundiales de GLOBOCAN 2012.

En las estadísticas 2018 de EE.UU la tasa de muerte por cada 100 000 habitantes oscila entre 2,3 a 4,3 en todas las poblaciones^(1,2). El cáncer gástrico representa un problema de salud pública en el mundo, y nuestro país no escapa a esta situación. En Venezuela como en la mayoría de los países occidentales casi la totalidad de los pacientes con cáncer gástrico se presentan en forma avanzada y metastásicas.

El uso de la quimioterapia neoadyuvante ha sido aprobado como tratamiento inicial del tumor localmente avanzado con el objetivo de reducir la carga tumoral, la enfermedad metastásica oculta, así como observar la quimio sensibilidad del tumor “en vivo” y de esta forma permitir mayores porcentajes de resección R0, así como el aumento de la supervivencia. Los estudios aleatorizados iniciales que validaron esta modalidad terapéutica fueron el *MAGIC*, *ACCORD-07* y *EORTC 40954*, en donde se compararon pacientes con cáncer gástrico avanzado tratados con quimioterapia perioperatoria, con pacientes tratados solo con cirugía, en ambos estudios se observó supervivencia global y libre de enfermedad favorable para el grupo de quimioterapia⁽⁴⁻⁶⁾. En estudios posteriores de verificación se han reportado tasas R0 hasta 93 % con supervivencia global a 5 años hasta 52 %, en pacientes que se realizan gastrectomía posterior a quimioterapia neoadyuvante⁽⁷⁾. La quimioterapia neoadyuvante ha podido consolidarse como principal modalidad terapéutica en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado en el mundo occidental⁽⁸⁾.

Un inconveniente a la quimioterapia neoadyuvante es un porcentaje de respuesta tumoral muy variable que va entre el 20 % y

40 % en las diferentes series, esto crea un grupo de pacientes sin respuesta o progresión de la enfermedad, llevando a un mal pronóstico por el hecho de tener tumores no respondedores y a una disminución de la tasa de resección R0⁽⁹⁾. Los factores clínicos, patológicos y moleculares han sido estudiados en su influencia sobre la supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado, como herramienta para predecir su respuesta en la quimioterapia neoadyuvante se han publicado de forma aislada, por lo que actualmente, todavía, no existe información clara al respecto.

Existe un sistema de puntaje para determinar qué pacientes tienen más posibilidades de recurrencia en comparación de otros basado en factores clínico-patológicos con una sensibilidad del 83,5 % y una especificidad del 81,1 %, superando al sistema TNM de estadificación de la “*International Union Cancer Control’s*” (*UICC*), para predecir recurrencias⁽⁹⁾.

Con respecto a los factores predictivos y pronósticos que pudieran influir en la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, las variables clínico-patológicas han sido descritas, algunas de ellas son el nivel de hemoglobina, presencia de ganglios comprometidos previo al inicio de la terapia neoadyuvante, el tipo histológico, el estadio basado en la clasificación TNM, localización del tumor, el sexo y la edad, entre los más importantes, han dado en algunos casos resultados contradictorios y no concluyentes por basarse en estudios con pocos números de pacientes y bajo nivel de evidencia^(10,11).

Los estudios de imágenes también han sido descritos como predictores de respuesta tumoral, entre ellos se describen la eco-endoscopia, la tomografía, la resonancia magnética y la tomografía con emisión de positrones. La tomografía por emisión de positrones (PET) entre el más destacado de esta modalidad, ha sido utilizado para predecir la respuesta a la quimioterapia preoperatoria en pacientes con

tumores gástricos, tal como se mide por una disminución en el valor de captación de glucosa estándar del tumor (SUV) observada luego de la quimioterapia, correlacionándose bien con la respuesta clínica, patológica y supervivencia en estudios iniciales ⁽¹²⁻¹⁶⁾.

Se han descrito varios marcadores moleculares que pudieran predecir la capacidad de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, como Glutación-S-transferasa (GST), Dihydropyrimidinadehidrogenasa (DPD), TP y/o GADD45A, *Excisionrepaircross-complementing1 (ERCC1)*, pérdida alélica fraccional (FAL), Let-7i, Lin28 y proteína asociada a la muerte-3 (DAP-3), ellos son utilizados actualmente a nivel mundial como método auxiliar para seleccionar terapias más específicas o personalizadas a los pacientes oncológicos ⁽⁹⁾.

Se han descrito criterios de respuesta histológicas a la quimioterapia neoadyuvante, la utilidad actual más que estandarizar la tasa de regresión a través de una escala, es predecir los resultados oncológicos en pacientes con cáncer gástrico. Las escalas más utilizadas son Mandard, Ninomiya y la escala de Becker, ellas analizan la cantidad de células tumorales, grado de necrosis y fibrosis en el espécimen quirúrgico, clasificándolos según un sistema de puntaje propio; se ha determinado que la escala de Becker es la más reproducible y aceptada por varios grupos de trabajo, en esta se divide la respuesta tumoral en 3 categorías midiendo la cantidad de células tumorales residuales con porcentajes, menores al 10 %, entre 10 %-50 % y más del 50 % ^(9,17-19).

El objetivo de este estudio es determinar los factores pronósticos que influyen en la regresión del tumor y operatividad de los pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado que recibieron quimioterapia neoadyuvante así como su influencia en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en el Instituto

de Oncología “Dr. Luis Razetti” durante el período 2002-2012.

MÉTODO

El estudio es de tipo descriptivo, observacional y de carácter comparativo. La población en estudio está constituida por pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico localmente avanzado que asistieron al servicio de vías digestivas del Instituto de Oncología “Dr. Luis Razetti” (IOLR) en el período 2002-2012; el número de historia fue localizado por el registro de tumores del servicio de anatomía patológica, y se seleccionaron para el estudio los pacientes que cumplían estrictamente con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

Pacientes de sexo femenino y masculino, con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma gástrico localmente avanzado, que no incluyan la unión esófago-gástrica, los estadios IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, irresecable por estudios de imágenes o por laparotomía exploradora, sin evidencia de enfermedad metastásica o segundos primarios, sin importar edad del diagnóstico.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes con enfermedad en la unión esófago-gástrica, resecable, metastásica y que no hayan recibido quimioterapia neoadyuvante.

En el presente estudio se evaluaron las características demográficas, manifestaciones clínicas y características propias de la lesión que influyeron en la respuesta de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado. Igualmente se determinó la resecabilidad de los pacientes luego de la neoadyuvancia, el número de resecciones R0 y los resultados oncológicos entre pacientes

operados y no operados. Se define supervivencia global como el tiempo transcurrido entre el día de revisión de biopsias por nuestra institución, en el momento de la admisión, hasta el día de la muerte.

Procedimiento

El instrumento principal fue la historia clínica que permitió conocer el diagnóstico, estadificación del paciente y los datos de las variables ya mencionadas. Una vez seleccionados los pacientes se procedió a llenar la hoja de recolección de datos para su posterior análisis estadístico. Se usó el sistema CONSORT para la estructuración de las historias y delimitación de los pacientes a estudiar, bajo los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados (Figura 1).

Análisis estadístico

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas, en el caso de las variables nominales, se calcularon sus frecuencias y porcentajes. La comparación de variables continuas entre operados y no operados se realizó con la prueba t de Student para muestras independientes. En el caso de variables nominales se aplicó la prueba Chi-² de Pearson. La estimación de supervivencia se basó en el modelo no paramétrico de Kaplan-Meier y la comparación de las curvas de supervivencia se basó en la prueba logaritmo rango. Se consideró un valor estadísticamente significativo si $P < 0,05$. Los datos fueron analizados con SPSS 24.

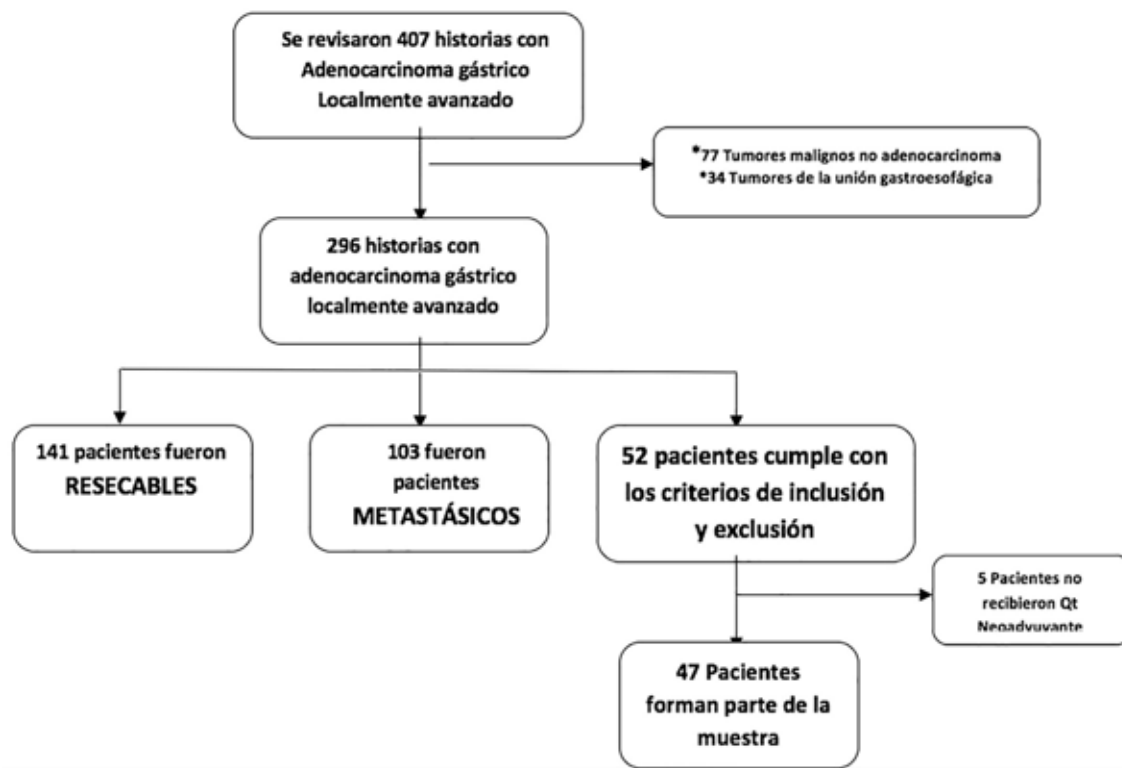


Figura 1. Sistema CONSORT para la estructuración de las historias delimitación de los pacientes a estudiar

RESULTADOS

De los 47 pacientes evaluados, 30 no se pudieron operar y 17 lograron operarse. En el Cuadro 1 se aprecian las características clínico patológicas de cada grupo de estudio, la mediana de edad de ambos grupos fue de 62 años. Cada grupo tiene características clínico-patológicas

similares, excepto por la edad donde se evidenció diferencia estadísticamente significativa, con medianas de 58 años y 64 años para el grupo de operados y no operados respectivamente, con un $P=0,033$, siendo operable la población más joven. La población masculina prevaleció en total con un 57,4 %.

Cuadro 1. Características clínico patológicas de pacientes con cáncer gástrico avanzado en neoadyuvancia

Variables	Todos		Operados		No operados		P
Número	47		17		30		-
Edad (años) (*)	62 (29-82)		58 (33-69)		64 (29-82)		0,033
Sexo	%		%		%		0,449
Femenino	20	42,6	6	35,3	14	46,7	
Masculino	27	57,4	11	64,7	16	53,3	
Ubicación							0,557
Antro	9	19,1	6	35,3	3	10,0	
Fundus	3	6,4	1	5,9	2	6,7	
Cuerpo	20	42,6	6	35,3	14	46,7	
Todo el estómago	5	10,6	1	5,9	4	13,3	
Cuerpo-antro	6	12,8	2	11,8	4	13,3	
Fundus-cuerpo	2	4,3	1	5,9	1	3,3	
Cardias	1	2,1	0	0,0	1	3,3	
Grado histológico							0,604
Bien	2	4,3	0	0,0	2	6,7	
Moderado	11	23,4	4	23,5	7	23,3	
Poco	33	70,2	13	76,5	20	66,7	
Indiferenciado	1	2,1	0	0,0	1	3,3	
Anillo de sello	17	36,2	7	41,2	10	33,3	0,824
Estadios							0,370
IIA	2	4,3	1	5,9	1	3,3	
IIB	6	12,8	3	17,6	3	10,0	
IIIA	5	10,6	2	11,8	3	10,0	
IIIB	20	42,6	9	52,9	11	36,7	
IIIC	14	29,8	2	11,8	12	40,0	
Radioterapia							
Si	5	10,6	5	29,4	0	0,0	0,002
No	42	89,4	12	70,6	30	100,0	
Muerte							0,001
Si	39	83,0	9	52,9	30	100,0	
No	8	17,0	8	47,1	0	0,0	

Continúa en la pág. 89...

...continuación del Cuadro 1.

Variables	Todos		Operados		No operados		P
Recaída							0,097
Sí	2	4,3	2	11,8	0	0,0	
No	35	74,5	13	76,5	22	73,3	
Progresión	10	21,3	2	11,8	8	26,7	
Sitio recaída							
Hígado	5	10,6	2	11,8	3	10,0	0,853
Carcinomatosis	2	4,3	0	0,0	2	6,7	0,936
Ascitis	6	12,8	2	11,8	4	13,3	1
Médula ósea	1	2,1	0	0,0	1	3,3	1

Al realizar el análisis estadístico univariado y multivariado se pudo determinar que el 80,8 % de los pacientes menores de 60 años responden al tratamiento neoadyuvante y por lo tanto aumentan 4,2 veces la posibilidad de ser operados. Considerando la variable tamaño tumoral, de los pacientes con tumores mayores de 6 cm, el 76,9 % no responden de manera favorable al tratamiento neoadyuvante y por lo tanto disminuyen 0,30 veces la posibilidad de ser operados, en lo referente a la localización tumoral, el 44,8 % de los pacientes con tumores

en cuerpo gástrico responden a la quimioterapia y por lo tanto disminuyen 0,81 veces la posibilidad de ser operados. El 65,2 % de los pacientes con estadio IIA responden a la quimioterapia neoadyuvante y por lo tanto aumentan 1,87 veces la posibilidad de ser operados. Finalmente observamos que el 73,5 % de los pacientes que son operados sobreviven a la enfermedad localmente avanzada siendo un factor protector disminuyendo en 0,36 la probabilidad de muerte (Cuadro 2 y 3).

Cuadro 2. Neoadyuvancia en cáncer gástrico avanzado: análisis multivariado de las características clínico-patológicas.

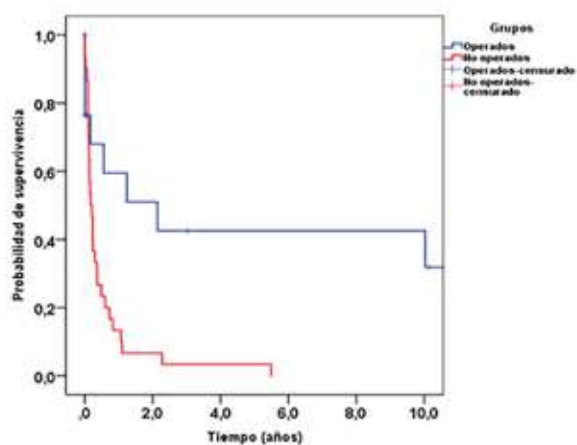
Variables	OR	IC – 95 %		P
Sexo masculino	1,60	0,47	5,47	0,449
Edad < 60 años	3,67	1,05	12,81	0,038
Tamaño tumoral > 6 cm	0,24	0,06	0,89	0,028
Grado histológico (bien)	1,61	0,94	2,09	0,290
Anillo de sello (sí)	1,40	0,41	4,78	0,591
Ubicación (cuerpo)	0,62	0,18	2,13	0,449
Infiltrado (sí)	0,63	0,18	2,23	0,468
Estadio IIA	1,81	0,11	4,50	1,000
Clase T1B	1,20	0,18	8,00	1,000
Clase N0	0,88	0,07	10,43	1,000

Cuadro 3. Neoadyuvancia en cáncer gástrico avanzado: modelo de regresión logística multivariado predictores de cirugía.

Variablen	OR	IC – 95 %		P
Edad < 60 años	4,20	1,30	9,89	0,029
Tamaño tumoral > 6 cm	0,30	0,11	1,10	0,012
Ubicación (cuerpo)	0,81	0,27	3,00	0,034
Estadio IIA	1,87	0,87	5,78	0,023

Bondad de ajuste del modelo por Hosmer-Lemeshow $\alpha^2 = 1,268$ (P = 0,477)

Mediante el análisis de la curva Kaplan Meier, se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global entre el grupo de pacientes operados y no operados con una P=0,004, determinando la supervivencia global en 43,9 % a 5 años (Figura 2).



Log-rank: $\chi^2 = 8,221$ (p = 0,004)

Grupos	Mediana	IC-95 %		% de supervivencia (5 años)
Operados	2,5	1,1	4,5	43,9
No operados	1,1	0,9	1,6	8,8

Figura 2. Neoadyuvancia en cáncer gástrico avanzado. Supervivencia global a 5 años de seguimiento.

DISCUSIÓN

El cáncer gástrico es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo, ocasionando aproximadamente 989 600 nuevos casos con 738 000 muertes por año a nivel mundial. La incidencia de cáncer gástrico tiene una amplia variación según la zona geográfica, los países asiáticos y del este europeo son los de mayor incidencia. En Venezuela, la segunda causa de muerte está constituida por el cáncer, con el 15,61 % según el último anuario de mortalidad publicado, el grupo de tumores malignos del tubo digestivo con el 4,27 % representa el grupo más frecuente. Aunque esta neoplasia ha sido desplazada del primer lugar en mortalidad por el cáncer de pulmón y próstata en varones y por el cáncer de mama, cuello uterino, y pulmón en mujeres; se mantiene como una enfermedad de alta morbilidad, porque en la mayoría de los casos se diagnostican en etapas avanzadas^(20,21).

Al comparar nuestra revisión con otros estudios internacionales de terapia neoadyuvante, pudimos observar que el promedio de edad fue de 62 años, el cual estuvo acorde con los ensayos aleatorizados *MAGIC* y *ACCORD-07*^(4,5), que fueron de 62 y 63 años respectivamente. El porcentaje de pacientes femeninos de nuestro estudio fue de 42,6 %, mucho mayor del registrado en las diferentes publicaciones, en donde no superan un tercio de las diferentes

muestras. La procedencia no se puede comparar en vista que no hay estudios venezolanos que lo especifiquen (Cuadro 4).

En las diferentes series publicadas, los adenocarcinomas gástricos se ubican entre el 37 % al 60 % en el estómago distal, sin embargo, en las últimas décadas las lesiones se han hecho cada vez más proximales, en nuestro estudio, el 42 % de los pacientes sometidos a neoadyuvancia fueron en cuerpo gástrico y luego en antro, con el 19,1 %. El grado histológico más común involucrado fue el poco diferenciado con el 70,2 %, y este patrón se repite en todos los ensayos y meta análisis evaluados, con un porcentaje similar de presencia de anillo de sello asociados al tumor. La mortalidad fue del 83 % en un período de 10 años aproximadamente, más elevada en nuestra revisión, sin embargo, hay que considerar que los pacientes evaluados en nuestra serie presentaban enfermedad considerada irresecable

no metastásica en estudios de imágenes o por laparotomía exploradora ⁽²⁶⁾.

Los factores pronósticos que predicen la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante han sido ampliamente descritos por Zhou y col. ⁽⁹⁾, entre ellos mencionan: 1. Evaluación histológica (escalas de respuesta *Mandard, Ninomiyay o Becker*), 2. Factores clínicos patológicos (edad, hemoglobina previa al tratamiento, estatus de los ganglios, localización, tamaño, grado histológico, nivel sérico de LDL, entre otros), 3. Los estudios de imagen y 4. Los marcadores genéticos tumorales. Con respecto a la edad se ha observado en múltiples metaanálisis y estudios prospectivos con excepción del grupo de Wang y col., los pacientes menores de 60 años tienen mayor tasa de respuesta al tratamiento y mayor posibilidad de ser operados, datos similares de nuestra revisión ⁽²³⁾.

Cuadro 4. Características de principales estudios sobre terapia neoadyuvante.

	Estudio actual	MAGIC 2006 ⁽⁴⁾	ACCORD 2011 ⁽⁵⁾	Rowinsky 2006 ⁽²²⁾	Ajani 2005 ⁽¹¹⁾	Zhou 2016 ⁽⁹⁾	Wang 2012 ⁽²³⁾	Yonemori 2004 ⁽²⁴⁾
Pacientes	47	503	224	74	41	116	108	111
Edad	62	62	63	59	59	59	60	61
Localización	Cuerpo	Estómago Esófago	Estómago Esófago	Proximal	Proximal	Distal	Distal	-
Sexo	Masculino (42,6 % F)	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino	Masculino
Grado histológico	G3	-	-	G3	G3	G3-4	G4	G4
Mortalidad	83 %	88 %	71 %	R1 98 %	31% (3 a)	-	70 %/10 %	70
Estadio	IIIB	T3 N1	T3-T4 N+	III	T3 N1	T3 N+	T3 N+	III - IV
Supervivencia global	43,9 %	36 %	38 %	R0 69 % pCR 78 %	Variable	-	30 % / 90 %	20 %

El tamaño del tumor es un factor predictor independiente de la regresión del tumor, donde se establece el tamaño de más o menos de 6 cm como parámetro base, en nuestro estudio apenas el 23,1 % de los pacientes con tumores mayores de 6 cm pudieron ser operados, evidenciando estadísticamente que existe mayor porcentaje de regresión en pacientes con tumores menores de 6 cm. En el presente estudio se registró que el mayor porcentaje de pacientes eran de cuerpo gástrico y por ende el 44,8 % de los pacientes respondieron a la quimioterapia neoadyuvante, pudiéndose operar, pero no se pudo determinar que fuera un predictor independiente de regresión y respuesta patológica tumoral. Ajani y col.⁽¹¹⁾, determinaron que no hay un único factor clínico que puedan predecir la respuesta patológica completa o parcial del tumor gástrico localmente avanzado, ellos también concluyeron que el estatus posquirúrgico con resecciones R0 era la variable de mayor peso para predecir la supervivencia global y libre de enfermedad que el mismo estatus preoperatorio. Los resultados oncológicos en nuestros datos mostraron una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia global entre el grupo de pacientes operados y no operados con una $P=0,004$, determinando la supervivencia global a 5 años en 43,9 %, datos similares en el estudio de Ajani (Cuadro 4).

En conclusión, entre los pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado que fueron a tratamiento neoadyuvante se pudo destacar que la edad menor a 60 años, los tumores menores de 6 cm, los tumores de cuerpo gástrico y el estadio IIA, son factores pronósticos estadísticamente significativos que pueden predecir una respuesta tumoral adecuada a la quimioterapia, y de esta forma aumentar la probabilidad de realizar resecciones R0, y así obtener mejores resultados oncológicos. Es de considerar la realización de estudios prospectivos más amplios que logren determinar factores con mayor fuerza

estadística que puedan predecir la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en los pacientes de cáncer gástrico localmente avanzado.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359-386.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:7-30.
3. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg*. 2004;240:808-816.
4. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20.
5. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1715-1721.
6. Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of stomach and cardias. EORTC. European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol*. 2010;28:5210-5218.
7. Badgwell B, Blum M, Estrella J, Chiang YJ, Das P, Matamoros A, et al. Predictors of survival in patients with resectable gastric cancer treated with preoperative chemo radiation therapy and gastrectomy. *J Am Coll Surg*. 2015;221(1):83-90.
8. Karagkounis G, Squires MH 3rd, Melis M, Poultsides GA, Worhunsky D, Jin LX, et al. Predictors and prognostic implications of perioperative chemotherapy completion in gastric cancer. *J Gastrointest Surg*. 2017;21(12):1984-1992.
9. Zhou J, Shen J, Seifer BJ, Jiang S, Wang J, Xiong H, et al. Approaches and genetic determinants in

- predicting response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric cancer. *Oncotarget*. 2017;8(18):30477-30494.
10. Yonemori K, Shimada Y, Goto A, Ura T, Arai T, Hamaguchi T, et al. Retrospective analysis of clinical results and predictors of response in chemo-naïve patients with advanced gastric cancer treated with S-1, an oral fluoropyrimidine derivative, as single agent chemotherapy. *Gastric Cancer*. 2004;7:204-210.
 11. Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH, Wu TT, Lunagomez S, Lynch PM, et al. Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: Degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol*. 2005;23:1237-1244.
 12. Lordick F, Ott K, Krause BJ, Weber WA, Becker K, Stein HJ, et al. PET to assess early metabolic response and to guide treatment of adenocarcinoma of the esophagogastric junction: The MUNICON phase II trial. *Lancet Oncol*. 2007;(9):797-805.
 13. zum Büschenfelde CM, Herrmann K, Schuster T, Geinitz H, Langer R, Becker K, et al. (18)F-FDG PET-guided salvage neoadjuvant radio-chemotherapy of adenocarcinoma of the esophagus-gastric junction: The MUNICON II trial. *J Nucl Med*. 2011;52(8):1189-1196.
 14. Ang J, Hu L, Huang PT, Wu JX, Huang LN, Cao CH, Zheng YX, et al. Contrast-enhanced ultrasonography assessment of gastric cancer response to neoadjuvant chemotherapy. *World J Gastroenterol*. 2012;18(47):7026-7032.
 15. Tang L, Li ZY, Li ZW, Zhang XP, Li YL, Li XT1, et al. Evaluating the response of gastric carcinomas to neoadjuvant chemotherapy using iodine concentration on spectral CT: A comparison with pathological regression. *Clin Radiol*. 2015;70(11):1198-1204.
 16. Achilli P, De Martini P, Ceresoli M, Mari GM, Costanzi A, Maggioni D, et al. Tumor response evaluation after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric adenocarcinoma: A prospective, multi-center cohort study. *J Gastrointest Oncol*. 2017;8(6):1018-1025.
 17. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003;98:1521-1530.
 18. Ninomiya Y, Yanagisawa A, Kato Y, Kitagawa T, Ishihara S, Nakajima T. Histological indications of a favorable prognosis with far-advanced gastric carcinomas after preoperative chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1999;125:699-706.
 19. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994;73:2680-2686.
 20. [No author's list]. Cancer Incidence and Mortality World Wide: Disponible en: URL: <http://globocan.iarc.fr>. Fecha de consulta: 15/10/2012
 21. Parra JF. Consideraciones sobre cáncer gástrico [disertación]. Caracas, Venezuela: Academia Nacional de Medicina; 2013.
 22. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). *N Engl J Med*. 1995;332:1004-1014.
 23. Wang LB, Teng RY, Jiang ZN, Hu WX, Dong MJ, Yuan XM, et al. Clinicopathologic variables predicting tumor response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2012;105(3):293-296.
 24. Yonemori K, Shimada Y, Goto A, Ura T, Arai T, Muro K, et al. Retrospective analysis of clinical results and predictors of response in chemo-naïve patients with advanced gastric cancer treated with S-1, an oral fluoropyrimidine derivative, as single agent chemotherapy. *Gastric Cancer*. 2004;7:204-210.
 25. Xu AM, Huang L, Liu W, Gao S, Han WX, Wei ZJ. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery alone for gastric carcinoma: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;30;9(1):e86941
 26. Greenleaf EK, Hollenbeak CS, Wong J. Trends in the use and impact of neoadjuvant chemotherapy on perioperative outcomes for resected gastric cancer: Evidence from the American College of Surgeons National Cancer Database. *Surgery*. 2016;159(4):1099-1112.

PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CÁNCER DE TIROIDES TRATADOS CON ¹³¹I DURANTE EL PERÍODO 1998-2015

ELIZABETH SÁNCHEZ, ANDRÉS CALLES, AISA MANZO

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS, UNIDAD DE MEDICINA NUCLEAR

RESUMEN

El cáncer de tiroides es infrecuente en niños y adolescentes, constituyendo 0 % - 3 % de las neoplasias pediátricas. **MÉTODO:** Revisamos 26 casos con diagnóstico de carcinoma de tiroides desde 1998-2015. Variables estudiadas: epidemiológicas, laboratorios tiroideos, histología, clasificación TNM, tratamiento, factores asociados al riesgo de recidiva, supervivencia posterior al tratamiento, datos analizados mediante Chi-² y curvas de Kaplan Meier, considerándose significativo una P<0,01.

RESULTADOS: Edad media fue 14 años, prevaleció sexo femenino 80,77 %. Lugar de procedencia más incidente: Distrito Capital (15,38 %). Valores de laboratorio estudiados: tiroglobulina (31 ± 58,8), TSH (56,6 ± 41,4) anti-tiroglobulina negativa en todos los pacientes. Tipo histológico predominante papilar variedad folicular (42 %). Clasificación TNM T predominante fue T3 (42,31 %). Prevaleció N1B (42,31 %) M0 (76,92 %). Estadio predominante estadio I (76,92 %). Se encontró en pacientes riesgo alto de recurrencia (46,15 %). El tratamiento quirúrgico mayormente realizado fue tiroidectomía total (96 %), con disección cervical en 62 % de los casos. El tratamiento con ¹³¹I se administró a 25 pacientes (96,16 %). La supervivencia libre de enfermedad a los 3, 5 y 10 años fue 84,6 %, 81,8 % y 78,57 %. La supervivencia global fue 100 %. **CONCLUSIONES:** Expectativa de vida para niños y adolescentes con cáncer diferenciado de tiroides es excelente. Nuestro estudio demostró tasas de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad considerablemente elevada, sin embargo, también se demostró alto riesgo de recidiva, es fundamental el seguimiento en estos pacientes.

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

SUMMARY

Uncommon thyroid is cancer in children and adolescents, accounting for 0 % - 3 % of all pediatric malignancies.

METHOD: We review 26 cases with a diagnosis of thyroid carcinoma from 1998-2015. Variables studied was: Epidemiological, thyroid laboratory, histology, TNM classification, treatment and the factors associated with the risk of recurrence, the survival after treatment, data analyzed by Chi-² and Kaplan-Meier curves, considering significant P < 0.01. **RESULTS:** The mean age was 14 years, prevailed female sex 80.77 %. Place of origin more incident: Distrito Capital (15.38 %). Studied laboratory values: thyroglobulin (31 ± 58.8), TSH (56.6 ± 41.4) anti-thyroglobulin negative in all the patients. The histological type predominantly was the papillary, follicular variant (42 %). The predominantly T TNM classification was T3 (42.31 %). Prevailed N1B (42.31 %) M0 in (76.92 %). Stage I (76.92 %) predominantly stadium. High risk of recurrence found in patients 46.15 %. The mostly performed surgical treatment was total thyroidectomy (96 %), with 62 % of the cases with neck dissection. Treatment with ¹³¹I was given to 25 patients (96.16 %). Survival free of disease at age 3, 5 and 10 was 84.6 %, 81.8 % and 78.57 %. The overall survival was 100 %. **CONCLUSIONS:** Life expectancy for children and adolescents with differentiated thyroid cancer is excellent. Our study showed rates of overall survival, considerably elevated, however, disease-free survival also showed high risk of recurrence, the follow-up in these patients is essential.

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

Recibido: 16/01/2019 Revisado: 18/02/2019

Aceptado para publicación: 10/03/2019

Correspondencia: Dra. Elizabeth Sánchez. Hospital Universitario de Caracas. Parroquia El Recreo,

Municipio Libertador. Distrito Capital. Tel: 4249045948.

E-mail: acalles@fmed.luz.edu.ve

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es un diagnóstico infrecuente en pediatría, correspondiendo del 0 % al 3 % de las neoplasias en este grupo. Sin embargo, es el tumor endocrino de cabeza y cuello más frecuente. La incidencia anual global en población pediátrica se ha estimado en 5,4 por 1 000 000, y en las últimas décadas ha aumentado sostenidamente en 3 % 4 % anual ⁽¹⁾.

El carcinoma primario de tiroides se describió por vez primera en 1811 y es el causante de más muertes cuando se compara a todas las demás neoplasias endocrinas juntas ⁽²⁾. A nivel mundial los tumores malignos en edad pediátrica son relativamente infrecuentes. Actualmente en EE.UU, representa la segunda causa de muerte en niños de 1 a 14 años, con una tasa de mortalidad anual entre 1 500 a 1 600/100 000, en menores de 15 años; son diagnosticados cada año más de 40 000 pacientes nuevos ⁽³⁾.

El cáncer diferenciado de tiroides comprende del 90 % al 95 % de todos los cánceres de tiroides infantiles. El cáncer de tiroides medular se diagnostica en 5 % al 8 %; sin embargo, con un examen más exhaustivo, se han registrado incidencias más altas. Los tumores indiferenciados, es decir, el cáncer insular y anaplásico, son extremadamente raros ^(4,5).

En el Anuario de Epidemiología y Estadística Vital de Venezuela del año 1992, el carcinoma de tiroides aparece en décimo tercer lugar entre las quince primeras localizaciones anatómicas por incidencia de cáncer en las mujeres, sin figurar entre los hombres, observándose una cifra similar de mortalidad por esta causa entre 1992 y 1999. Para el año 2010 se observa un incremento en la incidencia de esta patología que se mantiene hasta el último reporte de 2012. En este último reporte de mortalidad, el cáncer de tiroides fue responsable de la muerte de 43 hombres y 83

mujeres, manteniéndose como la entidad maligna endocrina más frecuente ⁽²⁾.

En un estudio realizado en Venezuela por Estada ⁽⁶⁾ se evaluaron 247 casos de cáncer de tiroides pediátrico donde este tuvo una frecuencia de 0,92 %, la cual fue la más baja dentro de los tumores estudiados.

El enfoque de tratamiento para los pacientes con carcinoma diferenciado de tiroides presentó un cambio radical en los últimos años, con una tendencia mundial hacia el tratamiento individualizado de acuerdo al riesgo de recurrencia (RR) de la enfermedad, y el grupo etario pediátrico no es la excepción ⁽⁷⁾.

El manejo de estos pacientes ha sido motivo de controversias. Esta discusión es más intensa cuando alude a niños donde la preocupación por el riesgo de daño del nervio laríngeo recurrente y del hipoparatiroidismo es mayor. Algunos autores propician realizar cirugía radical como forma de lograr un adecuado control local de la enfermedad y por ende, minimizar las recidivas ⁽⁸⁾.

La combinación de terapia con yodo radioactivo ¹³¹I y cirugía es curativa con una tasa total de supervivencia alta. Aunque los resultados de tratamiento son buenos, en conjunto, siguen existiendo controversias referentes a estrategias del mismo ⁽⁹⁾.

La administración terapéutica de ¹³¹I se basa comúnmente en dosificación empírica. No existen actividades estandarizadas de ¹³¹I para niños y, hasta donde sabemos, no existen datos que comparen la eficacia, la seguridad o los resultados a largo plazo de la administración de ¹³¹I en niños. La dosificación empírica ofrece la ventaja de la simplicidad. Sin embargo, otros autores ajustan la actividad de ¹³¹I según el peso o el área de superficie corporal y dan una en función de la actividad típica que a un adulto se le administra. Otros sugieren que las dosis deben basarse en el peso corporal solo (1,0-1,5 mCi / kg; 37-56 MBq / kg) ⁽¹⁰⁾. El objetivo de este estudio fue valorar la evolución del tratamiento

y sobrevida a lo largo del período revisado.

MÉTODO

Se revisaron historias clínicas desde 1998 a 2015 con el diagnóstico histológico de carcinoma de tiroides, provenientes de la consulta de tiroides del servicio de Radioterapia y Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Caracas, identificando 26 casos. Las variables estudiadas fueron: 1. Epidemiológicas (edad, sexo, procedencia) 2. Laboratorios tiroideos (tiroglobulina, antitiroglobulina y TSH) 3. Histología (tipo) 4. Clasificación TNM 5. Tratamiento (cirugía y radioiodoablación) 6. Factores asociados al riesgo de recurrencia de enfermedad 7. Supervivencia posterior al tratamiento, valorando a los pacientes libres o sin evidencia de enfermedad, con persistencia de enfermedad y recurrencia de la misma.

Todos los valores descriptivos fueron presentados en forma de porcentaje y números absolutos. Posteriormente, fueron estudiados con el test Chi-² y para el estudio de sobrevida empleamos curvas Kaplan Meier, utilizando el programa estadístico SPSS Ver.22. Consideramos como significativo una $P < 0,01$.

RESULTADOS

Datos epidemiológicos

En cuanto a la distribución por edades, el grupo etario predominante fue el adolescente con un 84,66 %, escolar 15 % la edad media al momento del diagnóstico fue de 14 años, el sexo que prevaleció fue el femenino con un 80,77 % para un relación hombre: mujer de 1/4,2. De la población total el lugar de procedencia más incidente fue el Distrito Capital (15,38 %) (Cuadro 1).

Cuadro 1. Distribución por procedencia

Estados	%
Anzoátegui	3,85
Apure	7,69
Barinas	11,54
Bolívar	11,54
Carabobo	3,85
Distrito Capital	15,38
Guárico	3,85
Miranda	11,54
Monagas	3,85
Nueva Esparta	7,69
Táchira	7,69
Vargas	11,54
Total	100,00

Valores de laboratorio

Para los valores de laboratorio fue estudiada la tiroglobulina ($31 \pm 58,8$), la TSH ($56,6 \pm 41,4$) y la anti-tiroglobulina la cual se encontró negativa en todos los pacientes.

Histología

El grupo histológico predominante fue el papilar variedad folicular (42 %), seguido de la variante clásica (23 %), se presentó un caso de células columnares y uno de células de Hürthle, correspondiendo al 4 % en ambos casos (Figura 1).

Clasificación TNM

De acuerdo a la clasificación TNM se obtuvo que la T predominante fue T3 (42,31 %) la cual presentó una asociación estadística ($P < 0,001$) con respecto a la sobrevida libre de enfermedad; seguido por la T2 correspondiendo al 23,08 % de los casos. Por su parte en cuanto a la N prevaleció N1B (42,31 %) y en la clasificación M, el mayor porcentaje se ubicó en la M0 (76,92 %), esta última también con una asociación estadística con

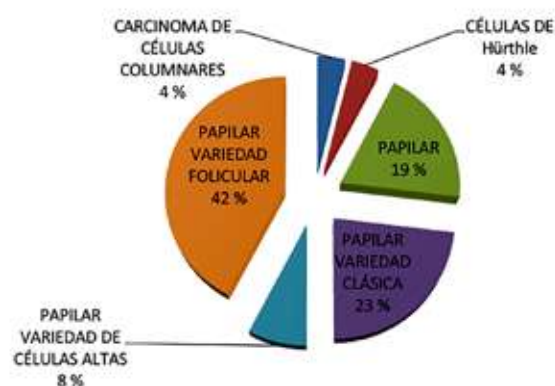


Figura 1. Histologías.

la sobrevida libre de enfermedad. En relación con la clasificación por estadios el predominante fue el estadio I (76,92 %), y el II 23,08 % donde de igual manera se consiguió asociación estadística con respecto a la sobrevida libre de enfermedad (Cuadro 2).

Cuadro 2. Estratificación TNM

T	%
T1	7,69
T1A	7,69
T1B	11,54
T2	23,08
T3	42,31
T4A	3,85
T4B	3,85
Total	100,00
N	
N0	34,62
N1A	23,08
N1B	42,31
Total	100,00
M	
M0	76,92
M1	23,08
Total	100,00

Tratamiento

Con respecto al tratamiento quirúrgico a solo un paciente se le realizó lobectomía (4 %) y todos los demás fueron sometidos a tiroidectomía total (96 %), de igual forma a la mayoría se le realizó disección cervical (62 %), donde la disección predominante fue la laterocervical bilateral (56,25 %), seguida de disección del compartimiento central y unilateral selectivo con 12,5 % en ambos casos (Figura 2).

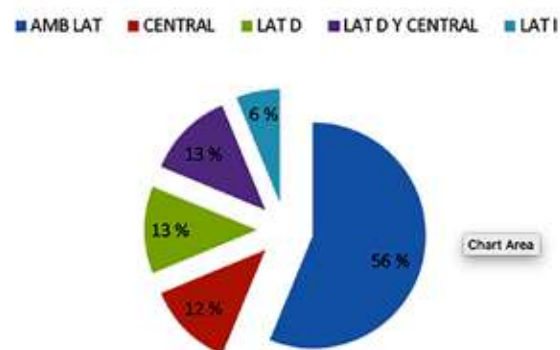


Figura 2. Disecciones.

Posterior al tratamiento quirúrgico se realizó el tratamiento con ^{131}I , 25 pacientes (96,16 %) fueron tratados con ^{131}I con una actividad media acumulada de 211 mCi (DE: 201 mCi), el rango de dosis administrada para pacientes sin metástasis pulmonar fue de 50 mCi a 450 mCi, y para pacientes con metástasis pulmonar al momento del diagnóstico fue de 150 mCi a 950 mCi (de 1 a 5 ocasiones) (Figura 3).

Factores asociados al riesgo de recurrencia

En relación con la distribución de riesgos, el que más se encontró en los pacientes fue el riesgo alto de recurrencia (46,15 %), seguido de los

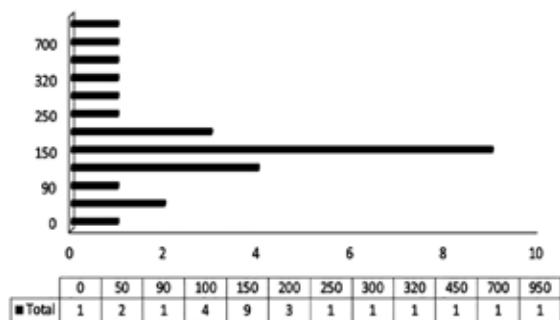


Figura 3. Dosis acumuladas de ^{131}I .

riesgos intermedio y bajo presentándose 7 casos en cada uno lo que corresponde a un 26,92 % para ambos grupos de riesgo; para su estratificación los factores estudiados fueron: tumor con resección macroscópicamente incompleta (30,77 %), tumor con resección microscópicamente incompleta (11,54 %), presencia de histologías agresivas (15,38 %), invasión angiolinfática (69,23 %), evidencia de metástasis en el rastreo corporal total (RCT) con ^{131}I (23,08 %), invasión a estructuras adyacentes tiroides (23,08 %) y ganglios patológicos mayores a 3 cm (30,77 %). Donde los factores estadísticamente significativos para la sobrevida libre de enfermedad fueron recciones macroscópicamente incompletas ($P < 0,009$) y la presencia de metástasis en el RCT con ^{131}I ($P < 0,001$) (Cuadro 3).

Cuadro 3. Factores asociados al riesgo de recidiva

Presencia	N casos	Tumor con resección incompleta microscópica	%
No	18		69,23
Si	8		30,77
Total	26		100,00
Presencia	N casos	Tumor con resección incompleta macroscópica	
No	23		88,46
Si	3		11,54
Total	26		100,00
Presencia	N casos	Histologías agresivas	
No	22		84,62
Si	4		15,38
Total	26		100,00
Presencia	N casos	Invasión angiolinfática	
No	8		30,77
Si	18		69,23
Total	26		100,00
Presencia	N casos	Metástasis en RCT ^{131}I	
No	20		76,92
Si	6		23,08
Total	26		100,00

Continúa en la pág. 99...

...continuación del Cuadro 3.

Presencia	N casos	Tumor con resección incompleta microscópica	%
Presencia	N casos	Abundante tejido yodo captante en región cervical	
No	18		69,23
Si	8		30,77
Total	26		100,00
Presencia	N casos	Invasión a estructuras adyacentes	
No	20		76,92
Si	6		23,08
Total	26		100,00
Presencia	N casos	Ganglios patológicos mayores a 3 cm	
No	18		69,23
Si	8		30,77
Total	26		100,00

Sobrevida

En lo que concierne a la sobrevida libre de enfermedad a los 3 años posterior al tratamiento para todos los pacientes en el estudio fue del 84,6 %, asimismo, la sobrevida libre de

enfermedad a los 5 años fue de 81,8 %, y a los 10 años fue de 78,57 %. De igual manera es de acotar que todos los pacientes están vivos por lo cual la sobrevida global fue del 100 % (Figura 4, 5 y 6).

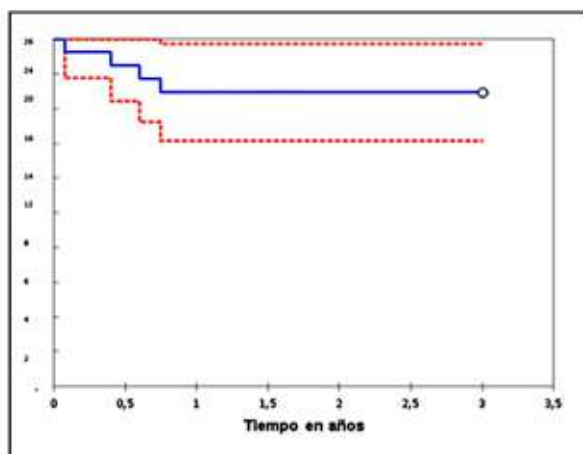


Figura 4. Sobrevida libre de enfermedad en 3 años de 84,6 %.

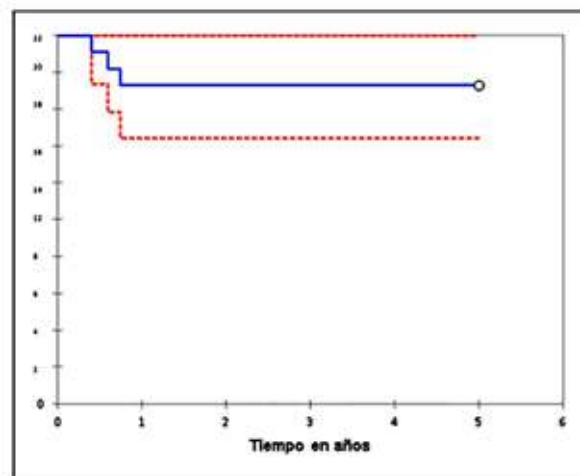


Figura 5. Sobrevida libre de enfermedad a los 5 años del 81,8 %.

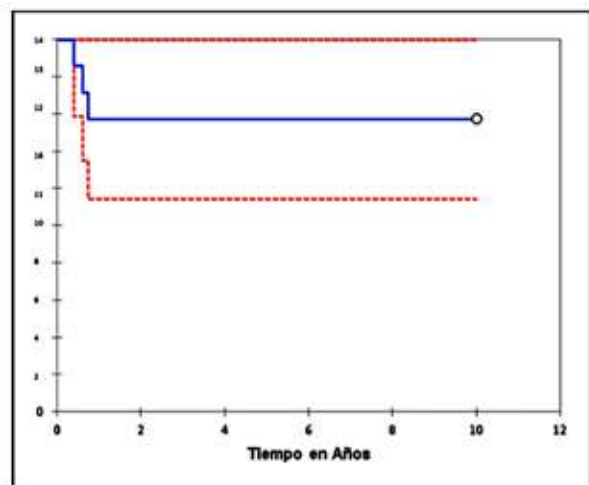


Figura 6. Supervivencia libre de enfermedad a los 10 años del 78,57 %.

DISCUSIÓN

Se ha establecido que la mayoría de los casos de carcinoma de tiroides se presentan en la edad adulta, sin embargo, se pueden encontrar en la edad pediátrica. El curso clínico del carcinoma de tiroides en niños y adolescentes es diferente al de los adultos. Apesar de que los niños presentan mayor tamaño tumoral, afectación ganglionar y mayor incidencia de metástasis pulmonares al momento del diagnóstico; cuentan con un mejor pronóstico que los adultos ⁽¹¹⁾.

Los resultados epidemiológicos arrojados en nuestro estudio evidencian una mayor frecuencia del cáncer de tiroides en el sexo femenino (80,77 %), con un pico de incidencia en adolescentes (media de 14 años de edad), estos resultados concuerdan con los datos epidemiológicos reportados por la NCCN ⁽¹²⁾, al igual que los de Cáceres y col. ⁽¹³⁾.

La afectación ganglionar es común en niños y adolescentes. McHenry y col. ⁽¹⁴⁾, reportan

un 62 % de afectación ganglionar en su serie estudiada, mientras que Zimmerman y col. ⁽¹¹⁾ reportan casi un 90 % de incidencia. En nuestro estudio se encontró un 65,39 % de afectación ganglionar. De igual forma la incidencia de metástasis pulmonar está reportada entre el 6 % al 33 % ^(11,14). En nuestra población la incidencia de metástasis pulmonar fue de 23,08 %.

Diversos trabajos manifiestan que la tiroidectomía total más disección selectiva ganglionar es el tratamiento quirúrgico a seguir en los pacientes con carcinoma de tiroides, sin embargo, la realización de la disección ganglionar aun continua generando controversias. Skinner y col. ⁽¹⁵⁾ reportaron que en los casos donde hay ausencia de invasión ganglionar macroscópica se recomienda disección central, porque el 75 % de los pacientes presenta metástasis en esta zona. La mayoría de nuestros pacientes fueron sometidos a tiroidectomía total (96 % de los casos) como tratamiento primario, con disección ganglionar cervical en el 62 % de los casos. En 2 pacientes (12,5 %) se realizó disección del compartimiento central (nivel VI) y 9 pacientes (56,25 %) fueron sometidos a disección ganglionar cervical bilateral; similares datos fueron publicados por Hesselink y col. ⁽¹⁶⁾, donde se realizó tiroidectomía total a la totalidad de su población, al 61,9 % se le realizó tiroidectomía en un solo procedimiento, mientras que al 38,1 %, se realizó hemitiroidectomía al momento del diagnóstico y posteriormente fue completada la tiroidectomía total en un segundo tiempo. La disección ganglionar se usó como parte inicial del tratamiento al 43,8 %, de los cuales al 9,5 % se les realizó disección del compartimiento central y el 34,4 % se sometieron a disección cervical unilateral o bilateral.

La terapia ablativa con ¹³¹I, históricamente, se administró usando dosis empíricas a finales de los años 1950 y principios de 1960, dosis de 100 mCi fueron usadas como tratamiento para tejido residual en cuello, 150 mCi para

metástasis pulmonares y 200 mCi para metástasis óseas u otras metástasis ^(17,18). En la actualidad, la recomendación de ¹³¹I es para el tratamiento de la enfermedad ganglionar u otra enfermedad locorregional que no es susceptible de cirugía, así como a las metástasis a distancia que son ávidas de yodo; además, la terapia ablativa con ¹³¹I también se puede considerar en niños con T3 o afectación ganglionar extensa ⁽¹⁰⁾.

En nuestro estudio al 96,16 % de los pacientes se le administró ¹³¹I posterior a la intervención quirúrgica, teniendo como actividad media acumulada 211 mCi, con un rango de dosis administrada para pacientes sin metástasis pulmonar de 50 mCi a 450 mCi, y para pacientes con metástasis pulmonar al momento del diagnóstico fue de 150 mCi a 950 mCi, en el trabajo publicado por Park y col. ⁽¹⁹⁾, se administraron dosis un poco más elevadas a las reportadas en nuestro estudio al administrar dosis en el rango de 30 mCi a 750 mCi a los pacientes sin metástasis pulmonar, y de 150 mCi a 1050 mCi a aquellos que presentaron metástasis pulmonar al momento del diagnóstico.

No existen muchas series donde se relacione la clasificación TNM con la sobrevida libre de enfermedad, sin embargo, Hesselink y col. ⁽¹⁶⁾, en su estudio encontraron una asociación entre lo que fue el estadio T3-T4, afectación ganglionar y presencia de metástasis a distancia con persistencia de la enfermedad (P: 0,04, P: 0,01 y P: 0,02 respectivamente), adicionalmente a esto reportaron que no fue estadísticamente significativa la asociación que realizaron entre el estadio inicial TNM y la recidiva. En contraste a estos resultados, la asociación realizada entre el estadio T3 y la sobrevida libre de enfermedad en nuestro estudio reportó una P estadísticamente significativa (P<0,001), al igual que la asociación entre la M0 y la sobrevida libre de enfermedad.

El pronóstico del carcinoma de tiroides en general es bueno para la población pediátrica, con una tasa de sobrevida mayor del 90 %, resultados

publicados por Grigsby y col. ⁽²⁰⁾, ubican la sobrevida global en un 98 %, con una elevada tasa de sobrevida libre de enfermedad a los 10 y 20 años del 61 % y 46 % respectivamente; datos consistentes con nuestra serie donde se obtuvo un 100 % de sobrevida global al final del estudio, y una sobrevida libre de enfermedad a los 10 años del 78,57 %.

La expectativa de vida para niños y adolescentes con cáncer diferenciado de tiroides es excelente. Nuestro estudio demostró tasas de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad considerablemente elevadas. En el manejo de estos pacientes posterior al diagnóstico se recomienda la realización de la tiroidectomía total más disección ganglionar cervical debido a la elevada incidencia de afectación ganglionar en estos pacientes (65,4 %), seguida de terapia ablativa con ¹³¹I posoperatoria y terapia de supresión de hormona tiroidea, sin embargo, la indicación de dosis del ¹³¹I debe ser considerada cuidadosamente a fin de prevenir efectos adversos tempranos o tardíos, la recomendación actual es realizar el cálculo de dosis por kg de peso. Es fundamental el seguimiento pos-tratamiento en estos pacientes, porque a pesar de que presentan una alta sobrevida, en la misma medida presentan un alto riesgo de recurrencia.

REFERENCIAS

1. Orellana M, Fulle A, Carrillo D, Escobar L, Ebensperger A, Martínez R, et al. Papillary thyroid carcinoma in a child with congenital dysmaturational hypothyroidism. Case report. *Rev Chil Pediatr*. 2016;87(6):504-509.
2. Benítez I, Vielma M, Zerpa Y, Briceño Y, Gómez R, Rivera J, et al. Características clínicas, manejo y evolución del carcinoma de tiroides en el instituto autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela: Importancia de la clasificación de riesgo. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2017;15(1):48-59.
3. Sánchez L, Montané I, Hiriart B. Comportamiento

- epidemiológico del cáncer de tiroides en pacientes con supervivencia de 20 años y más. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab.* 2014;61(3):175-184.
4. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2002;52(1):23-47.
 5. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: A qualitative review. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12(4):773-803.
 6. Estrada SM. Incidencia y distribución de tumores sólidos malignos en niños de 0 - 15 años, según tipo histológico, edad y género. *Rev Vzlan Sal Pub.* 2014;2:29-34.
 7. Abelleira E, Bueno F, Smulever A, Pitoia F. Riesgo dinámico en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides no ablacionados. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2017;54(2):69-75.
 8. Pérez A, Zamorano M, Torres M, Fuentes A, Mancilla M. Cáncer de tiroides pediátrico: Serie de casos. *Rev Chil Cir.* 2009;61(1):21-26.
 9. Cammarata S, Petroschino P, Arenas A, Milano M, Stock F, Guerrero Y. Carcinoma de tiroides en niños y adolescentes. *Arch Pediatr Urug.* 2008;79(2):120-124.
 10. Francis L, Waguespack G, Bauer J, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, et al. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2015;25(7):716-759.
 11. Zimmerman D, Hay ID, Gough IR. Papillary thyroid carcinoma in children and adults: Long-term follow-up of 1 039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery.* 1988;104:1157-1166.
 12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology-v.2018. Thyroid Carcinoma. 2018. Disponible en: URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.aspx
 13. Caceres F, Vancells M, Cruz O, Casano P, Laguna A, Perez N, et al. Thyroid carcinoma in pediatrics: A 30-year follow-up. *Cir Pediatr.* 2010;23:229-235.
 14. McHenry C, Smith M, Lawrence AM, Jarosz H, Paloyan E. Nodular thyroid disease in children and adolescents: A high incidence of carcinoma. *Ann Surg.* 1988;54:444-447.
 15. Skinner A, Moley A, Dilley G, Owzar K, Debenedetti K, Wells A. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med.* 2005;11:1105-1113.
 16. Hesselink M, Nies M, Bocca G, Brouwers A, Burgerhof J, Van Dam E, et al. Pediatric differentiated thyroid carcinoma in the Netherlands: A nationwide follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):2031-2039.
 17. Handkiewicz D, Wloch J, Roskosz J, Krajewska J, Kropinska A, Pomorski L, et al. Total thyroidectomy and adjuvant radioiodine treatment independently decrease locoregional recurrence risk in childhood and adolescent differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med.* 2007;48:879-88.
 18. Welch A, Tuttle M, Robie K, McClellan DR, Svec RL, Adair C, et al. Clinical features associated with metastasis and recurrence of differentiated thyroid cancer in children, adolescents and young adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49:619-628.
 19. Park S, Jeong J, Ryu H, Lee C, Park J, Kang S, et al. Differentiated thyroid carcinoma of children and adolescents: 27-year experience in the Yonsei University Health System. *J Korean Med Sci.* 2013;28:693-699.
 20. Grigsby P, Gal-or A, Michalski J, Doherty G. Childhood and adolescent thyroid carcinoma. *Cancer.* 2002;95(4):724-729.

CÁNCER DE MAMA EN ANCIANAS. FACTORES PRONÓSTICOS Y TRATAMIENTO

CARLOS COELLO, LUIS BETANCOURT, CARLOS VELANDIA, GABRIEL ROMERO

SERVICIO DE PATOLOGÍA MAMARIA, INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR LUIS RAZETTI". CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar el pronóstico y tratamiento del cáncer de mama en pacientes ancianas. **MÉTODO:** Estudio retrospectivo, descriptivo de pacientes femeninas de 65 años o mayores ingresadas en el Servicio de Patología Mamaria del Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti" con diagnóstico de cáncer de mama en período comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2011. Se evaluaron características clínico-patológicas, tratamiento su implicación en la supervivencia. **RESULTADOS:** 189 pacientes fueron evaluadas con un seguimiento promedio de 48,4 meses. La media de edad fue de 71,7 años. El fenotipo tumoral más frecuente fue Luminal B (41,3 %), seguido de Luminal A (18 %). La media del tamaño tumoral clínico (cT) fue de 47,9 mm. En cuanto al estadio TNM el más frecuente fue I IIA (25,4 %), seguido de IIB (23,3 %) y IIIB (15,3 %). 78,3 % de las pacientes fueron tratadas con cirugía, 53,5 % con radioterapia, 49,2 % con hormonoterapia y 52,9 % con quimioterapia. La supervivencia libre de enfermedad fue de 102,8 meses y la supervivencia global de 108,1 meses. Entre los factores pronósticos que afectan la supervivencia se identificaron: tumores T3 (P:0,01), ganglios positivos (N1 [P:0,001], N2 [P:0,01] y N3 [P:0,04]), pacientes no operadas (P:0,001) y recaída metastásica (P:0,006). **CONCLUSIONES:** Las pacientes ancianas con cáncer de mama suelen tener perfil biológico favorable presentarse en estadios localmente avanzados; con el tratamiento adecuado siguiendo las guías de recomendación, presentan excelente supervivencia libre de enfermedad y global.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, ancianas, factores, pronósticos.

SUMMARY

OBJECTIVE: Evaluate the prognosis and the treatment of the breast cancer in the elderly patients. **METHOD:** Retrospective and descriptive study of the female patients aged 65 years or older admitted to the Breast Pathology Service of the Oncological Institute "Dr. Luis Razetti" with a diagnosis of breast cancer in the period between January 2009 and December 2011. The clinic pathological characteristics, treatment and its implication in survival were evaluated. **RESULTS:** 189 patients were evaluated with an average follow up of 48.4 months. The mean age was 71.7 years. The most frequent tumor phenotype was the Luminal B (41.3 %), followed by the Luminal A (18 %). The mean clinical tumor size (cT) was 47.9 mm. Regarding the TNM stage, the most frequent was IIA (25.4 %), followed by IIB (23.3%) and IIIB (15.3 %). 78.3 % of the patients were treated with surgery, 53.5 % with radiotherapy, 49.2 % with hormone therapy and 52.9 % with chemotherapy. The disease-free survival was 102.8 months and the overall survival was 108.1 months. Among the prognostic factors affecting survival were identified: T3 tumors (P: 0.01), positive nodes (N1 [P: 0.001], N2 [P: 0.01] and N3 [P: 0.04]), non-operated patients (P: 0.001) and metastatic relapse (P: 0.006). **CONCLUSIONS:** The elderly patients with breast cancer usually have a favorable biological profile and present in locally advanced stages; however, with adequate treatment following the recommendation guidelines, they have excellent disease-free and global survival.

KEY WORDS: Breast, cancer, elderly, prognostic, factors.

Recibido: 22/01/2019 Revisado: 15/02/2019

Aceptado para publicación: 19/03/2019

Correspondencia: Dr. Carlos Coello. Servicio de Patología Mamaria. Instituto de Oncología "Dr. Luis

Razetti". Calle Real de Cotiza, San José, Caracas, Venezuela. E-mail: drcach4@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mamá es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres mayores de 65 años a nivel mundial y su incidencia se ha visto incrementada por el aumento en la expectativa de vida de la población general ⁽¹⁾. En este grupo etario, la enfermedad tiene una incidencia y mortalidad, entre 6 y 8 veces mayor que en las mujeres más jóvenes ⁽²⁾.

El manejo del cáncer de mama en ancianas es controversial, porque estos tumores suelen ser biológicamente menos agresivos que en mujeres jóvenes, son altamente sensibles al tratamiento hormonal y existe poca evidencia de que la quimioterapia afecte significativamente la supervivencia ⁽³⁾. El riesgo de morir por otra causa a menudo excede el riesgo de recurrencia del cáncer, es por ello que la esperanza de vida juega un papel fundamental en la toma de decisiones en estas pacientes, trayendo como consecuencia que a menudo las pacientes ancianas sean tratadas de manera menos agresiva que las pacientes más jóvenes ⁽⁴⁾.

A pesar de que el cáncer de mama en edades avanzadas se asocia con una biología tumoral más favorable, dado por mayor expresión de receptores hormonales, menor expresión de HER2 y grado nuclear e índices de proliferación más bajos, las pacientes ancianas a menudo se presentan con tumores más grandes y estadios más avanzados de la enfermedad ⁽⁵⁾. Sin embargo, las pacientes en edad avanzada tienen menos probabilidades de ser tratadas de acuerdo a las recomendaciones de tratamiento aceptadas y el subtratamiento, puede tener un fuerte efecto negativo sobre la supervivencia ⁽⁶⁾. A menudo este subgrupo de pacientes está sustancialmente subrepresentado en los ensayos clínicos, por lo que el tratamiento óptimo del cáncer de mama en ancianas se conoce poco ⁽⁷⁾.

El objetivo de este estudio es evaluar el

pronóstico y tratamiento del cáncer de mama en ancianas ingresadas en el Servicio de Patología Mamaria del Instituto Oncológico “Dr. Luis Razetti” con diagnóstico de cáncer de mama entre enero de 2009 a diciembre de 2011.

MÉTODO

Estudio retrospectivo y descriptivo de pacientes femeninas de 65 años o mayores ingresadas en el servicio de patología mamaria del Instituto Oncológico “Dr. Luis Razetti” con diagnóstico de cáncer de mama en el período comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2011. Se evaluaron las características clinicopatológicas, tratamiento y su implicación en la supervivencia.

Para las variables cualitativas se estimó la frecuencia absoluta y porcentajes; y para las variables cuantitativas se calculó las medias, desviación estándar y dispersión por grupos. El análisis estadístico para determinar la supervivencia libre de recurrencia, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, se realizó mediante las curvas de Kaplan-Meier; y para establecer fuerza de asociación entre las variables estudiadas se utilizó la prueba de χ^2 (Chi²). Adicionalmente se realizó análisis multivariable de regresión de Cox para evaluar la asociación entre las variables estudiadas y el riesgo de muerte.

Todos los contrastes de hipótesis se realizaron con un $\alpha=0,05$, es decir, un intervalo de confianza del 95 %. Los contrastes fueron estadísticamente significativos cuando $P<0,05$. Todos los datos se analizaron a través del programa SPSS v24.

RESULTADOS

En el período comprendido entre enero 2009 y diciembre 2011, de un total de 1 775 pacientes

ingresadas en el servicio de patología mamaria del Instituto Oncológico “Dr. Luis Razetti” con diagnóstico de cáncer de mama cumplieron los criterios de inclusión 189 pacientes (10,64 %), con un seguimiento promedio de 48,4 meses (rango: 1 - 120). La media de edad fue de 71,7 años (rango: 65 - 94). Las características clínicas de las pacientes se observan en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Características clínicas de las pacientes.

	n= (189)	%
Edad (media)	71,7 años (65-94)	
Seguimiento (media)	48,4 meses (1-120)	
Tipo histológico		
Ductal infiltrante	150	79,4
Lobulillar infiltrante	16	8,5
Papilar infiltrante	9	4,8
Mucinoso	7	3,7
Grado histológico		
G1	21	11,1
G2	103	54,5
G3	45	23,8
Desconocido	20	10,6
RE		
Positivo	109	57,7
Negativo	46	24,3
Desconocido	34	18
RP		
Positivo	99	52,4
Negativo	55	29,1
Desconocido	35	18,5
HER2		
Positivo	35	18,5
Negativo	118	62,4
Desconocido	36	19
KI67		
Alto (>14 %)	34	18
Bajo (<14 %)	15	7,9
Desconocido	140	74,1

Continúa en la pág. 106...

El tipo histológico involucrado: el carcinoma ductal infiltrante fue el más frecuente en un 79,4 % de los casos (150/189), seguido del carcinoma lobulillar infiltrante 8,5 % (16/189) y carcinoma papilar 4,8 % (9/189). Por su parte el 54,5 % (103/189) de los casos presentaron grado histológico 2. Con respecto al perfil de inmunohistoquímica el 57,7 % (109/189) presentó receptores de estrógeno positivo, 52,4 % (99/189) receptores de progesterona positivo, 18,5 % (35/189) Her2 positivo y 74,1 % (140/189) en el cual el Ki67 era desconocido. Lo que corresponde a los siguientes fenotipos tumorales: Luminal A (18 %), Luminal B (41,3 %), Her2 (5,8 %), Triple negativo (16,4 %).

La media del tamaño tumoral clínico (cT) fue de 47,9 mm (rango: 0 - 250), de los cuales 10,5 % (20/189) correspondieron a cT1, 40,2 % (76/189) a cT2, 18 % (34/189) a cT3 y 20,1 % (38/189) a cT4. El estado clínico de los ganglios linfáticos (cN) correspondió en un 40,7 % (77/189) a cN0, 31,7 % (60/189) a cN1, 12,2 % (23/189) a cN2 y 4,8 % (9/189) a cN3. El 7,9 % (15/189) de las pacientes se presentaron con metástasis a distancia al momento del diagnóstico y el sitio más frecuente de las metástasis fue en orden de frecuencia: ósea (46,6 %), pulmón (26,6 %), hígado (20 %), SNC y médula ósea (6,6 % cada uno).

En relación al estadio TNM clínico al momento del ingreso se encontró que el estadio IIA fue el más frecuente en 25,4 % (48/189) de los pacientes seguido del estadio IIB en 23,3 % (44/189) y el estadio IIIB 15,3 % (29/189).

Las características patológicas y modalidades terapéuticas se observan en el Cuadro 2. A noventa pacientes se le practicó mastectomía radical modificada tipo Madden (47,6 %), seguido de mastectomía parcial oncológica en 49 pacientes (25,9 %) y mastectomía total simple en 9 pacientes (4,8 %). En 10 pacientes (5,3 %) no se realizó ningún procedimiento quirúrgico sobre la mama. En relación al tratamiento quirúrgico

...continuación del Cuadro 1.

Fenotipo tumoral		
Luminal A	34	18
Luminal B	78	41,3
HER2	11	5,8
Triple negativo	31	16,4
Desconocido	35	18,5
Tamaño tumoral clínico (media)	47,9 mm (0-250)	
Tumor clínico (cT)		
T0	1	0,5
T1a	2	1,1
T1b	3	1,6
T1c	15	7,9
T2	76	40,2
T3	34	18
T4b	32	16,9
T4c	2	1,1
T4d	4	2,1
Desconocido	20	10,6
Ganglios linfáticos clínicos (cN)		
N0	77	40,7
N1	60	31,7
N2	23	12,2
N3	9	4,8
Desconocido	20	10,6
TNM clínico		
IA	14	7,4
IIA	48	25,4
IIB	44	23,3
IIIA	20	10,6
IIIB	29	15,3
IIIC	4	2,1
IV	15	7,9
Desconocido	15	7,9
Metástasis a distancia (n=15)		
Ósea	7	46,6
Pulmón	4	26,6
Hígado	3	20
SNC	1	6,6
Médula Ósea	1	6,6

Cuadro 2. Características patológicas y modalidades terapéuticas de las pacientes

	n= (189)	%
Tipo de cirugía en la mama		
MRMM	90	47,6
MPO	49	25,9
MTS	9	4,8
Ninguna	10	5,3
Desconocido	31	16,4
Tipo de cirugía en la axila		
Diseccción axilar	118	62,4
Ganglio centinela	28	14,8
Ninguna	11	5,8
Desconocido	32	16,9
Tamaño tumoral patológico (media)	36,2 mm (0-240)	
Tumor patológico (pT)		
No aplica	10	5,3
T0	2	1,1
T1mic	1	0,5
T1a	2	1,1
T1b	5	2,6
T1c	16	8,5
T2	82	43,4
T3	17	9
T4b	13	6,9
T4d	5	2,6
Desconocido	36	19
Ganglios linfáticos patológicos (pN)		
No aplica	11	5,8
N0	75	39,7
N1	27	14,3
N2	22	11,6
N3	17	9
Desconocido	37	19,6
TNM patológico		
No aplica	11	5,8
IA	18	9,5
IIA	54	28,6
IIB	20	10,6
IIIA	22	11,6
IIIB	11	5,8
IIIC	16	8,5
IV	3	1,6
Desconocido	34	18

Continúa en la pág. 107...

...continuación del Cuadro 2.

Radioterapia		
Mama/pared torácica + áreas drenaje	75	39,7
Mama/pared torácica	26	13,8
No	33	29,1
Desconocido	55	17,5
Hormonoterapia (n=93)		
Adyuvante	86	92,4
Neoadyuvante	0	0
Paliativa	7	7,6
Quimioterapia (n=100)		
Adyuvante	66	66
Neoadyuvante	47	47
Paliativa	7	7
Supervivencia libre de enfermedad (media)	102,8 meses	
Supervivencia global (media)	108,1 meses	

de la axila se practicó disección axilar en 118 pacientes (62,4 %), biopsia selectiva de ganglio centinela en 28 pacientes (14,8 %) y ninguno en 11 pacientes (5,8 %).

La media del tamaño tumoral patológico (pT) fue de 36,2 mm (rango: 0 - 240), de los cuales 12,6 % (24/189) correspondieron a pT1, 43,4 % (82/189) a pT2, 9 % (17/189) a pT3 y 9,5 % (18/189) a pT4. El estado patológico de los ganglios linfáticos (pN) correspondió en un 39,7 % (75/189) a pN0, 14,3 % (27/189) a pN1, 11,6 % (22/189) a pN2 y 9 % (17/189) a pN3.

En el tratamiento radiante el 39,7 % de las pacientes (75/189) recibieron radioterapia a la mama y/o pared torácica más zonas de drenaje, 13,8 % (26/189) solo a la mama y/o pared torácica y 17, % (33/189) no recibieron radioterapia. En 29,1 % de las pacientes (55/189) se desconoce si recibieron radioterapia. Con respecto al tratamiento hormonal, 93 pacientes (49,2 %) recibieron dicho tratamiento; siendo

la administración con carácter adyuvante la más utilizada en 92,4 % (86/93) de los casos seguida de la paliativa en 7,6 % (7/93). Ninguna paciente recibió hormonoterapia neoadyuvante. La droga más utilizada fue el letrozol en 42 pacientes (45,1 %) seguido de anastrozol en 24 pacientes (25,8 %).

Cien pacientes (52,9 %) recibieron quimioterapia en alguna de sus modalidades, siendo la adyuvancia la más frecuente en 66 % (66/100) seguido de la neoadyuvancia en 47 % (47/100). Siete pacientes recibieron quimioterapia paliativa (7 %). El esquema neoadyuvante más frecuentemente utilizado fue AC (doxorrubicina + ciclofosfamida) en 23,3 % (11/47) de las pacientes seguido de CMF (ciclofosfamida + metotrexato + 5-fluorouracilo) en 19,2 % (9/47). Por su parte en cuanto a los esquemas de quimioterapia adyuvante el más utilizado fue AC en 22,7 % (15/66) seguido de CMF y paclitaxel en 18,1 % (12/66) cada uno.

La utilización de trastuzumab en las 35 pacientes Her2 positivo: 21 pacientes (60 %) lo recibieron de forma adyuvante y 12 pacientes (34,3 %) de forma neoadyuvante. De las 47 pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante se encontró respuesta clínica completa en la mama en 2 pacientes (4,2 %) y respuesta clínica completa en la axila en 7 pacientes (14,8 %). Respuesta patológica completa dado por un Miller Payne grado 5 de encontró en 2 pacientes (4,2 %).

Ocho pacientes presentaron recaída local, de los cuales 3 (37,5 %) fueron rescatados con resección local amplia, 1 (12,5 %) con mastectomía total simple y 4 pacientes (50 %) no recibieron ningún tratamiento local para la recaída. Diecinueve pacientes experimentaron recaída metastásica (10,05 %), siendo la localización más frecuente la ósea en 12 casos (63,1 %) seguido del pulmón en 10 pacientes (52,6 %), hígado en 2 pacientes (10,5 %) y sistema nervioso central en 1 paciente (5,2 %).

La media de supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 102,8 meses con una probabilidad de SLE a los 5 años de 85 % (Figura 1A). La media de supervivencia global (SG) fue de 108,1 meses con una probabilidad de SG a los 5 años de 86 % (Figura 1B).

En el análisis multivariable de regresión de Cox el riesgo de muerte o influencia en la supervivencia global fue estadísticamente significativo para las pacientes con tumores T3 (Hazard ratio [HR] 0,21; IC 95 % 0,06-0,78, P:0,01), aquellas con ganglios positivos: N1 (HR 0,02; IC 95 % 0,00-0,17, P:0,001), N2 (HR 0,20; IC 95 % 0,05-0,70, P:0,01), N3 (HR 0,17; IC 95 % 0,03-0,94, P:0,04), pacientes no operadas (HR 8,03; IC 95 % 2,22-20,04, P:0,001), aquellas que no recibieron hormonoterapia (HR 3,53; IC 95 % 1,17-10,65, P:0,02), pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante y paliativa (HR 0,04; IC 95 % 0,00-0,26; P:0,001 y HR 0,18; IC 95 % 0,03-0,94; P:0,04 respectivamente) y en

las pacientes que presentaron recaída metastásica (HR 4,81; IC 95 % 1,56-14,75, P:0,006).

La media de supervivencia global respecto a los fenotipos tumorales fue de 101,9 meses para Luminal A, 110,8 meses para Luminal B, 72,7 meses para triple negativo y 54 meses para HER2 positivo (P:0,49) (Figura 2A). En cuanto a la supervivencia global a los 5 años de acuerdo con los estadios según TNM se encontró que para el estadio IA fue de 100 %, estadio IIA 100 %, estadio IIB 93 %, estadio IIIA 91 %, estadio IIIB 67 %, IIIC 66 % y IV 46 % (P:0,0001) (Figura 2B).

Cuando se analiza la media de supervivencia global entre las pacientes operadas y las no operadas se encuentra que esta fue de 110,8 meses en las pacientes a las cuales se les realizó algún procedimiento quirúrgico, en comparación con 37,8 meses en el grupo de pacientes no tratadas quirúrgicamente (P:0,0001) (Figura 3).

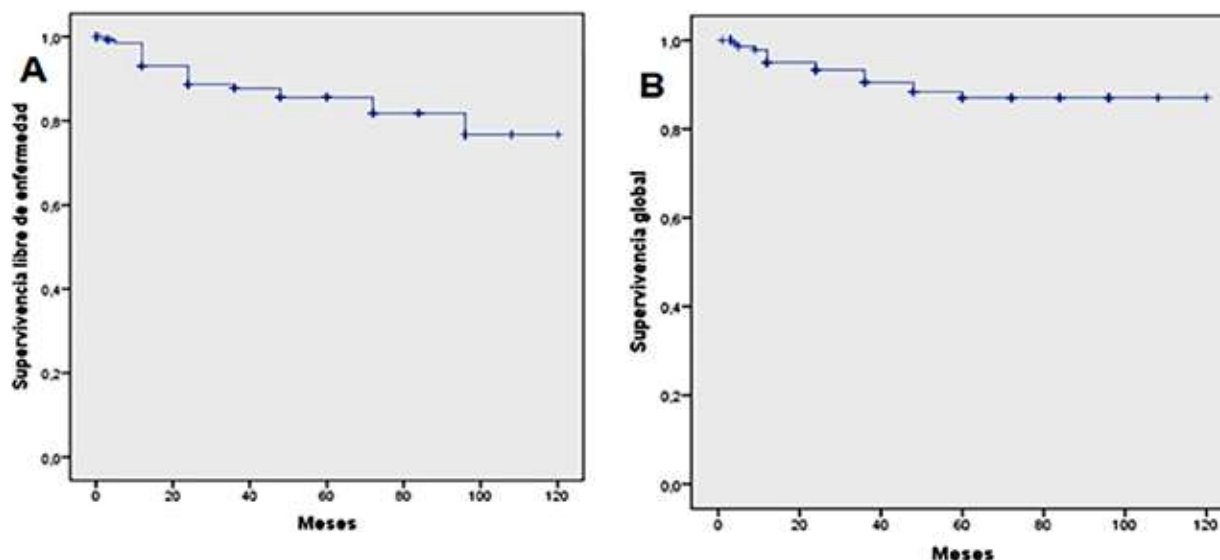


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier. A. Supervivencia libre de enfermedad. B. Supervivencia global.

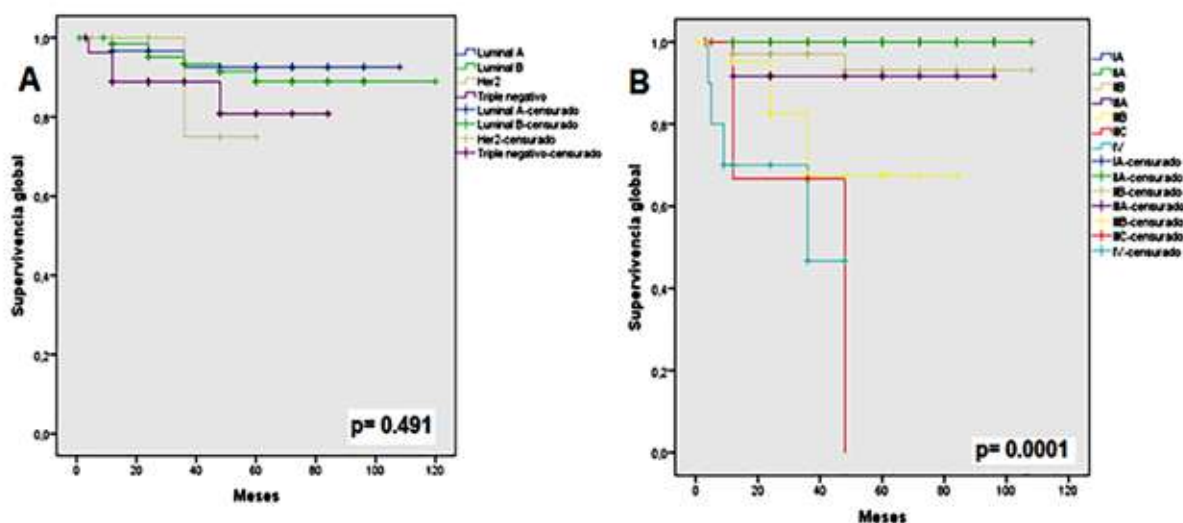


Figura 2. Supervivencia global en función de A. fenotipos tumorales y B. estadio TNM.

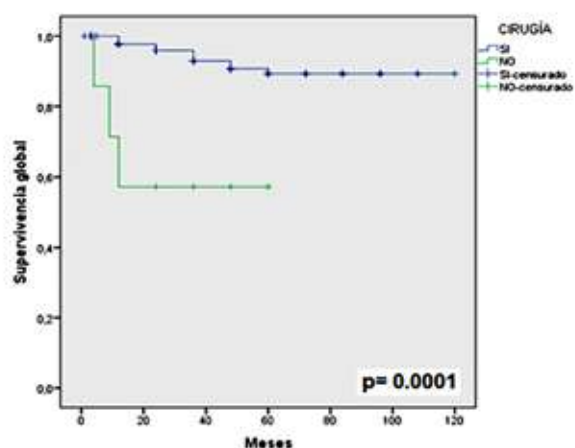


Figura 3. Supervivencia global entre pacientes operadas y no operadas.

DISCUSIÓN

El aumento en la expectativa de vida y una mayor incidencia en el diagnóstico de cáncer de mama en pacientes ancianas, han resultado

en una mayor atención en el tratamiento de esta patología. El manejo en este grupo etario es controversial, en vista de que suelen ser biológicamente menos agresivos que en mujeres jóvenes y son altamente sensibles al tratamiento hormonal; sin embargo, se presentan en estadios más avanzados de la enfermedad ^(1,5). Durante el período entre enero 2009 y diciembre 2011 se identificaron 189 pacientes con cáncer de mama mayores de 65 años que cumplieron con los criterios de inclusión, siendo la edad promedio 71,7 años.

En tipo histológico más frecuentemente encontrado fue el carcinoma ductal infiltrante en casi 80 % de las pacientes, seguido del carcinoma lobulillar infiltrante; lo que concuerda con lo encontrado en la literatura médica ⁽³⁾. En el perfil de inmunohistoquímica el 57,7 % y 52,4 % de las pacientes presentaron receptores de estrógeno y progesterona positivos, lo que corresponde a casi 60 % de pacientes con fenotipo tumoral Luminal A o B; hallazgos que coinciden con lo reportado por Daidone y col. ⁽⁸⁾.

Como se sabe, estas pacientes suelen presentarse con tumores grandes, lo cual se logró corroborar en este estudio encontrando un tamaño tumoral promedio de 47,9 mm y tumor mayor de 5 cm en casi 40 % de las pacientes. Igualmente se demostró que estas pacientes suelen presentarse con enfermedad avanzada al momento del diagnóstico porque aproximadamente 50 % de las mismas, debutaron con axila clínicamente positivas. Se evidenció enfermedad metastásica en 7,9 % de las pacientes, siendo la localización más frecuente las metástasis óseas.

En el tratamiento quirúrgico, a casi 53 % de las pacientes se les practicó mastectomía total en comparación con 25,9 % a las que se le realizó cirugía preservadora de la mama, hallazgos que ratifican lo expuesto por Bouchardy y col. ⁽⁶⁾ sugieren que las pacientes ancianas tienen menos probabilidad de ser tratadas con cirugía preservadora. Por su parte, a 62,4 % de las pacientes se les practicó disección axilar y solo a casi 15 % se le realizó biopsia selectiva de ganglio centinela; esto se debe principalmente a que la mayoría de estas pacientes presentaron enfermedad axilar clínicamente positiva y enfermedad localmente avanzada al momento del diagnóstico.

Por su parte, la radioterapia adyuvante ha demostrado su eficacia en la reducción de las tasas de recurrencia local y se recomienda en pacientes con alto riesgo de recidiva: tumores de gran tamaño (>T3) y afectación ganglionar ^(9,10). En este estudio el tratamiento radiante adyuvante fue administrado en más de la mitad de las pacientes (53,5 %); lo que pone de manifiesto que esta enfermedad en este grupo etario suele presentarse en estadios avanzados.

La mayoría de los tumores de mama en pacientes ancianas expresan receptores hormonales positivos, 59,3 % de las pacientes en este estudio. El tratamiento hormonal se recomienda en todos los casos de cáncer de mama con receptores hormonales positivos,

independientemente de la edad, el tamaño tumoral o la afectación ganglionar ⁽¹¹⁾; observando en este estudio que casi el 50 % de las pacientes recibieron hormonoterapia adyuvante. Cabe destacar que el 75 % de las pacientes recibieron inhibidores de aromataasa lo que demuestra sus excelentes resultados en términos de supervivencia y tolerancia.

El uso de quimioterapia en las pacientes ancianas es difícil de definir, estas pacientes suelen ser excluidas de los ensayos clínicos; sin embargo, esta es factible en la mayoría de las pacientes, pero el aumento de la edad, la disminución de la función y las comorbilidades se asocian con reducción de la dosis y pausas en el tratamiento. En el presente estudio, el 52,9 % de las pacientes recibieron quimioterapia en alguna de sus modalidades, siendo la adyuvancia la más frecuente en 66 %, seguido de la neoadyuvancia en 47 %.

En la presente serie, se encontró una tasa de recurrencia local del 4,2 % y a distancia del 10 %, datos que corresponden con los encontrados en la literatura y que reflejan la baja tasa de recurrencia de esta enfermedad en las pacientes ancianas ⁽⁴⁾.

Se demostró una excelente supervivencia libre de enfermedad de 102,8 meses y supervivencia global de 108,1 meses en estas pacientes. Cuando se compara la supervivencia global entre las pacientes operadas y no operadas, se demostró un beneficio estadísticamente significativo (110,8 meses vs 37,8 meses, P: 0,0001), lo que demuestra que estas pacientes deben ser tratadas siguiendo las recomendaciones estándar dependiendo del estadio de la enfermedad ⁽¹²⁾.

Existen múltiples factores que se han relacionado con la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama, la mayoría concernientes a las características del tumor y al tipo de tratamiento administrado. En los factores pronósticos que afectan la supervivencia de las pacientes ancianas con cáncer de mama se demostró significancia estadística en los tumores

T3 (P:0,01), ganglios positivos (N1 [P:0,001], N2 [P:0,01] y N3 [P:0,04]), pacientes no operadas (P:0,001), pacientes que no recibieron tratamiento hormonal (P:0,02), pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante o paliativa (P:0,001 y P:0,04 respectivamente) y en las pacientes que presentaron recaída metastásica (P:0,006). Estos resultados obtenidos en relación con una mayor mortalidad de las pacientes coinciden con lo expuesto por Soerjomataram y col. ⁽¹³⁾ y Ugnat y col. ⁽¹⁴⁾; para los que el tamaño tumoral, la afectación ganglionar, el estadio avanzado, las metástasis y las recurrencias, influyeron negativamente y de manera independiente sobre la supervivencia.

Podemos concluir que las pacientes ancianas con cáncer de mama suelen tener un perfil biológico favorable, presentarse en estadios localmente avanzados y entre los factores pronósticos adversos se encuentran: tamaño tumoral (>T3), ganglios positivos, pacientes no operadas, aquellas que no reciben tratamiento hormonal y la recaída metastásica; sin embargo, con el tratamiento adecuado siguiendo las guías de recomendación, presentan excelente supervivencia libre de enfermedad y global.

REFERENCIAS

1. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *Ca Cancer J Clin.* 2017;67(1):7-30.
2. Albrand G, Terret C. Early breast cancer in the elderly: Assessment and management considerations. *Drugs Aging.* 2008;25(1):35-45.
3. Gajdos C, Tartter P, Bleiweiss I, Lopchinsky R, Bernstein J. The consequence of undertreating breast cancer in the elderly. *J Am Coll Surg.* 2001;192:698-707.
4. Ghignone F, van Leeuwen BL, Montroni I, Huisman MG, Somasundar P, Cheung K, et al. The assessment and management of older cancer patients: A SIOG surgical task force survey on surgeons' attitudes. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42:297-302.
5. Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, Fracheboud J, Vlastos G, Bernard-Marty C, et al. Management of breast cancer in elderly individuals: Recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol.* 2007;8:1101-1115.
6. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schäfer P, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol.* 2003;21:3580-3587.
7. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, Marotti L, Loibl S, Kunkler I, et al. Management of elderly patients with breast cancer: Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol.* 2012;13:148-160.
8. Daidone M, Coradini D, Martelli G, Veneroni S. Primary breast cancer in elderly women: Biological profile and relation with clinical outcome. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003;45:313-325.
9. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirincione C, McCormick B, Shank B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:971-977.
10. Lee J, Truong P, Kader H, Speers C, Olivetto I. Postmastectomy radiotherapy reduces locoregional recurrence in elderly women with high-risk breast cancer. *Clin Oncol.* 2005;17:623-629.
11. Eifel P, Axelson J, Costa J, Crowley J, Curran WJ Jr, Deshler A, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:979-989.
12. Pacheco C, Barrios G, Tejada A, Contreras A, Moreno L, Peña J, et al. Tratamiento del cáncer de mama en ancianas. *Rev Venez Oncol.* 2000;12(2):56-66.
13. Soerjomataram I, Louwman M, Ribot J, Roukema J, Coebergh J. An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;107:309-330.
14. Ugnat A, Xie L, Morriss J, Semenciw R, Mao Y. Survival of women with breast cancer in Ottawa, Canada: Variation with age, stage, histology, grade and treatment. *Br J Cancer.* 2004;90:1138-1143.

ROTURA DE CÚPULA VAGINAL EN CÁNCER DE CUELLO UTERINO

JAIRO BASCETTA ALEMÁN, LUIS ARAYA R, LILIAN NAVARRO, ANSARI KIRAN

SERVICIO DE CIRUGÍA DEL HOSPITAL DEL IVSS UYAPAR. PUERTO ORDAZ, ESTADO BOLÍVAR

RESUMEN

El cáncer de cuello uterino es una de las entidades oncológicas más frecuentes en el mundo. Sus complicaciones diversas, siendo la rotura vaginal y evisceración una muy infrecuente. **OBJETIVO:** Describir la etiología, el diagnóstico y el manejo de la rotura y evisceración vaginal por medio de la presentación, el análisis de un caso clínico y revisión de la literatura. **CASO CLÍNICO:** Describimos un caso de un paciente femenino 42 años. Antecedentes de cáncer de células escamosas invasivo de cuello uterino estadio IB1. Con antecedentes de histerectomía radical tipo Wertheim con preservación de ovario derecho hace aproximadamente 3 años. Quien recibió tratamiento previo quimioterapia y radioterapia concurrente para tratamiento integrado, seguido de braquiterapia de alta tasa. Acude por presentar sensación peso y masa vaginal. Especuloscopia: epiplocele y enteroceles a través de cúpula vaginal, dehiscencia de cúpula vaginal, sin signos de encarcelación ni isquemia. No peritonitis. Paciente es sometida a corrección quirúrgica, a través de abordaje abdominal y se realiza corrección de enterocel con cierre de cúpula vaginal. Paciente con evolución satisfactoria. **CONCLUSIÓN:** La asociación de cáncer de cuello uterino, histerectomía radical, radioterapia y pre-menopausia es extremadamente infrecuente en los reportes obtenidos en la literatura.

PALABRAS CLAVE: Rotura, cúpula vaginal, evisceración vaginal, pos-histerectomía, cáncer, cuello uterino

SUMMARY

The cervical cancer is one of the most common worldwide cancer entities. Exist various complications; the vaginal break and the evisceration are very uncommon but in some cases are present. **OBJECTIVE:** To describe the etiology, diagnosis, and management of break and vaginal evisceration by means of the presentation, the analysis of a case and review of the literature. **CLINICAL CASE:** We describe a case of a female patient 42 years old. History of invasive cervix squamous cell cancer stage IB1. With a history of underwent hysterectomy radical type Wertheim with preservation of the right ovary about 3 years ago. She received previous treatment with chemotherapy and concurrent radiotherapy for treatment integrated, followed by brachytherapy of high rate. She goes by feeling weight and vaginal mass. Vaginal: Epiplocele and enterocele through vaginal dome, dehiscence of vaginal dome, no signs of incarceration or ischemia. Not peritonitis. Patient is subjected to surgical correction, through abdominal approach and makes correction of the enterocele vaginal dome zipper. The patient was with satisfactory evolution. **CONCLUSION:** The association of cancer of the cervix, the radical hysterectomy, the radiotherapy and pre-menopause is extremely uncommon in the reports obtained in the literature.

KEY WORDS: Break, dome vaginal, vaginal evisceration, pos-hysterectomy, cancer, cervical

Recibido: 17/01/2019 Revisado: 12/02/2019

Aceptado para publicación: 10/03/2019

Correspondencia: Dr. Jairo D. Bascetta R. Hospital Uyapar-IVSS. Alta Vista Sur – Puerto Ordaz. Tel: 0414-7889787 E-mail: jairobascetta@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es la segunda causa de cáncer entre las mujeres alrededor del mundo, diagnosticándose anualmente alrededor de 500 000 nuevos casos de cáncer cervical invasor. En países subdesarrollados es el segundo cáncer más frecuente y la neoplasia ginecológica más frecuente. En Latinoamérica, la incidencia anual excede los 30 por cada 100 000 mujeres. En Venezuela, según el registro central de cáncer se reportaron 4 076 casos durante 2012, lo cual lo ubica en el segundo tipo de cáncer más frecuente en las venezolanas, después del cáncer de mama ⁽¹⁾.

El manejo del cáncer de cuello uterino, así como el resto de las neoplasias implica un enfoque multidisciplinario y sus complicaciones están dadas a las repercusiones de cada modalidad terapéutica o la sumatoria de sus efectos. Se pudieran presentar, con respecto a la quimioterapia la sintomatología aguda que provoca, mientras que con la radioterapia se presentan en algunos casos alteraciones físicas, entre las cuales se encuentran diarrea, polaquiuria, disuria, secreción vaginal abundante, irritación vaginal, irritación en piel irradiada, linfedema, cansancio y debilidad. Por su parte, la cirugía produce principalmente denervación pélvica, acortamiento vaginal y linfedema ⁽¹⁾.

Una complicación muy infrecuente es la evisceración vaginal. La misma implica la salida de vísceras abdominales, generalmente intestino delgado, a través de un defecto de la vagina. Es una entidad cuya incidencia es extremadamente baja. Para algunas series de 0,32 % a 0,14 %. Esta complicación asociada con un antecedente quirúrgico previo puede también presentarse de manera espontánea y sin desencadenante, después de un traumatismo vaginal o tras eventos que aumenten la presión intraabdominal. Su

clínica dolor pélvico, sangrado vaginal y masa a través de vagina. El tratamiento representa una emergencia quirúrgica por las posibles complicaciones asociada a contaminación peritoneal y necrosis ^(2,3).

El objetivo de este trabajo es describir la etiología, el diagnóstico y el manejo de la evisceración vaginal por medio de la presentación y el análisis de un caso clínico.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 42 años, menarquía a los 12 años, III gestas, II para, III abortos. PRS 20 años. Ciclos regulares 5/28. Sin antecedentes de diabetes mellitus o hipertensión arterial. Antecedente hace 3 años de tratamiento integrado para carcinoma de células escamosas invasivo de cuello uterino estadio IB1. Recibiendo quimioterapia y radioterapia concurrente con cisplatino + 4 600cGy a 200 cGy/día por 23 sesiones seguido de histerectomía radical tipo Wertheim con preservación de ovario derecho y braquiterapia de alta tasa 3 aplicaciones de 500 cGy ¹⁹²Ir. Quien ingresa diciembre 2017 al Hospital Uyapar, por presentar sensación peso y masa vaginal. Sin otros síntomas asociados. Refiere coito 48 h previas al cuadro clínico.

Al examen físico se evidencia a través de introito vaginal protrusión de aproximadamente 10 cm de intestino delgado y epiplón sin signos de encarcelación ni isquemia y dehiscencia de cúpula vaginal. Sin signos de peritonitis ni toque del estado general. Al ingreso se realiza lavado con solución fisiológica estéril, reducción manual de las asas intestinales evisceradas y *packing* vaginal impregnado con furacina asociado a cubrimiento antibiótico con ceftriaxona y metronidazol (Figura 1 y 2).

La paciente es llevada a quirófano para corrección quirúrgica. Se realiza abordaje abdominal a través de incisión de *Pfannenstiel*; diéresis, adherensiólisis de asas delgadas que protruyen a través de cúpula vaginal, corrección



Figura 1. Prolapso de asas intestinales.



Figura 2. Deshincencia de cúpula vaginal.

de enterocele, toma de muestra para biopsia de bordes de cúpula y cierre de la misma con prolene 0 a puntos separados, peritonización con crómico 0, lavado de cavidad y síntesis (Figura 3 y 4).

Paciente con evolución satisfactoria, egresa por mejoría de sintomatología a las 48 h. Permanece en vigilancia por consulta externa. Especuloscopia control sin lesiones. Biopsia de bordes de cúpula (Figura 5).



Figura 3. Cúpula vaginal abierta.



Figura 4. Reparación de cúpula vaginal.



Figura 5. Especuloscopia control 6 meses posterior a reparación quirúrgica.

DISCUSIÓN

El primer caso de evisceración transvaginal reportado en la literatura fue realizado por Hyermaux en 1864⁽⁴⁾, definido como la extrusión del contenido intraperitoneal secundaria a una disrupción de las paredes de la vagina⁽⁵⁾. Luego McGregor en 1901⁽⁶⁾ realiza otras descripciones, incluso algunos le atribuyen la primera descripción de esta entidad. Y desde entonces se han descrito aproximadamente un poco más de 100 casos. Siendo la evisceración vaginal un acontecimiento raro.

La incidencia de rotura vaginal después de cualquier tipo de cirugía pélvica es del 0,03 % con la incidencia reportada de dehiscencia del manguito después de una histerectomía que es más alta después de la histerectomía laparoscópica en comparación con la histerectomía abdominal

o vaginal⁽⁷⁾.

Ramírez y col., revisaron la literatura desde 1900 hasta el presente, encontraron un total de 59 pacientes con antecedentes de cirugías ginecológicas: 37 (63 %) con histerectomía vaginal, 19 (32 %) con histerectomía abdominal (2 de los cuales fueron histerectomía radical) y 3 (5 %) histerectomía laparoscópica⁽⁸⁾.

Hur y col., estudiaron por 6 años 7 286 histerectomías (7 039 totales y 247 supra-cervicales) realizadas en el *Hospital Magee-Womens (MWH, Canadá)* entre 2000 y 2006 por vía abdominal, vaginal, asistida por laparoscopia vaginal o laparoscópica. La incidencia acumulada global resultante de la dehiscencia del manguito vaginal después de la histerectomía total fue del 0,14 %. La incidencia acumulada de dehiscencia vaginal por modo de histerectomía fue 4,93 % entre las histerectomías laparoscópicas totales (HLT), 0,29 % entre las histerectomías vaginales totales (TVH), y 0,12 % entre las histerectomías abdominales totales (TAH)⁽⁹⁾.

La etiología de la evisceración vaginal generalmente puede separarse según los estados premenopáusicos o posmenopáusicos. En las mujeres posmenopáusicas, la evisceración puede ocurrir de forma espontánea o más frecuente en relación con un aumento de la presión intraabdominal, inducida por la tos, la defecación o caída. En pacientes premenopáusicas, la evisceración suele ir precedida de un traumatismo vaginal causado por violación, coito, instrumentación obstétrica o la inserción de cuerpos extraños. Los factores de riesgo adicionales para la evisceración vaginal incluyen cirugías vaginales previas y enteroceles⁽¹⁰⁾. En pacientes jóvenes, las relaciones sexuales antes de la curación completa del manguito vaginal se consideran como el principal evento desencadenante, mientras que, en pacientes de edad avanzada, la evisceración es un evento espontáneo⁽¹¹⁾. En relación con el caso

presentado lo delimitamos en el rango del grupo de premenopáusica con una presentación tardía de rotura vaginal, asociada según refiere al coito posterior de un poco más de 2 años de abstinencia, por causas diversas entre ellas principalmente el miedo. La cual se corresponde con el antecedente de relaciones sexuales en este grupo.

Otros tantos factores predisponentes pueden contribuir a una debilidad del ápex vaginal tras la cirugía: hematoma o infección posoperatoria, edad avanzada, multiparidad, administración de corticoides o vaginoplastia previa ⁽¹²⁾. Se ha descrito también en casos de pacientes con útero intacto que han recibido radioterapia por carcinoma cervical ⁽¹³⁾. La histerectomía laparoscópica en mujeres premenopáusicas puede relacionarse con un mayor riesgo de evisceración vaginal ⁽¹⁴⁾. El hipoestrogenismo, la atrofia y la desvascularización de una cirugía previa podrían explicar el mecanismo fisiopatológico de la evisceración en estas mujeres ⁽¹⁵⁾, lo que sugiere que el tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos podría ser ventajoso en estas pacientes. Pero no hay suficiente información de aquellos casos relacionados a los tratamientos oncológicos por cáncer ginecológico y específicamente por cáncer de cuello uterino, como se trata en el reporte presentado. En este caso la presencia de una histerectomía abdominal radical aproximadamente 3 años previos, aunado a una disminución de la función ovárica del ovario preservado dado por los tratamientos oncológicos quimioterapia y radioterapia con clínica de climaterio precoz no marcado pueden ser un factor asociado relacionado al hipoestrogenismo.

Las hormonas estrogénicas cumplen con funciones diversas, siendo el estradiol la más abundante, su fuente principal el ovario; el cual puede verse afectado por la cirugía o radiaciones terapéuticas. Dichas hormonas son encargadas de los cambios en los depósitos de grasa corporal, el desarrollo y crecimiento mamario,

la estimulación de la proliferación celular de las estructuras que conforman el aparato reproductor femenino y respuesta del epitelio vaginal ⁽¹⁶⁾. En controles citológicos se evidencia a 6 meses de histerectomizada condición hormonal con baja acción estrogénica. En los controles subsiguientes a la cirugía (luego de 6 meses) de corrección de rotura de la cúpula vaginal, se repite citología evidenciando condición hormonal con frotis atrófico. La biopsia de cúpula vaginal posterior al cierre del defecto demuestra mucosa vaginal con cambios actínicos y tejido de granulación.

Este hecho nos pudiera orientar a tomar en cuenta valores de carga hormonal séricos antes de practicar una cirugía, y posterior al evento quirúrgico como conducta preventiva ante este tipo de complicaciones.

En cuanto a la localización del defecto, se ha visto una tendencia de rotura de la cúpula vaginal en pacientes histerectomizadas por vía abdominal y una rotura de pared posterior vaginal secundaria al enteroceles en aquellas intervenidas por vía vaginal ⁽⁷⁾.

Los principales síntomas de sospecha clínica dependen del tiempo de evolución y suelen ser el dolor pélvico, sensación de pesadez vaginal, sangrado vaginal y, por supuesto, el hallazgo a la exploración vulvar de víscera intraabdominal en el introito vaginal. El intestino delgado, y con mayor frecuencia el íleon, suele ser la víscera más frecuentemente afectada en estos casos ⁽¹⁷⁾. También se han descrito casos de herniación de epiploón, trompa o apéndices epiploico ^(18,19).

La evisceración intestinal puede provocar una secuela grave, que incluye peritonitis, lesión intestinal, necrosis y sepsis. La actitud terapéutica ante una evisceración vaginal es la cirugía, tanto por vía vaginal como por abdominal o ambas combinadas. Es importante realizar un diagnóstico precoz, intentar reducir manualmente la evisceración, cobertura de apósitos y solución salina para su protección, administrar profilaxis antibiótica, radiografía para excluir cuerpos extraños y llevar a cabo la

reparación del defecto vaginal con tal de preservar el intestino y minimizar la morbilidad, aunque, en algunos casos, se requiera la resección parcial del mismo ⁽²⁰⁾.

Todos los autores están de acuerdo en la necesidad de reducción y reparación de emergencia. La operación puede realizarse mediante una técnica transabdominal (abierta o laparoscópica), por una vía transvaginal o por una combinación de ambas dependiendo de la condición del paciente y la viabilidad intestinal en el momento del tratamiento ^(20,21).

En nuestra paciente, no había sangrado o aire libre en la cavidad peritoneal, supuestamente debido a que el área rota de la vagina se empaquetaba inmediatamente con el intestino prolapsado, que permanecía en la vagina desde el momento en que se produjo el incidente posterior al coito. No había cambios isquémicos de las estructuras prolapsadas ni signos de peritonitis ni toque del estado general. Se prestó una atención inmediata y reparación quirúrgica a través de una laparotomía exploradora a preferencia del equipo quirúrgico.

La esfera sexual es un aspecto que muchas veces pasamos por alto, que es fundamental. Está descrito que puede ocurrir deterioro en la función sexual tras la cirugía. Las razones: las consideraciones anatómicas como la cicatriz que queda en la vagina o la disrupción de nervios, disminución en la sensibilidad de la vagina y el hecho de quitar el cérvix ⁽²²⁾.

Algunos estudios han reportado que hasta 25 % de mujeres con estadios tempranos de la enfermedad sufren de disminución de la lubricación y acortamiento del canal vaginal, hasta 5 años después de la histerectomía radical. Los investigadores observaron también que la dispareunia era frecuente, y subrayaron que los cambios vaginales producían un considerable distrés en las mujeres ⁽²²⁾. Como lo descrito por la paciente en este caso, refiriendo acortamiento de canal vaginal, repercutiendo en sus funciones

sexuales, produciendo considerable distrés.

Tales síntomas afectan también a la pareja, pues la mujer experimenta una intensa ansiedad anticipatoria ante la perspectiva de la intimidad, y es previsible una pérdida del interés en el contacto sexual. Tal ansiedad se potencia por los temores de un posible daño como resultado del coito. Con mucha frecuencia este tipo de temores es compartido por el compañero, lo que contribuye poderosamente a las disfunciones del clima emocional entre ambos ⁽²²⁾. Lo que nos lleva a la experiencia en particular de la paciente, quien se mantuvo en abstinencia sexual 2 años posteriores a la histerectomía a causa del miedo por generar algún daño en el área afecta. Al momento de conciliar la actividad sexual en única oportunidad junto a su pareja, se produjo el daño que tanto temía, por consiguiente; rotura de cúpula vagina más enterocele.

La tasa de mortalidad asociada de la evisceración vaginal es del 5,6 %. Sin embargo, la incidencia de morbilidad es mayor cuando el intestino se ha estrangulado a través de un defecto vaginal ⁽²³⁾. En nuestro caso la evolución fue satisfactoria sin ningún tipo de complicación.

Podemos concluir: la mayoría de los reportes de casos descritos corresponden a pacientes en etapa posmenopáusica con antecedente de cirugía pélvica ginecológica, aunque existen reportes en mujeres en edad fértil cuyo mecanismo causal es diferente. La evisceración transvaginal es una entidad poco frecuente, se considera una urgencia quirúrgica por las posibles complicaciones asociadas a la contaminación peritoneal, isquemia o necrosis intestinal.

Casos en pacientes oncológicos con la asociación de cáncer de cuello uterino, histerectomía radical, radioterapia y premenopausia son muy infrecuentes los datos obtenidos en la literatura.

Se conoce que los antecedentes quirúrgicos ginecológicos, la atrofia genital, la pérdida de la laxitud de las estructuras de soporte de los órganos

pélvicos y la disminución de la vascularización epitelial vaginal son factores predisponentes para que ocurra la disrupción y evisceración vaginal, dichos factores son generados por niveles bajos de estrógeno en la etapa senil y predisponen a la ulceración y disrupción de las paredes vaginales frente a un trauma.

Usualmente se presenta en mujeres posmenopáusicas, aunque también han sido reportados casos de mujeres en edad fértil, siendo diferente la etiología o el mecanismo causal. En pacientes premenopáusicas se asocia a trauma durante el coito, asalto sexual o introducción vaginal de cuerpos extraños, mientras que en mujeres posmenopáusicas ocurre asociado al antecedente de cirugía pélvica, por lo que la técnica quirúrgica, la infección del sitio operatorio, los hematomas y el inicio del coito en la fase posoperatoria juegan un papel muy importante en su desarrollo.

El diagnóstico de evisceración vaginal es clínico. Generalmente existe sensación de masa en canal vaginal, dolor abdominal bajo y sangrado genital de intensidad variable; al examen físico se evidencian órganos abdominales o pélvicos que protruyen a través del introito vaginal, pero en algunos casos solamente se identifican al realizar una especuloscopia.

La decisión del abordaje quirúrgico depende de los hallazgos al examen físico, de las condiciones médicas asociadas y de la viabilidad de los tejidos prolapsados. La vía vaginal es preferida en pacientes con prolapso genital y viabilidad de estructuras evisceradas. La vía abdominal es usada cuando existen signos de isquemia intestinal o cuando la reposición de las estructuras prolapsadas es técnicamente difícil debido al compromiso del retorno venoso que genera edema. La vía laparoscópica, aunque es poco usada, tiene la ventaja teórica de que permite la exploración de la cavidad abdominal completa con menor riesgo quirúrgico y pronta recuperación ⁽¹¹⁾. En definitiva, la técnica

quirúrgica a utilizar va a depender en gran parte de la escogencia del cirujano, e instrumental disponible en cuanto a instituciones de salud públicas se trata.

La sexualidad es un aspecto esencial en los seres humanos, y como tal debe ser tratado por quienes trabajan en oncología. Muchas veces las mujeres reportan que son poco informadas sobre el tema, y se establece una especie de “conspiración del silencio”, entre médicos y pacientes. Y el auxilio se encuentra en una oportuna intervención psicoterapéutica, en el marco de la necesaria óptica inter y multidisciplinaria que requieren los tiempos actuales.

REFERENCIAS

1. Corradina I, Urdaneta JM, García JI, Villalobos NI, Contreras A, Zambrano NB. Calidad de vida en supervivientes al cáncer de cuello uterino. *Rev Venez Oncol*. 2017;29(3):219-228.
2. Bueno Lledó J, Serralta Serra A, Planells Roig M, Dobón Giménez F, Ibáñez Palacín F, López Baeza F, et al. Evisceración vaginal. Aportación de tres casos. *Cir Esp*. 2002;71(2):89-91.
3. Ospino-Durán EA, Rodríguez-Amoroch CL, Castaño-Molano LF, García-Perlaza CJ. Evisceración intestinal transvaginal secundaria a trauma genital y perineal: Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2014;65(3):250-255.
4. Quiróz C, Martínez J, Rojano M, Beristain J, Moreno M. Evisceración vaginal. Informe de un caso y revisión de la bibliografía. *Ginecol Obstet Mex*. 2013;81:349-352.
5. Bozkurt N, Korucuoglu U, Bakirci Y, Yilmaz U, Sakrak O, Guner H. Vaginal evisceration after trauma unrelated to previous pelvic surgery. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;279:595-597.
6. McGregor A. Rupture of the vaginal wall with protrusion of small intestines in a woman 63 years of age. Replacement, suture, recovery. *J Obstet Gynecol Br Emp*. 1907;11:252.
7. Croak AJ, Gebhart JB, Klingele CJ, Schroeder G, Lee RA, Podratz KC Characteristics of patients with

- vaginal rupture and evisceration. *Obstet Gynecol.* 2004;103(3):572-576.
8. Ramirez PT, Klemer DP. Vaginal evisceration after hysterectomy: A literature review. *Obstet Gynecol Surv.* 2002;57(7):462-467.
 9. Hur HC, Guido RS, Mansuria SM, Hacker MR, Sanfilippo JS, Lee TT. Incidence and patient characteristics of vaginal cuff dehiscence after different modes of hysterectomies. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14:311-317.
 10. Vettoretto N, Balestra L, Taglietti L, Giovanetti M. Transvaginal evisceration after laparoscopic adrenalectomy in neurofibromatosis. *J Emer Trauma Shock.* 2010;3(2):204-205.
 11. Iaco PD, Ceccaroni M, Alboni C, Roset B, Sansovini M, D'Alessandro L. et al. Transvaginal evisceration after hysterectomy: Is vaginal cuff closure associated with a reduced risk? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;125:134-138.
 12. Somkuti S, Vieta P, Daugherty J, Hartley L, Blackmon E Jr. Transvaginal evisceration after hysterectomy in premenopausal women: A presentation of three cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:567-568.
 13. Habeck H, Peters L. Evisceration of bowel through the vagina following irradiation for cervical carcinoma. *Wis Med J.* 1968;67:374-375.
 14. Nezhat C, Nezhat F, Seidman D, Nezhat C. Vaginal vault evisceration after total laparoscopic hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 1996;87:868-870.
 15. Kowalski L, Seski J, Timmins P, Kanbour A, Kunschner A, Kanbour-Shakir A. Vaginal evisceration: Presentation and management in postmenopausal women. *J Am Coll Surg.* 1996;183:225-229.
 16. Marambio AG, Sandoval CS, Valdevenito RS, Naser MN, Manríquez GV, Guzmán R. Prolapso genital. Etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento. *Rev Hosp Clin Uni Chile.* 2011;22:211-220.
 17. Cardosi R, Hoffman M, Roberts W, Spellacy W. Vaginal evisceration after hysterectomy in premenopausal women. *Obstet Gynecol.* 1999;94:859.
 18. Kambouris A, Drukker B, Barron J. Vaginal evisceration. *Arch Surg.* 1981;116:949-951.
 19. Powell JL. Transvaginal evisceration after hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:1656.
 20. Kang WD, Kim SM, Choi HS. Vaginal evisceration after radical hysterectomy and adjuvant radiation. *J Gynecol Oncol.* 2009;20(1):63-64.
 21. Narducci F, Sonoda Y, Lambaudie E, Leblanc E, Querleu D. Vaginal evisceration after hysterectomy: The repair by a laparoscopic and vaginal approach with an omental flap. *Gynecol Oncol.* 2003;89(3):549-551.
 22. Melet A. Cáncer de cuello uterino sexualidad y problemas emocionales. *Rev Venez Oncol.* 2010;22(4):265-267.
 23. Parra RS, Rocha JJ, Feres O. Spontaneous transvaginal small bowel evisceration: A case report. *Clinics (Sao Paulo).* 2010;5(5):559-561.

TUBERCULOMA CEREBRAL EN PACIENTE PEDIÁTRICO. DESCRIPCIÓN DIAGNÓSTICA

CARGINA ROMERO GONZÁLEZ, GUILLERMO BRICEÑO, MARÍA CECILIA GÓMEZ, YAZMÍN MILLÁN MARTÍNEZ, AUGUSTO PEREIRA

HOSPITAL DE NIÑOS "DR. JOSÉ MANUEL DE LOS RÍOS" SERVICIO DE ONCOLOGÍA. CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: El tuberculoma es un granuloma formado por la respuesta inflamatoria a la infección de tuberculosis, constituye una forma rara de manifestación, siendo su compromiso aislado extremadamente inusual. La presunción diagnóstica en casos sin antecedentes y compromiso aislado del SNC, en forma de tuberculoma, es extremadamente rara. Los tuberculomas intracraneales son la presentación menos común de la tuberculosis del SNC, representando el 1 %. Se diagnostican principalmente en función de las características clínicas, los cambios del líquido cefalorraquídeo y las características de imagen. En la espectroscopia en los tuberculomas se puede encontrar un importante pico de lípidos. **CASO CLÍNICO:** Se describe el caso de una escolar de 9 años quien cursó con clínica neurológica dada por cefalea holocraneana, vómitos y diplopía, con RMN cerebral que reporta LOE infra-tentorial planteándose diagnóstico de posible neoplasia del SNC por lo que realizan exéresis y biopsia de la lesión la cual reporta hallazgos compatibles con tuberculoma, los cuales fueron corroborados mediante características metabólicas en espectroscopia que sugieren dicha lesión, manteniendo tratamiento y control mensual con infectología y oncología. **DISCUSIÓN:** El tuberculoma es de diagnóstico clínico, serológico e imaginológico, representando una enfermedad extremadamente rara a cualquier edad y particularmente en pacientes pediátricos, la cual al realizarse un adecuado diagnóstico e iniciarse tempranamente el manejo y tratamiento correspondiente, mejora la oportuna determinación de diagnóstico diferencial con neoplasias incrementando la sobrevida de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Tuberculoma, tumor, sistema nervioso central, oncología pediátrica.

SUMMARY

OBJECTIVE: The tuberculoma is a granuloma formed by the inflammatory response to tuberculosis infection, is a rare form of manifestation, being its isolated commitment extremely unusual. The diagnostic presumption in cases with no history and isolated involvement of the CNS, in the form of tuberculoma, is extremely rare. The intracranial tuberculomas are the least common presentation of CNS tuberculosis, representing the 1 %. They are diagnosed mainly according to the clinical characteristics, the cerebrospinal fluid changes and the imaging characteristics. In the spectroscopy in the tuberculomas you can find an important peak of lipids. **CLINICAL CASE:** The case of a 9 year old school girl who presented with neurological symptoms due to hole-cranial headache, vomiting and diplopia, with brain MRI that reports infra-tentorial LOE, being diagnosed of possible CNS neoplasm, is described, so they perform resection and biopsy of the lesion which reports findings compatible with the tuberculoma, which were corroborated by the metabolic characteristics in the spectroscopy suggesting said lesion, the patient maintaining monthly treatment and control with the infectology and oncology. **DISCUSSION:** The tuberculoma is clinically, serologically and imaging diagnosed, representing an extremely rare disease at any age and particularly in pediatric patients, which when an adequate diagnosis is made and the corresponding treatment and treatment are started early, improves the timely determination of the differential diagnosis with neoplasia, increasing the survival of these patients.

KEY WORDS: Tuberculoma, central nervous system, tumor, pediatric oncology.

Recibido: 29/12/2018 Revisado: 18/02/2019
Aceptado para publicación: 13/03/2019

Correspondencia: Dra. Cargina Romero. Hospital "Dr. José Manuel de Los Ríos". San Bernardino, Caracas, Venezuela: Tel: 4147760777. E-mail: cargirg@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis en humanos es el resultado de la infección con organismos del complejo de *Mycobacterium tuberculosis*, que incluye *M. tuberculosis*, *M. bovis* o *M. africanum*. La infección inicial suele ser a través del tracto respiratorio, siguiendo la inhalación de los organismos en pequeñas gotas de aerosol, producidas predominantemente por adultos con cavitación ⁽¹⁾.

La tuberculosis (TB) sigue siendo una de las diez principales causas de muerte en todo el mundo. En 2015, se estima que 10,4 millones de personas en el mundo desarrollaron TB y 1,8 millones murieron; más del 95 % de estas muertes ocurrieron en países de bajos y medianos ingresos ⁽²⁾.

Rich y col., sugirieron que la tuberculosis del SNC progresa, aunque en fases distintas ocurren en dos etapas. La primera etapa es que las lesiones tuberculares más pequeñas, también conocidas como focos de Rich, generalmente se desarrollan durante la bacteriemia primaria o poco después y pueden localizarse en las meninges, superficie sub-ependimaria del cerebro o la médula espinal. Los focos de Rich pueden permanecer en las etapas latentes durante muchos años. La segunda etapa se caracteriza por un crecimiento progresivo o ruptura. Los focos de Rich conducen a la progresión de la enfermedad y son responsables de la manifestación final de la tuberculosis del SNC. El tuberculoma se forma como un agrandamiento progresivo de los focos ricos dentro del parénquima intra-cerebral ^(2,3).

El tuberculoma es un granuloma (es decir, un agregado focal de macrófagos activados) formado por la respuesta inflamatoria a la infección de tuberculosis. Los macrófagos inducidos por los linfocitos T, fagocitan a los bacilos y forman células gigantes. El material que contiene algunos bacilos puede aparecer en el centro, rodeado de

gliosis e infiltración linfocítica ⁽⁴⁾. Los tubérculos se originan durante la bacteriemia inicial, pero la extensión y la tasa de progresión al tuberculoma son extremadamente variables ⁽⁵⁾. Estas lesiones son de crecimiento lento con edema peri-focal variable, de tamaño variable (hasta 3 cm - 4 cm) y en su mayoría intra-parenquimatoso. Puede involucrar cualquier parte del SNC, más común en los hemisferios cerebrales. Los tuberculomas pueden causar defectos neurológicos focales y convulsiones ⁽⁴⁾.

La tuberculosis (TBC) es una patología reemergente en el mundo. Compromete SNC en el 2 %-10 % de los casos, con mayor frecuencia en países subdesarrollados y en pacientes inmunodeprimidos ⁽⁶⁾. La forma más frecuente de presentación es la meningoencefalitis, mientras que el tuberculoma constituye una forma rara de manifestación, siendo su compromiso aislado extremadamente inusual. La presunción diagnóstica en casos sin antecedentes y compromiso aislado del SNC, en forma de tuberculoma, es extremadamente rara ⁽⁷⁾.

Los tuberculomas intracraneales son la presentación menos común de la TB del SNC, que se encuentra en el 1 % de estos pacientes. Son múltiples en solo 15 %-33 % de los casos. Los tuberculomas a menudo se presentan con síntomas y signos de déficit neurológico focal sin evidencia de enfermedad sistémica. Las características radiológicas también son inespecíficas y diagnóstico diferencial incluye lesiones malignas, sarcoidosis, absceso piógeno, toxoplasmosis y cisticercosis ⁽¹⁾.

Los tuberculomas generalmente se localizan en la unión cortico medular y la región periventricular, como se espera por la diseminación hematogena. En su mayoría son infra-tentoriales en niños y supra-tentoriales en adultos. Pueden presentar meses o años después de la infección ⁽⁵⁾. En raras ocasiones se observa un tuberculoma de gran tamaño con efectos de masa ⁽⁸⁾.

Los tuberculomas intracraneales se

diagnostican principalmente en función de las características clínicas, los cambios del líquido cefalorraquídeo y las características de imagen; por lo tanto, la terapia anti-tuberculosa generalmente se administra sobre una base presunta. La confirmación bacteriológica no es posible para la mayoría de los pacientes por que las pruebas serológicas no tienen suficiente sensibilidad y especificidad ⁽⁵⁾.

La aparición de tuberculoma en la RMN depende del borde y el contenido, que puede clasificarse en tres grupos, primero la lesión no caseificante, otros son la variedad caseificante con componente sólido central y la caseificación completamente del contenido líquido. El tuberculoma no caseoso comúnmente muestra una señal hipointensa en las imágenes potenciadas en T1, volviéndose hiperintenso en las imágenes T2 y característicamente muestra una mejora nodular homogénea en el estudio de contraste. Mientras, el granuloma caseoso con centro sólido muestra hipointensa a isointensa en la imagen T1 e hipointensa típica en las imágenes T2 y solo muestra contraste de contraste periférico, mientras que el grupo final con contraparte líquido central se muestra como hipointenso en la imagen T1 e hiperintenso en imagen potenciada en T2 con borde hipointenso, y el borde se mejora en el estudio de contraste. Un grado variable de edema vaso-génico generalmente acompaña a la lesión y es relativamente más prominente en las primeras etapas ⁽⁸⁾.

En cuanto a la espectroscopia plantea un desafío diagnóstico manejándose actualmente como una herramienta de ayuda debido a estar ya descritas características propias del tuberculoma a través de este método, teniéndose que pueden evidenciarse un valor más alto de colina/ creatina en tumores cerebrales intra-axiales que en tuberculomas así como también valores más altos de la relación Mio/Cre en tumores cerebrales intra-axiales que en tuberculomas, así como valores más bajos del N-Acetil-Aspartato/

creatina en tumores cerebrales intra-axiales que en tuberculomas. Además en los tuberculomas se puede encontrar un importante pico de lípidos ⁽⁹⁾.

Es universalmente aceptado que los medicamentos anti-tuberculosis son esenciales para el tratamiento exitoso de los tuberculomas intracraneales, pero no hay acuerdo con respecto a la duración de la terapia ⁽¹⁾. El tratamiento inicial de los tuberculomas intracraneales tiene como objetivo reducir la presión intracraneal y otros efectos de masa y confirmar el diagnóstico. El tratamiento quirúrgico abierto se asocia con un trauma quirúrgico excesivo. La duración de la terapia para la meningitis tuberculosa es de 12 meses. Sin embargo, la duración de la terapia puede prolongarse dependiendo de la respuesta. La mayoría de los tuberculomas intracraneales desaparecen por completo con tratamiento conservador ⁽⁵⁾.

El objetivo del presente trabajo es describir el reporte de un caso de una niña con clínica neurológica e imágenes sugestivas de tuberculoma, lo cual es una entidad extremadamente rara, destacando así la importancia del inicio temprano del control de estas patologías para su adecuado manejo.

CASO CLÍNICO

Escolar femenina de 9 años de edad natural y procedente del Estado Trujillo, quien inició enfermedad actual en enero 2017 cuando presenta cefalea holocraneana de moderada intensidad, la cual cedía con el uso de AINES, por persistencia de sintomatología es evaluada por neurología quienes diagnostican migraña e indican tratamiento con meloxicam, con mejoría parcial. Posteriormente (octubre de 2017) se asocia náuseas y vómitos en proyectil en número de 5-6 veces al día y diplopía. Es evaluada en hospital de su localidad quienes al realizar el examen físico evidencian paresia del VI par derecho y papiledema bilateral, motivo por el cual se indica y realiza RMN de cráneo (19/10/2017) la cual

reportó LOE en hemisferio cerebeloso izquierdo ovalada de bordes irregulares bien definida con efecto de masa sobre el IV ventrículo con cambios en la intensidad de la señal de comportamiento isointenso en T1 y señal intermedia en T2 y FLAIR con áreas hipointensas en su interior sin restricción hídrica y difusión ADC hiperintenso debido a edema vaso-génico (Figura 1). Por no contar con disponibilidad de especialista es referida a nuestro centro donde es ingresada por el servicio de neurocirugía pediátrica el 25/10/2017 con diagnósticos: LOE fosa posterior e hidrocefalia secundaria a LOE, realizan cultivo (sin desarrollo bacteriano) y citoquímico de LCR resultando patológico (Cuadro 1) por lo que cumple antibiótico terapia (ceftriaxone y vancomicina) y en vista de cultivo de LCR negativo, El 01/11/2017 se realizó colocación de sistema de derivación ventrículo peritoneal, es evaluada por servicio de oncología planteándose diagnóstico de posible neoplasia del SNC, solicitándose exéresis más biopsia de LOE para definir diagnóstico histológico, posteriormente el 14/12/2017 es realizada resección extensa subtotal (90 %) del LOE, con biopsia que reporta lesión inflamatoria crónica con presencia de pequeños y numerosos granulomas necrotizante y no necrotizantes con relación gigante celular

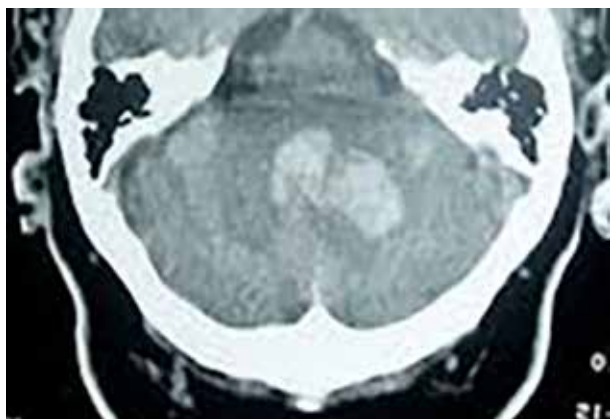


Figura 1.

Cuadro 1. Citoquímico de LCR

Aspecto	Turbio
Color	Xantocrómico con botón hemático
Volumen	2,5 cm ³
Células	57
Mononucleares	72 %
Polimorfonucleares	28 %
Proteínas	403
Glucosa	65
Pandy	+++

tipo Langhans y Touton. Nota: Coloraciones especiales para hongo y BAAR fueron negativas. Los hallazgos histológicos sugieren una lesión tipo tuberculoma. El 02/02/2018 se realiza estudio de RMN cráneo con espectroscopia el cual reporta: presencia de LOE ubicada en el hemisferio cerebeloso izquierdo de aspecto groseramente mamelonante y presentando unas dimensiones de 15,4 mm x 19,8 mm vertical x 6 mm transversal con presencia de actividad bioquímica con características de malignidad grado II en LOE de hemisferio cerebeloso izquierdo y tiene un origen glial con mediciones de lípidos elevadas (Figura 2), por lo que es referida al servicio de infectología pediátrica quienes indican serologías para toxoplasmosis, citomegalovirus y toxocariasis negativas, RX tórax: infiltrado intersticial bilateral. Antecedentes epidemiológicos negativos para TBC y colocan PPD con lectura de 15 mm (positiva), el 22/03/2018 inicia tratamiento antifímico con 4 drogas. Actualmente la paciente se mantiene asintomática manteniendo control mensual por infectología y oncología, siendo su último estudio de imagen RMN cerebral con contraste (11/05/2018) que reporta LOE en hemisferio cerebeloso izquierdo que capta contraste y mide 11,3 mm x 8,79 mm x 8,9 mm representando una disminución del 48,32 % (Figura 3).

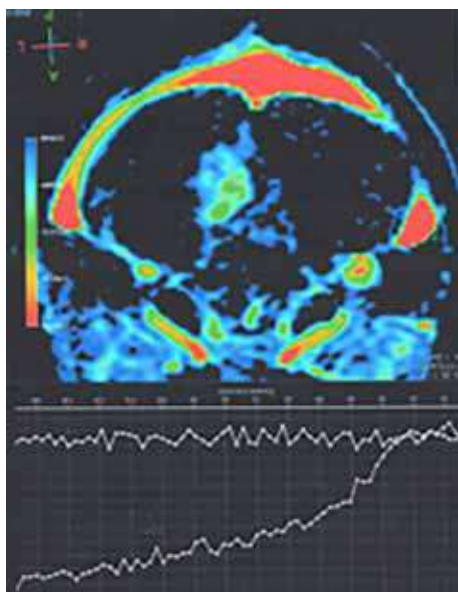


Figura 2.

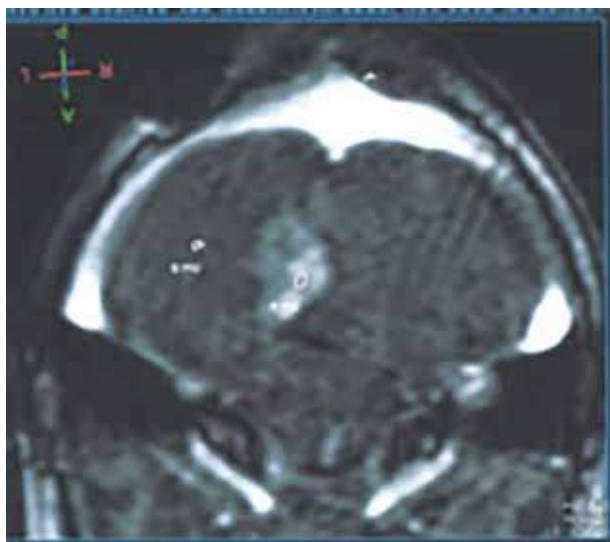


Figura 3.

DISCUSIÓN

La tuberculosis (TB) sigue siendo una de las diez principales causas de muerte en todo el mundo. En 2015, se estimó que 10,4 millones de personas en todo el mundo desarrollaron TB y 1,8 millones murieron; más del 95 % de estas muertes ocurrieron en países de bajos y medianos ingresos ^(1,2), Venezuela está ubicada dentro de dicho grupo de países y con características climáticas y de hacinamiento actas para el desarrollo del *Mycobacterium tuberculosis*, pudiendo en el caso de esta paciente, representar los casos que se presentan de manera única y aislada. Compromete el sistema nervioso central (SNC) en el 2 %-10 % de los casos, con mayor frecuencia en pacientes inmunodeprimidos ⁽⁶⁾ no siendo este el caso de esta paciente, quien se encontraba inmuno-competente al momento del diagnóstico. Esta entidad puede involucrar cualquier parte del SNC, más común en los hemisferios cerebrales. Los tuberculomas pueden causar defectos neurológicos focales y convulsiones ⁽⁴⁾ en este caso se pudo observar una clínica neurológica relacionada con el efecto de masa causado por la LOE la cual presentaba una localización infra-tentorial como se ha descrito más en niños, siendo la localización supra-tentorial más característica en el adulto.

El tuberculoma constituye una forma rara de manifestación de tuberculosis en SNC, siendo su compromiso aislado extremadamente inusual. La presunción diagnóstica en casos sin antecedentes y compromiso aislado del SNC, en forma de tuberculoma, es extremadamente rara ⁽⁷⁾. Siendo esta aún mucho más infrecuente en pacientes pediátricos, como la paciente presentada la cual no tenía ningún antecedente familiar o epidemiológico para TBC.

Las características radiológicas también son inespecíficas y diagnóstico diferencial incluye lesiones malignas, sarcoidosis, absceso piógeno, toxoplasmosis y cisticercosis ⁽¹⁾ por lo que se

realizaron serologías para dichos diagnósticos diferenciales siendo estas negativas.

En cuanto a la espectroscopia plantea un desafío diagnóstico, los trazados metabólicos muestran habitualmente un pico muy significativo de lípidos/lactatos. Si bien este hallazgo resulta inespecífico, analizado junto con la información disponible permite sospechar el diagnóstico final manejándose actualmente como una herramienta de ayuda debido a estar ya descritas características propias del tuberculoma a través de este método, teniéndose que pueden evidenciarse un valor más alto de colina/creatina en tumores cerebrales intra-axiales que en tuberculomas así como también valores más altos de la relación Mio/Cre en tumores cerebrales intra-axiales que en tuberculomas, así como valores más bajos del N-Acetil-Aspartato/creatina en tumores cerebrales intra-axiales que en tuberculomas características que estuvieron presentes en la descripción espectroscópica de la imagen de LOE de esta paciente ⁽⁹⁾.

Con lo anteriormente expuesto se pone de manifiesto la importancia de realizar diagnóstico diferencial de las lesiones en SNC, mediante la elaboración y descripción clínica y teórica de este caso destaca la relevancia de dar a conocer patologías infrecuentes como los tuberculomas, los cuales deben incluirse siempre en el diagnóstico diferencial de las lesiones ocupantes del espacio cerebral, documentado imaginológicamente lesiones sospechosas, cumplir con el estudio completo y adecuado de las mismas para de esta manera brindar un tratamiento específico y correcto, un seguimiento adecuado y así lograr un resultado satisfactorio en estos pacientes, así pueden lograr una respuesta completa e incrementar la sobrevida.

REFERENCIAS

1. Mayasaria E, Sufida (Pathology Anatomy Department). Multiple intracranial tuberculomas: Diagnosis difficulties in a clinical case. *Procedia Chemistry*. 2016;18:199-204.
2. World Health Organization. Tuberculosis fact sheet. Disponible en: URL: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>. Consultado: 19/10/2016.
3. Kumar R, Prasad L. Paradoxical enlargement of giant intracranial tuberculoma mimicking glioma. *Indian J Pediatr*. 2015;82:861-862.
4. Jaimovich SG, Driollet Laspiura S, Figurelli S, Guevara M, Gardella J. Tuberculoma que simula una neoplasia cerebral. Sugerencias diagnósticas y terapéuticas. *Neurol Arg*. 2013;5(1):30-33.
5. Pereira NM, Shah I, Biyani N, Shah F. Frontal lobe tuberculoma. *Ox Med Case Reports*. 2016;1:12-14.
6. WHO. Global Tuberculosis Report 2014. Disponible en: URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/137094/9789241564809_eng.pdf. Consultado: 14/11/2017
7. Monteiro R, Carneiro JC, Costa C, Duarte R. Case report. Cerebral tuberculomas A clinical challenge. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2013;9:34-37.
8. Satyarthee GD. Giant intracerebral tuberculoma with complete disappearance on antitubercular therapy alone in a pediatric case: A case illustration with review of management strategy. *J Pediatr Neurosci*. 2017;12(2):180-184.
9. Sgarbi N. Infecciones del sistema nervioso: nuevas herramientas diagnósticas. *Rev Argent Radiol*. 2015;79(1):12-13.

CARCINOMA DIFERENCIADO TIROIDEO ASOCIADO A SARCOIDOSIS

ALIRIO MIJARES BRIÑEZ, ARIANYS LEÓN, CARMEN MARÍA SUÁREZ, ANDREINA BRACAMONTE

SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL, CLÍNICA DE CABEZA Y CUELLO CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD

RESUMEN

OBJETIVO: El microcarcinoma papilar de tiroides ha aumentado su frecuencia de manera considerable en los últimos 20 años. Existen presentaciones inusuales de dicha patología, como su asociación con sarcoidosis, lo cual se ha convertido en tema de discusión y estudio, falta evidencia bibliográfica sobre dichas patologías, por esta razón es que hacemos una revisión de la literatura sobre el tema. **CASO CLÍNICO:** Paciente de 56 años de edad, consultó por presentar lesión nodular en hemicuello derecho de varios meses de evolución. Vista en centro asistencial donde le realizó tiroidectomía total y disección cervical. Siendo realizado estudio histológico con corte congelado y biopsia definitiva. Posteriormente recibe dosis de ^{131}I . El diagnóstico definitivo fue realizado mediante biopsia, evidenciando focos de lesiones sugestivas de carcinoma papilar menores de 1 cm. **CONCLUSIÓN:** El microcarcinoma papilar de tiroides es una neoplasia con buen pronóstico, el comportamiento de la lesión suele ser benévolo por su bajo índice de agresividad, por esta razón su manejo y conducta es controversial, especialmente en presencia de enfermedad multifocal, indicador importante que nos orienta sobre la agresividad de dicha patología. La presentación de este junto a sarcoidosis es bastante inusual, en las últimas décadas ha sido discutido la relación que pudiera existir entre ambas, el adecuado manejo nos orienta sobre el riesgo y pronóstico de la enfermedad y en conjunto con otros marcadores importantes nos permite decidir la conducta más adecuada.

PALABRAS CLAVE: Microcarcinoma papilar, tiroidectomía, disección cervical, cuello, multifocalidad, neoplasia, sarcoidosis.

SUMMARY

OBJECTIVE: The papillary microcarcinoma of thyroid has increased its frequency considerably in the past 20 years. There are unusual presentations of this disease, as its association with sarcoidosis, which has become a topic of discussion and study, lack of bibliographical evidence on these pathologies, for this reason we do a review of the literature of the theme. **CLINICAL CASE:** Woman 56 year old patient, consulted by nodular lesion in right hemicuello of several months of evolution. View health care center where underwent thyroidectomy and neck dissection. The histological study realized with frozen cut and the final biopsy being done. It subsequently receives a dose of ^{131}I . The definitive diagnosis of was done through biopsy, showing foci of papillary carcinoma suggestive lesions less than 1 cm. **CONCLUSION:** The papillary microcarcinoma of thyroid is a neoplasm with good prognosis, the behavior of the lesion tends to be benevolent by its low rate of aggression, for this reason handling and behavior is controversial, especial in the presence of multifocal disease, important indicator that guides us on the aggressiveness of this pathology. The presentation of this next sarcoidosis is quite unusual, in recent decades has been discussed the relationship that might exist between the two, the proper management guides us on the risk and prognosis of the disease and in conjunction with the other markers important allows us to decide the most appropriate conduct.

KEYWORDS: Papillary microcarcinoma, thyroidectomy, cervical dissection, neck, multifocality.

Recibido: 27/01/2019 Revisado: 14/02/2019

Aceptado para publicación: 15/03/2019

Correspondencia: Dr. Alirio Mijares Briñez. Servicio de cirugía general, clínica de cabeza y cuello,

Centro Médico Docente la Trinidad, El Hatillo, Caracas, Venezuela. Tel: +5802129496373. E-mail: unidadcabezaycuello@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El microcarcinoma papilar, se define como un carcinoma papilar de tiroides, con un diámetro máximo ≤ 1 cm. Representa el 35 %- 70 % de los carcinomas papilares de tiroides y su incidencia ha aumentado dramáticamente tanto en hombres como en mujeres ⁽¹⁻⁴⁾.

Las características más resaltantes del microcarcinoma papilar son su crecimiento lento, buen pronóstico, larga sobrevida, recurrencia locorregional con el paso del tiempo y multifocalidad en un 20 % - 40 % de los casos, pudiendo presentarse unilateral o bilateralmente ^(1,2,5).

Estas neoplasias son frecuentemente diagnosticadas incidentalmente posteriores a una tiroidectomía por alguna patología benigna o en autopsias realizadas. Son lesiones bien delimitadas, asintomáticas y dependiendo de su agresividad pueden o no infiltrar el parénquima tiroideo ⁽²⁻⁴⁾.

Anatómicamente el sitio donde más frecuentemente son ubicados es en el tercio medio ya sea del lóbulo izquierdo o derecho de la glándula tiroides. Trapanese y col., describen esta neoplasia con una mayor incidencia en el sexo femenino, existen diversas hipótesis entre la relación del microcarcinoma papilar de tiroides (MCPT) y el sexo femenino en relación con las hormonas, específicamente el estrógeno, lo cual explica el mayor número de casos descritos en mujeres. La edad media de presentación de dicha lesión oscila entre los 25-75 años ^(2,3).

La etiología del MCPT así como el carcinoma papilar de tiroides es desconocida, aunque existen diversas teorías que intentan explicar la causa de esta neoplasia. Los factores de riesgo para desarrollar esta patología son exposición previa a radiación, deficiente ingesta de yodo, herencia y enfermedades autoinmunes ^(2,3).

Trapanese y col., describen al ecosonograma como el método de detección temprana más sensible para este tipo de lesiones. La punción con aguja fina (PAAF) nos permite realizar el diagnóstico citológico con una precisión del 92 % - 95 %, alto índice de valor predictivo positivo ⁽¹⁻³⁾.

Hui Su y col., reportan que la incidencia de metástasis cervical en el MCPT es de un 40 %, ubicándose principalmente en el compartimiento central. Las metástasis cervicales son un factor de riesgo importante para el aumento de las tasas recurrencia y las metástasis a distancia ^(4,5). Se ha descrito una infrecuente relación entre el cáncer diferenciado de tiroides y la sarcoidosis, existe poca literatura describiendo la relación entre ambas patologías y la forma de presentación de manera simultánea, sin embargo, distintos autores, en diferentes épocas han planteado diversas teorías sobre la relación entre sarcoidosis y la presencia de neoplasias, describiéndose como las principales: tumores pulmonares, gastrointestinales, linfomas y leucemias. A lo largo del tiempo se han descrito casos de pacientes que presentaron carcinoma diferenciado de tiroides y sarcoidosis ^(2,7).

CASO CLÍNICO

El caso que describiremos a continuación es una paciente de 56 años de edad, natural de Venezuela, procedente de Ecuador, que consultó por presentar lesión nodular en hemicuello derecho de varios meses de evolución y tos persistente de 20 años de evolución, la cual no cede con tratamiento médico, motivo por el cual acude a centro médico en Ecuador quienes realizan estudios de ecosonograma, evidenciando lesión nodular calcificada en hemicuello derecho y deciden mantenerla en observación (Figura 1).

Acude a nuestro centro donde es evaluada al examen físico se encuentra paciente en regulares condiciones generales, afebril, hidratada, eupneica, deambulando sin ayuda. En el área

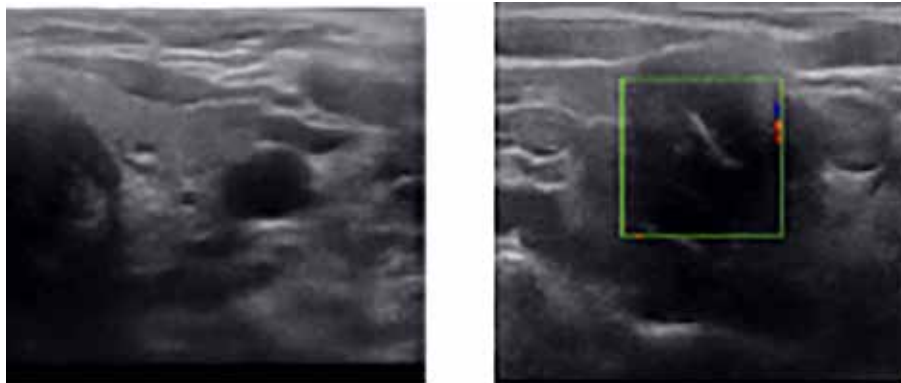


Figura 1. Ecosonograma.

de cabeza y cuello se evidencia glándula tiroides de tamaño normal, se palpa en lóbulo izquierdo nódulo de 1 cm, no doloroso. Se palpa lesión pétreo, calcificada en nivel IV derecho. Se le realiza nasofibrolaringoscopia evidenciando parálisis de cuerda vocal izquierda. Se evalúa el ultrasonido tiroideo que reporta imagen nodular sólida con gruesas calcificaciones centrales compatibles con adenopatía calcificada que mide no menos de 25 mm x 30 mm, en fosa supraclavicular derecha. En el polo inferior de la glándula tiroides se aprecia pequeña imagen nodular ecomixta, compatible con adenoma con

degeneración quística que mide 9 mm. El lóbulo izquierdo se aprecia nódulo sólido hipoeoico que mide 15 mm x 20 mm compatible con adenoma sin degeneración quística (Figura 2).

La tomografía de cuello reportó adenopatías sub-mandibulares y submaxilares de 8 mm, glándula tiroidea de aspecto heterogéneo con nódulos calcificados en su interior, adenopatías en el segmento supraclavicular derecho de 8 mm, adenopatías a nivel del mediastino anterosuperior de 1 cm. La TAC de tórax reportó múltiples lesiones nodulares localizadas a nivel intra-parenquimatoso, predominantemente hacia

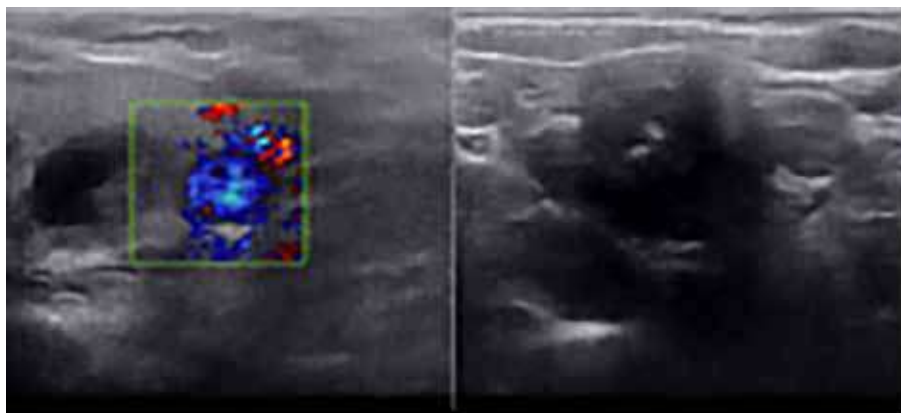


Figura 2. Evaluación del ecosonograma.

los lóbulos superiores, de 5 mm, sugestivas de metástasis, adenopatías a nivel de mediastino anterosuperior en ventana aortopulmonar, para-aórticas, hiliares de aspecto patológico, midiendo 1,8 cm (Figura 3).

Se decide realizar tiroidectomía con corte congelado de adenopatías, pensando que pudieran ser metastásicas.

Es llevada a mesa operatoria y se le realiza corte congelado de adenopatía, la cual es reportada como diferida y posteriormente se procede con la tiroidectomía total con disección cervical de hemicuello derecho, resecando los ganglios de nivel IV y fosa supraclavicular derecha (Figura 4).

La biopsia definitiva reportó del ganglio supraclavicular derecho linfadenitis crónica

granulomatosa no necrotizante de tipo sarcoidótico, extensas áreas de fibrosis hialina con microcalcificaciones. Los ganglios del nivel IV fueron reportados con cambios morfológicos compatibles con carcinoma papilar metastásico en 1 de 2 ganglios linfáticos, foco tumoral de 1 mm, linfadenitis crónica granulomatosa no necrotizante de tipo sarcoidótico con áreas de fibrosis hialina con aisladas microcalcificaciones. La glándula tiroides fue reportada con microcarcinoma papilar multifocal en lóbulo derecho (3 focos microscópicos), menores de 1 mm, sin invasión linfovascular, perineural ni a los tejidos peri-tiroideos, Hiperplasia nodular de la glándula tiroides con nódulo calcificado, dominante izquierdo, bordes quirúrgicos libres de neoplasia (Figura 5).

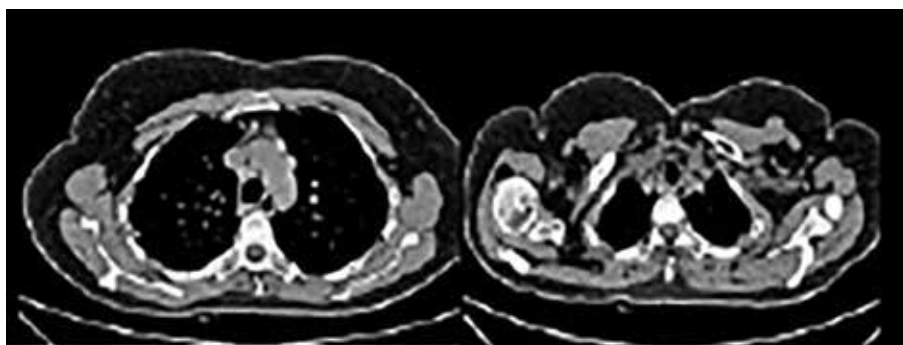


Figura 3. TAC.



Figura 4. Tiroidectomía.

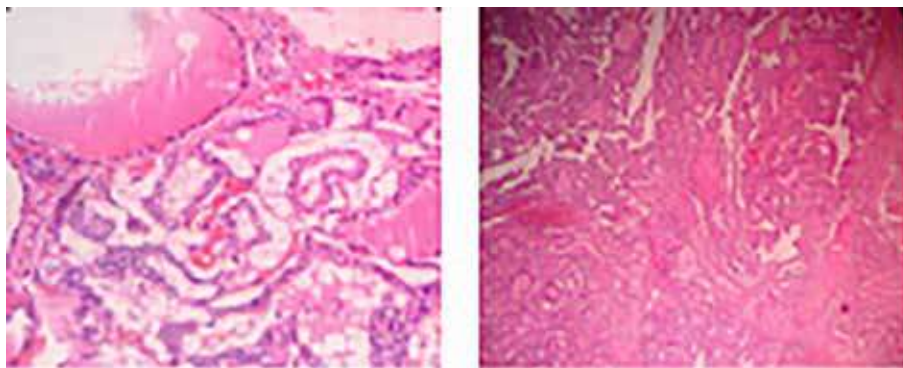


Figura 5. Secciones de la pieza.

Debido a resultados anatomopatológicos es estadificada por la escala de riesgo MACIS obteniendo una puntuación de 5,7 puntos, estadificándose dentro del grupo de bajo riesgo, con una sobrevida del 99 % a los 20 años (Cuadro 1).

Cuadro 1. Escala de Riesgo MACIS.

Edad	4,4
Tamaño	0,3
Resección	0
Invasión local	1
Metástasis	0

La paciente en el posoperatorio mediato presentó parestesias temporales, las cuales no volvió a referir. Es evaluada por infectología, recibiendo tratamiento para la sarcoidosis con meticorten, con buena respuesta terapéutica, es referida a medicina nuclear donde es evaluada y se le indica una dosis de ^{131}I de 50 mCi. El rastreo corporal posterior a la administración del yodo presentó captación en lecho tiroideo (Figura 6).

Paciente evaluada en el posoperatorio tardío con valores de TSH: 0,9 mU/L, se mantiene con dosis de euthyrox a 150 μg , tiroglobulina: 3,3 ng/mL y anticuerpos antitiroglobulina: 10,2. RX de tórax dentro de límites normales sin evidencia de nódulos pulmonares (Figura 7).

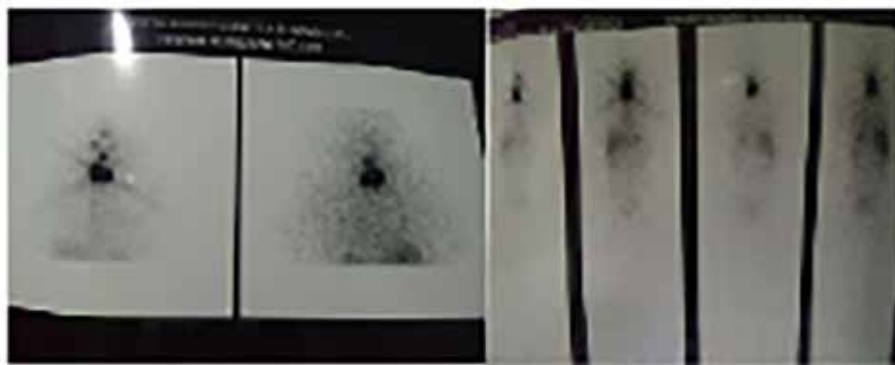


Figura 6. Rastreo corporal.



Figura 7. RX tórax y resultado cosmético final.

DISCUSIÓN

El término “carcinoma oculto de tiroides” fue descrito por primera vez en 1948 por Wozencraft refiriéndose a la aparición de metástasis de cáncer tiroideo en ganglios linfáticos de pacientes sin patología palpable. Así iba quedando en el pasado el término “tejido tiroideo aberrante” descrito por Schrager en 1906 ^(2,6). Con el transcurrir el tiempo las técnicas diagnósticas fueron mejorando, de manera especial la ecografía y la PAAF, pudiendo así descubrir las lesiones que anteriormente eran descritas como “carcinoma oculto de tiroides” y clasificadas como lesiones menores a 1 cm de diámetro. Es en el año 1992 que la Organización Mundial de la Salud define estas lesiones menores de 1 cm, bajo el término de MCPT ^(2,4).

Con el paso de los años, la incidencia del MCPT ha venido en aumento significativo tanto en hombres como en mujeres, abarcando el 35 %-70 % de los casos de carcinoma papilar. Presentando una mayor incidencia en el sexo femenino, lo que lleva a pronosticar estadísticamente que para el año 2019 será la tercera neoplasia más común en todas las edades del género femenino ^(2,4,5).

Generalmente los pacientes con esta patología son diagnosticados entre la segunda

y séptima década de la vida. En las biopsias de tiroidectomías por patologías benignas, el hallazgo de microcarcinoma oscila entre un 3 %-17 % de los casos. Factores de riesgo como herencia, edad, sexo, multifocalidad, bilateralidad, metástasis cervical y tamaño de la lesión deben ser tomados en cuenta como pronóstico de la patología ^(1-3,7).

Diversos estudios demuestran que pacientes con tiroiditis de Hashimoto tienen el riesgo entre un 10 %-40 % de desarrollar carcinoma papilar de tiroides, en vista de que se ha comprobado histológicamente que en ambas patologías se pueden evidenciar asociación de infiltrados linfocíticos, condición que sirve de base para el desarrollo de la neoplasia. La carcinogénesis del MCPT y del carcinoma papilar es la misma basada en la activación patológica de la ruta MAPcinasa, activación que obedece a dos mecanismos: la mutación del gen BRAF y los reordenamientos del gen RET ^(2,8).

La mutación B-RAF proto-oncogene serina/ treonina quinasa, es la alteración oncogénica más común detectada en el 90 % de los pacientes con esta neoplasia ^(2,8-10). Se ha descrito que las mutaciones oncogénicas en los microcarcinomas papilares varía entre un 28 %-95 %, siendo la población coreana la que más presenta esta alteración genética. Incluso se ha podido

comprobar que la mutación del gen guarda estrecha relación con la agresividad de la neoplasia y con factores de riesgo como tamaño del tumor, invasión extra-tiroidea y recurrencia de la enfermedad ^(2,9,10).

Young y col., plantean que el gen BRAF es el activador más potente de las vías MAPK, contribuyendo a la transformación de las células foliculares en malignas. El reordenamiento del gen RET tiene una incidencia de 52 % en los casos de MCPT, alteración causada por la proteína aberrante RET/PTC, hay aproximadamente 8 tipos de reordenamiento y a diferencia del gen BRAF, este anomalía no se asocia a peor pronóstico, excepto el que genera la proteína RET/PTC3, la cual tiene relación con presentaciones más agresivas de esta patología. Su presentación va a ser más frecuente en pacientes sometidos a radiaciones ionizantes y en población juvenil ^(2,11).

Al presentarse alguna de las alteraciones genéticas descritas, se desarrolla el clon tumoral produciendo una sobreexpresión de la ciclina D1, la cual no suele estar presente en las células foliculares normales, produciendo una evolución más agresiva del tumor, teniendo como resultado la diseminación metastásica locorregional. Esta forma de presentación suele encontrarse en el 90 % de los casos ⁽²⁾.

La incidencia de metástasis cervical central (nivel VII), del MCPT oscila entre un 30 % - 60 % de los casos. Yuan y col., sostienen que las metástasis ganglionares son uno de los factores relacionados con recurrencia de la enfermedad y metástasis a distancia, siendo el compartimiento central el sitio más común de metástasis ganglionar. La diseminación intra-glandular puede ocurrir por vía linfática, lo que explica el patrón de comportamiento de las metástasis ganglionares cervicales. Se ha descrito que la tasa de pacientes con metástasis a distancia al momento del diagnóstico es de 1 % - 2,8 % siendo esta condición un factor de peor pronóstico para el paciente, porque

las probabilidades de presentar persistencia o recurrencia de la enfermedad son altas ^(1,5,7-15).

El MCPT puede clasificarse en dos grandes grupos: incidental y no incidental. Definiendo MCPT incidental como aquella lesión diagnosticada casualmente ya sea posterior a una tiroidectomía por patología benigna o por alguna otra circunstancia. El MCPT no incidental es aquel en el que el diagnóstico ya ha sido establecido. Yuan y col., afirman que el MCPT no incidental tiene mayor riesgo de recurrencia que el incidental ^(2,5,16).

La multifocalidad es una de las características más importantes del MCPT, la cual es descrita en un 50 % de estas lesiones, un MCPT multifocal, puede ser el resultado de una diseminación intra-tiroidea del tumor o puede ser el resultado de la aparición de múltiples lesiones en el lóbulo tiroideo afectado. Ambas posibilidades son tomadas en cuenta como multifocalidad y debemos tener en cuenta que esta característica es importante al momento de clasificar esta neoplasia en alto riesgo o bajo riesgo ^(1,12).

Diversos estudios de este año han demostrado que el tamaño es otro factor de riesgo muy importante para evaluar la agresividad de esta neoplasia. Un tamaño mayor a 5 mm está relacionado directamente con multifocalidad y mayor agresividad de la lesión, jugando un papel muy importante en el pronóstico de la enfermedad. Aunque el MCPT se clasifica como una neoplasia de bajo riesgo, se describe una tasa de 2 % - 8 % de recurrencia locorregional y de 1 % - 2 % de metástasis a distancia. Con tasa de mortalidad específica de 0,2 % - 2 % ⁽¹⁻¹⁶⁾.

Los estudios imaginológicos sugieren Xia y col., que una de las características ecasonográficas del MCPT más importantes son las microcalcificaciones, las cuales se relacionan con los cuerpos de psammoma, que contienen agregados calcificados ásperos, lisos y brillantes, lo que da una mayor sospecha de carcinoma papilar de tiroides, a diferencia de la calcificación

gruesa que pierde valor al momento de sospechar de lesión maligna. La neo-vascularización es asociada comúnmente como un fenómeno de malignidad de la lesión, alto grado de flujo sanguíneo en vasos tiroideos se asocia con mal pronóstico. Asimismo, la invasión capsular se asocia con alto riesgo para metástasis ganglionar cervical. Todo nódulo con criterios de sospecha que se visualizan por estudio ecasonográfico debe realizársele PAAF, de acuerdo al consenso de la ATA 2015 ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

El tratamiento de elección del MCPT, así como en los demás carcinomas de dicha glándula es la cirugía. Existe mucha controversia sobre el manejo adecuado y conducta de esta patología. Los últimos estudios y consensos lo que refieren es lo siguiente: en pacientes con bajo riesgo, con nódulos intra-tiroideos pequeños, unifocales, sin antecedentes de radiación en el área de cabeza y cuello, ni antecedentes familiares de neoplasias tiroideas y sin metástasis ganglionar cervical se sugiere la lobectomía. Si el paciente no cumple los requisitos ya mencionados se sugiere la tiroidectomía total. En pacientes con metástasis ganglionar cervical clínicamente positivos se sugiere la tiroidectomía con disección cervical, el rol de la disección cervical terapéutica está bien definido y debe apuntar a disecar el compartimiento involucrado y no solo buscar eliminar los ganglios afectados. El tratamiento estándar para el cáncer diferenciado de tiroides es la cirugía en combinación con la terapia adecuada de iodo radiactivo. Se ha demostrado que la terapia adyuvante con iodo radiactivo mejora la supervivencia a largo plazo y la recidiva locorregional en pacientes clasificados dentro del grupo de alto riesgo y en pacientes con remanente de enfermedad estructural y bioquímica ⁽¹⁵⁻²⁰⁾.

Una forma de presentación del carcinoma diferenciado de tiroides bastante inusual es el MCPT con sarcoidosis, se han descritos pocos casos en la literatura con esta forma de presentación clínica. Sin embargo, en las últimas décadas se

ha logrado avanzar en entender la relación que existe entre neoplasias y sarcoidosis. Podemos definir a la sarcoidosis como una enfermedad multi-sistémica de causa desconocida, que afecta a adultos jóvenes, presentándose con adenopatías hiliares bilaterales, cervicales de forma menos frecuente y mediastinales, compromiso pulmonar, lesiones cutáneas y oculares. Histológicamente se caracteriza por presentar granulomas no caseificantes de células gigantes multinucleadas. En un 60 % esta patología se resuelve espontáneamente, sin embargo, un 5 % cursa de forma crónica ⁽²¹⁻²³⁾.

Muñoz y col., mencionan dos hipótesis con respecto a la relación entre la sarcoidosis y las neoplasias. La primera defiende el papel de las alteraciones inmunológicas de la sarcoidosis sistémica como agente causal en el desarrollo de neoplasias. La segunda teoría propone que los procesos neoplásicos pueden dar lugar a reacciones sarcoideas sobre todo a nivel de los ganglios locorregionales donde drenan los mismos, derivando a la larga en la aparición de la sarcoidosis ⁽²⁰⁾. Es importante mencionar que pueden presentarse reacciones tipo sarcoideas frecuentemente, como proceso reactivo a varios tipos de neoplasias, por lo tanto en estos casos la sarcoidosis conduce al diagnóstico del cáncer padecido, por lo que no fue la neoplasia producida por la sarcoidosis ⁽²³⁾.

Sin embargo, en un meta-análisis realizado por Patompong y col., se logró demostrar que no hay evidencia confiable de que los pacientes con sarcoidosis tengan mayor probabilidad de desarrollar cáncer, cobrando fuerza la segunda teoría de que los procesos neoplásicos pueden dar lugar a reacciones sarcoideas locorregionales ⁽²⁰⁻²³⁾.

En nuestro país, han sido reportados casos de MCPT haremos referencia de uno en particular el cual fue evaluado en el Instituto Médico La Floresta, Caracas, se evaluó paciente de 28 años de edad, quien consultó por insuficiencia

respiratoria, se realiza diagnóstico de MCPT con metástasis pulmonares, se le realiza tiroidectomía total, posteriormente se le administra una dosis de 200 mCi de yodo radiactivo. Se realiza rastreo corporal mostrando escasa captación en región anterior del cuello, resto del cuerpo negativo. Paciente evoluciona satisfactoriamente y se mantiene en sus controles regulares sin presentar recidiva de enfermedad ⁽¹⁸⁾.

El manejo adecuado del MCPT es muy controversial, es por ello que es necesario estadificar adecuadamente al paciente para así poder brindarle un tratamiento eficaz que reduzca el riesgo de recurrencia de enfermedad y mortalidad. Factores como edad, multifocalidad, tamaño tumoral, invasión extra-tiroidea, metástasis cervical o a distancia y bilateralidad son datos que hay que tomar en cuenta al momento de conocer el pronóstico del paciente, porque con estos parámetros obtendremos un manejo más adecuado de la patología, para ello fueron creadas diversas tablas de riesgo y pronóstico (MACIS, EORTOC, AMES, DAMES, AGES, SAG) las cuales nos permiten una mejor orientación y saber cómo sería el patrón de comportamiento de la enfermedad ^(2,19).

El MCPT es una neoplasia con buen pronóstico, el comportamiento de la lesión suele ser benévolo por su bajo índice de agresividad, por esta razón su manejo y conducta es controversial, especialmente en presencia de enfermedad multifocal, indicador importante que nos orienta sobre la agresividad de dicha patología. La presentación del MCPT junto con sarcoidosis es bastante inusual y poco frecuente, y en las últimas décadas ha sido discutido la relación que pudiera existir entre ambas, es por ello su adecuado manejo nos orienta sobre el riesgo y pronóstico de la enfermedad y en conjunto con otros marcadores importantes nos permite decidir la conducta más adecuada.

REFERENCIAS

1. Zheng W, Wang K, Wu J, Wang W, Shang J. Multifocality is associated with central neck lymph node metastases in papillary thyroid microcarcinoma. *Cancer Manag Res.* 2018;10:1527-1533.
2. Hierro Galindo C. Microcarcinoma papilar de tiroides. Universidad de Cantabria. 2016. Disponible en: URL: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/8774/HierroGalindoC.pdf?sequence=4>. Consultado: 18 agosto 2018.
3. Trapanese E, De Bartolomeis C, Angrisani B, Tarro G. Papillary thyroid microcarcinoma (Black Ink). *Oncotarget.* 2018;9(49):29275-29283.
4. Su H, Li Y. Prophylactic central neck dissection and local recurrence in papillary thyroid microcarcinoma: A meta-analysis. Disponible en: URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1808869418303367?via%3Dihub>. Consultado 21 junio 2018.
5. Yuan J, Li J, Chen X, Lin X, Du J, Zhao G, et al. Identification of risk factors of central lymph node metastasis and evaluation of the effect of prophylactic central neck dissection on migration of staging and risk stratification in patients with clinically node-negative papillary thyroid microcarcinoma. *Bull Cancer.* 2017;104:516-523.
6. Wozencraft P, Foot FW, Frazell EL. Occult carcinomas of the thyroid. Their bearing on the concept of lateral aberrant thyroid cancer. *Cancer.* 1948;4:574-583.
7. Domínguez JM, Nilo F, Martínez MT, Massardo JM, Muñoz S, Contreras T, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: Characteristics at presentation, and evaluation of clinical and histological features associated with a worse prognosis in a Latin American cohort. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(1):6-13.
8. Cornetta AJ, Russell JP, Cunnane M, Keane WM, Rothstein JL. Cyclooxygenase-2 expression in human thyroid carcinoma and Hashimoto's thyroiditis. *Laryngoscope.* 2002;112(2):238-242.
9. Park VY, Kim EK, Lee HS, Moon HJ, Yoon JH, Kwak JY. Real-Time PCR cycle threshold values for the BRAF mutation in papillary thyroid microcarcinoma may be associated with central lymph node metastasis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(28):e1149.
10. Cheng SP, Hsu YC, Liu CL, Liu TP, Chien MN, Wang TY, et al. Significance of allelic percentage of BRAF c.1799T > A (V600E) mutation in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2014;21 (Suppl 4):S619-

- 26.
11. Seo JK, Kim EK, Kwak JI. Additional BRAF mutation analysis may have additional diagnostic value in thyroid nodules with “suspicious for malignant” cytology alone even when the nodules do not show suspicious US features. *Endocrine*. 2014;47:283-289.
12. Slijepcevic N, Zivaljevic V, Diklic A, Jovanovic M, Oluic B, Paunovic I. Risk factors associated with intra thyroid extension of thyroid microcarcinomas. *Langenbecks Arch Surg*. 2018;403(5):615-622.
13. Xia S, Dong Y, Kang H, Zhan W. Ultrasonography is valuable in evaluation of papillary thyroid microcarcinoma based on 5 mm tumor size. *J Cancer Res Ther*. 2018;(Suppl 14):S319-323.
14. Huang XP, Ye TT, Zhang L, Liu RF, Lai XJ, Wang L, et al. Sonographic features of papillary thyroid microcarcinoma predicting high-volume central neck lymph node metastasis. *Surg Oncol*. 2018;27(2):172-176.
15. Makay Ö, Özdemir M, Şenyürek YG, Tunca F, Düren M, Uludağ M, et al. Surgical approaches for papillary microcarcinomas: Turkey’s perspective. *Turk J Surg*. 2018;34:89-93.
16. Tang J, Liu HB, Yu L, Meng X, Leng SX, Zhang H1. Clinical-pathological characteristics and prognostic factors for papillary thyroid microcarcinoma in the elderly. *J Cancer*. 2018; 9(2):256-262.
17. Muller S, Senne M, Kirschniak A, Königsrainer A, Bares R, Falch C. Impact of surgical resection extension on outcome for primary well-differentiated thyroid cancer-a retrospective analysis. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):190.
18. Mijares BA, Suárez CM, Manzo A, Suárez J, Vivas L, Castro C, et al. Presentación inusual de microcarcinoma papilar tiroideo, insuficiencia respiratoria por metástasis pulmonares. *Rev Venez Oncol*. 2012;24(2):143-147.
19. Wang F, Yu X, Shen X, Zhu G, Huang Y, Liu R, et al. The prognostic value of tumor multifocality in clinical outcomes of papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3241-3250.
20. Muñoz MC, Sánchez S, Pérez H, Serrano M, Botey M, López VJ, et al. Sarcoidosis y neoplasia, ¿casualidad o causalidad? *Rev Clin Esp*. 2016;216 (Espec Congr):1039.
21. Salih AM, Fatih SM, Kakamad FH. Sarcoidosis mimicking metastatic papillary thyroid cancer. *Int J Surg Case Rep*. 2015;16:71-72.
22. Bianco L, Servente L, Valuntas L, García F, Engler H. PET/TC en sarcoidosis asociada a enfermedad oncológica. *Rev Argent Radiol*. 2017;81(2):92-99.
23. Ungprasert P, Srivali N, Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Knight EL. Is the incidence of malignancy increased in patients with sarcoidosis? A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2014;19(7):993-998.

FÍSTULA PERIAREOLAR RECIDIVANTE. REVISIÓN DE LA LITERATURA Y DESCRIPCIÓN DE UNA NUEVA TÉCNICA QUIRÚRGICA

ADRIANA PESCI FELTRI, MARCO A LÓPEZ TOVAR, ISABEL GARCÍA FLEURY, VINCENT GUIDA

SERVICIO DE GINECOLOGÍA HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

RESUMEN

Fístula periareolar se define como comunicación patológica anormal a través de un trayecto epitelizado entre un conducto lactífero y el límite de la areola. Descrita por primera vez de forma específica en 1952 por Zuska. El proceso inflamatorio inicia con epitelización del ducto inducido, la mayoría por sustancias tóxicas, esta teoría apoyada a que la mayoría de mujeres afectadas manifiestan hábito tabáquico. Esta epitelización condiciona acumulación de detritus en dicho trayecto que junto a secreción mamaria favorece la obstrucción y por consiguiente la sobreinfección, finalmente culmina en la búsqueda de salida de este contenido al exterior a través del sitio más débil, como lo es la región periareolar. Su tratamiento es quirúrgico, a través de la fistulectomía. Describiremos una técnica quirúrgica diseñada por uno de los autores que hemos empleado en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitario de Caracas en gran número de pacientes obteniendo resultados satisfactorios.

PALABRAS CLAVE: Fístula periareolar, enfermedad de Zuska, fistulectomía, cirugía.

SUMMARY

The periareolar fistula is defined as abnormal pathological communication through a route epithelized between a lactiferous duct and the edge of the areola. It was described for the first time specifically in 1952 by Zuska. The inflammatory process begins with the epithelization of the induced duct, in the majority of the cases this theory supported that affected women most manifest the smoking habit. Is epithelization conditions at accumulation of detritus in this way favoring the obstruction with mammary secretion and therefore the superinfection, finally culminates in search of output this content to the outside through the weaker site, such as the periareolar region. The treatment is surgical, through the fistulectomy. We will describe a surgical technique designed by one of the authors of this work that we have used in the unit of breast pathology of the University Hospital of Caracas in large numbers of patients obtaining satisfactory results.

KEY WORDS: Per areolar fistula, Zuska diseases, fistulectomy, surgery.

Recibido: 27/08/2018 Revisado: 29/10/2018

Aceptado para publicación: 20/01/2019

Correspondencia: Dra. Adriana Pesci Feltri. Hospital Universitario de Caracas, UCV. Servicio de

Ginecología, piso 4. Tel: 04143327971. E-mail: apescif@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

La fístula periareolar o mastitis sub-areolar recidivante, fue descrita inicialmente por Zuska en 1952, también conocida como enfermedad de Zuska. Es una afección benigna de la mama que se caracteriza por procesos inflamatorios repetitivos, abscesos sub-areolares, sin causa aparente, que típicamente drenan a través de un trayecto fistuloso en el borde de la areola ⁽¹⁾. Representa el 1 %-2 % de todos los procesos mamarios sintomáticos ⁽²⁾. Con mayor frecuencia afecta a mujeres jóvenes en edad fértil, de raza negra, en su mayoría obesas y más del 90 % de las mujeres con este diagnóstico son fumadoras, por lo que se considera que el tabaquismo es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de esta patología, porque condiciona al desarrollo de una metaplasia escamosa en uno o varios ductos mamarios, favoreciendo la obstrucción, dilatación y ruptura del mismo ⁽³⁻⁶⁾.

Para comprender la manifestación clínica de esta entidad, la cual tiene una forma de presentación aguda y crónica, es necesario entender su etiopatogenia compleja, la mayoría de las veces con una etiología a-bacteriana, contrario a lo que se pudiera pensar ⁽⁷⁾.

Clásicamente se describe una triada: ectasia ductal-galactoforitis aguda, absceso retroareolar y fístula periareolar ⁽⁸⁾. Se cree que las sustancias químicas, productos del tabaquismo tiene un efecto tóxico directo sobre los ductos mamarios, facilitando un proceso de metaplasia escamosa o epidermización a nivel de uno o varios ductos mamarios, conduciendo a la formación de tapones de queratina que obstruyen y dilatan el conducto proximal, conocido como ectasia ductal ⁽⁹⁾. Este proceso de dilatación a medida que avanza induce a su vez a un proceso inflamatorio y la ruptura del ducto y por lo tanto exposición del epitelio ductal, lo cual conduce a una inflamación local ^(10,11).

En algunas oportunidades se sobre-infecta y la paciente consulta por la presencia de una comedomastitis o un absceso periareolar. Hasta ahora se describe la fase aguda de la enfermedad. A medida que proceso inflamatorio avanza, la fuga de queratina a nivel del tejido adyacente producto de la extravasación del ducto roto, favorece el desarrollo de un trayecto fistuloso por el punto más débil: la musculatura lisa areolar, manifestándose con el drenaje de líquido claro o amarillento, fluido o espeso a través del orificio externo de la fístula; correspondiendo a la fase crónica de la enfermedad ^(12,13).

Debido a esto, la paciente por lo general con hábitos tabáquicos acentuados, consulta dependiendo de la fase de la enfermedad por dolor a nivel periareolar, acompañado de una tumoración sub-areolar y enrojecimiento. En etapa avanzada, las pacientes se quejan de la presencia de secreción a nivel periareolar e inversión del pezón en casos recidivantes productos de la cicatrización y fibrosis ⁽¹⁴⁾. En la fase inflamatoria es importante hacer diagnóstico diferencial con otros tipos de mastitis y con el carcinoma inflamatorio de la mama ⁽⁸⁾.

El diagnóstico de la fístula periareolar se hace por simple inspección y a través de la canalización del trayecto, el cual va desde el borde periareolar hasta el ducto afectado. El ultrasonido mamario, puede revelar la presencia de colecciones sub-areolar coexistentes ⁽¹⁵⁾.

En cuanto al tratamiento de esta entidad debe estar dirigido según la etapa del diagnóstico. En esta revisión nos enfocaremos en el tratamiento de la fístula recidivante, el cual es quirúrgico.

MÉTODO

A continuación describiremos una técnica original que hemos puesto en práctica en nuestras pacientes con diagnóstico de fístula periareolar recidivante, con resultados óptimos no solo en

lo que respecta a la identificación y extirpación completa del trayecto fistuloso, sino también al buen resultado cosmético. Esta técnica fue desarrollada y descrita por la Dra. Adriana Pesci Feltri.

La paciente en posición decúbito supino, previa asepsia y antisepsia; se identifica el orificio externo de la fístula, el cual la mayoría de las veces se encuentra a nivel periareolar, debido a que es el punto más débil de la región areolar dado por la musculatura lisa. Una vez identificado, con la ayuda de un yelco de 14G (el fiador protegido por el catéter) se canaliza desde el orificio externo hacia el pezón o precisamente hacia el ducto mamario afectado (Figura 1). Este paso debe ser sin ejercer tanta tracción y evitar canalizar una falsa vía del trayecto fistuloso. Una vez que se constata la salida del yelco a través del ducto mamario, se retira lentamente el fiador dejando solo el catéter canalizando el trayecto. El siguiente paso es cerrar en forma de una letra "O" el catéter, uniendo la punta del mismo con su cono. Esto evitará la salida accidental del



Figura 1. Canalización del trayecto fistuloso con yelco 14G.

mismo. Posteriormente se procede a realizar la fistulectomía propiamente dicha, resecando una elipse que involucre la guía del catéter, desde el pezón involucrando el ducto afectado avanzando en radial por la areola y 1 cm por fuera del orificio externo de la fístula. En profundidad debe ser 1 cm debajo de la guía del catéter (Figura 2). Finalmente, luego del control de hemostasia se toman puntos sub-cuticulares con sutura reabsorbible, preferiblemente poliglactina 910, 4-0 o 5-0, puntos separados a nivel de piel de la mama y areola (Figura 3). Finalmente se toman puntos separados con sutura no reabsorbible 5-0 - 6-0 para el cierre de piel y pezón (Figura 4). Podemos concluir que el resultado cosmético es favorable con esta técnica, además de ser un procedimiento exitoso (Figura 5).



Figura 2. Fistulectomía.



Figura 3. Puntos cardinales sub-cuticulares. Sutura absorbible poligactina 910.



Figura 4. Cierre de piel. Sutura no absorbible 5 cero-6 cero.



A



B

Figura 5. A. Posoperatorio inmediato. B. Posoperatorio tardío.

REFERENCIAS

1. Gollapalli V, Liao J, Dudakovic A, Sugg SL, ScottConner CE, Weigel RJ. Risk factors for development and recurrence of primary breast abscesses. *J Am Coll Surg.* 2010;211(1):41-48.
2. Dixon JM. Periductal mastitis/duct ectasia. *World J Surg.* 1989;13:715-720.
3. Benson EA. Management of breast abscesses. *World J Surg.* 1989;13(6):753-756.
4. Zуска Hastal Olgu Sunumu. Zуска's Disease: A Case Report. *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal).* 2009;31(3):261-263.

5. Estevinho S, Karakus G, Fiel J, Nogueira M. Zuska's disease: Just a woman's illness. *J Case Rep Images Gynecol Obstet*. 2016;2:35-38.
6. Kumar V, Cotran RS, Robbins S. Robbins Patología Estructural y Funcional. 6ª edición. España: Mc Graw-Hill Interamericana; 1999.
7. Hernández G, Gómez A, Paredes R, editores. Lesiones Benignas de la Mama. Venezuela: Editorial Médica Panamericana; 2012.
8. Sierra García A, Piñero A, Illana J. Cirugía de la mama. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Sección de la mama. España: Editorial ARÁN; 2006.
9. Meguid MM, Oler A, Numann PJ, Khan S. Pathogenesis-based treatment of recurring subareolar breast abscesses. *Surgery*. 1995;118(4):775-782.
10. Passora ME, Broughan TA, Sebek BA, Esselstyn CB Jr. Lactiferous fistula. *J Am Coll Surg*. 1994;178(1):29-32.
11. Donegan WL. Common benign conditions of the breast. En: Donegan WL, Spratt JS, editores. *Cancer of the Breast*. 5ª edición. San Luis: Saunders; 2002.p.67110-67114.
12. Kasales CJ, Han B, Smith JS Jr, Chetlen AL, Kaneda HJ, Shereef S. Non-puerperal mastitis and sub-areolar abscess of the breast. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202:W133-139.
13. Berná-Serna JD, Berná-Mestre JD. Follicular occlusion due to hyperkeratosis: A new hypothesis on the pathogenesis of mamillary fistula. *Med Hypotheses*. 2010;75:553-554.
14. Manual de práctica clínica en Senología 2015. Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. 3ª edición. Disponible en: URL: <https://www.sespm.es/archivos/MANUAL-SESPM-2015.pdf>
15. Trop I, Dugas A, David J, El Khoury M, Boileau JF, Larouche N, et al. Breast abscesses: Evidence-based algorithms for diagnosis, management, and follow-up. *Radiographics*. 2011;31(6):1683-1689.

CASUÍSTICA DE SEGUNDO TUMOR PRIMARIO EN EL SERVICIO DE CIRUGÍA “A” “DR. JOSÉ ANTONIO GUBAIRA”

ANA OQUENDO, LUZ TREJOS, GLENDA GARCÍA, SABRINA RAMÍREZ, GILBERTO AREYAN, JOSÉ HERNÁNDEZ

CIUDAD HOSPITALARIA “DR. ENRIQUE TEJERA” SERVICIO DE CIRUGÍA A “DR. JOSÉ ANTONIO GUBAIRA”
VALENCIA, ESTADO CARABOBO

RESUMEN

Se describe una serie de casos atendido en el Servicio de Cirugía A “Dr. José Antonio Gubaira” Valencia Estado Carabobo en pacientes femeninas, con edad promedio de 53 años, se presentan 2 casos de cáncer sincrónicos y 4 de cáncer metacrónicos, intervalo entre ambos de 5 a 36 meses, se analizan aspectos como grupo etario, tipos histológicos, factores de riesgos o carcinógenos, condiciones que elevan el riesgo de segundo tumor primario. La incidencia de dicha patología últimamente es frecuente y debido a la detección temprana del cáncer y los métodos de terapias oncológicas se logran mejores sobrevidas, se propone analizar los segundos primarios y la sobrevida en pacientes diagnosticados.

PALABRAS CLAVE: Segundo tumor, primario, carcinógenos, sobrevida

SUMMARY

Is described a number of cases attended in the Department of Surgery A “Dr. Jose Antonio Gubaira” Valencia Carabobo State in the female patients with a mean age of 53 years old, 2 cases of synchronous cancer and 4 of metachronous cancer, interval between 5 to 36 months are presented aspects like age group, histological types, risk factors or carcinogens are analyzed, conditions that increase the risk of second primary tumor. The incidence of this disease is frequent and lately due to early detection of cancer and methods of cancer therapies improved survival is achieved, it is proposed to analyze the second primary tumor and survival in patients diagnosed

KEY WORDS: Second primary, tumor, carcinogens, survival

Recibido: 22/12/2018 Revisado: 15/02/2019

Aceptado para publicación: 17/03/2019

Correspondencia: Dra. Ana Oquendo. Ciudad Hospitalaria “Dr. Enrique Tejera”. Valencia, Estado

Carabobo. Tel: 04121342108 E-mail: gabyoquendo@hotmail.com.

INTRODUCCIÓN

Se define segundo tumor primario a las neoplasias que se presentan en un mismo sujeto, simultánea o sucesivamente, siempre que respondan a los siguientes criterios:

- Cada tumor debe tener un definido patrón de malignidad.
- Se debe excluir cuidadosamente que uno no constituya metástasis de otro.
- Se espera que cada tumor presente una histología diferente y, si ambos son similares dentro del mismo órgano, que no se pueda demostrar ninguna conexión entre ellos.
- Cada tumor debe seguir su historia natural y puede presentar una evolución independiente.
- El diagnóstico de los tumores puede ser sucesivo (llamándose metacrónicos), o simultáneo (siendo en este caso sincrónicos).
- Cada tumor puede presentarse con síntomas propios o ser un hallazgo en el curso del estudio necesario para el diagnóstico, estadificación o seguimiento del primero, o aun solo ser hallado post-mortem, durante la necropsia.

La presencia de segundo tumor primario (STP) en un mismo paciente constituye una condición clínica que se diagnostica con cierta frecuencia en la actualidad. Karl Thiersch describe en 1865 por primera vez los STP de la mama y Billroth en 1889 los halla en varias otras localizaciones. Warren y col., en 1932, a través del estudio de 1 259 casos de la literatura, les dan entidad clínica definitiva y Moertel, en 1977, establece una primera clasificación teniendo en cuenta la multicentricidad y el tipo histológico; esta ha sido remplazada desde 1988, utilizando un criterio etiopatogénico, gracias a los actuales conocimientos de epidemiología y genética ⁽¹⁻³⁾.

Debido a la persistente exposición a factores de riesgo o carcinógenos compuesta como tabaco, alcohol, carcinógenos ambientales o a la presencia de alteraciones genéticas o de la

función inmune que se relacionan con la aparición de STP, llegando a ser muy frecuentes, hasta un 16 % de la incidencia total de cáncer según datos de la *SEER (surveillance, epidemiology and end results)* ⁽²⁾. Debido a la frecuencia y a los factores de riesgos de segundo tumor primario se hace relevante el estudio de seis casos clínicos para revisión del tema y sobrevida de pacientes con diagnóstico de STP.

CASOS CLÍNICOS

Se exponen seis casos que presentan STP tratados en el Servicio de Cirugía A “Dr. José Antonio Gubaira” Valencia, Estado Carabobo, en el período 2011 a 2014, se realiza revisión retrospectiva de ellos que incluye estudios de biopsias.

CASO 1

Paciente femenina de 61 años de edad quien presenta dolor lumbar se solicita TAC abdominal donde se evidencia LOE renal, se lleva a mesa operatoria para realización de nefrectomía; posteriormente presenta dolor y aumento de volumen en glúteo izquierdo, se realiza ecografía abdominal que reporta LOE ecomixto de partes blandas, se toma biopsia.

Primario sitio A	Histología	Carcinoma de células claras en riñón derecho
	Tipo de diagnóstico	Tomografía Biopsia
	Órgano	Riñón
Primario sitio B	Histología	Linfoma no Hodgkin en muslo izquierdo
	Tipo de diagnóstico	Ecografía Biopsia
	Órgano	Partes blandas (muslo izquierdo)

CASO 2

Paciente femenina de 48 años de edad quien presenta cuadro de hemorragia uterina disfuncional, motivo por el cual se realizan estudios de extensión en vista de hallazgos

es llevada a mesa operatoria donde se realiza histerectomía más ooforosalingectomía bilateral + nefrectomía en vista de hallazgos intra-operatorios.

Primario sitio A	Histología	Carcinoma de células claras en riñón izquierdo	
	Tipo de diagnóstico	Biopsia TAC	cirugía: resección curativa 04/02/2014
Primario sitio B	Órgano	Riñón	
	Histología del sitio primario	Adenocarcinoma endometrioide uterino	cirugía: resección curativa
	Tipo de diagnóstico	Biopsia	
	Órgano	Útero	

CASO 3

Paciente femenina de 53 años de edad, quien presenta lesión en cara lateral de lengua, se realiza biopsia la cual reporta carcinoma escamoso

de lengua, se realiza hemiglossectomía más vaciamiento ganglionar, en vista de hallazgo de ganglio positivo para metástasis de carcinoma papilar de tiroides, se realiza tiroidectomía total.

Primario sitio A	Histología del sitio primario	Carcinoma escamoso bien diferenciado infiltrante queratinizante de lengua	
	Tipo de diagnóstico	Biopsia	cirugía: resección curativa
	Órgano	Lengua	
Primario sitio B	Histología del sitio primario	Carcinoma micropapilar de tiroides	
	Tipo de diagnóstico	Ecografía /TAC de cuello	
	Órgano	28/01/15 Tiroides	

CASO 4

Se trata de paciente femenina de 69 años quien presenta sangrado posmenopáusico durante 3 meses acude a especialista en abril donde se evidencia tumor de cuello uterino, se toma biopsia que arroja carcinoma epidermoide

poco diferenciado invasor de cuello uterino estadio IIIB, se realizan estudios de extensión donde a los hallazgos se evidencia tumor del estroma gastrointestinal (GIST), la cual se realiza resección quirúrgica.

Primario sitio A	Histología del sitio primario	Carcinoma epidermoide poco diferenciado invasor de cuello uterino estadio IIIB	
	Tipo de diagnóstico	TAC pélvico/ biopsia	cirugía: resección curativa 26/05/2011 Qt/ Rt
Primario sitio B	Órgano Histología del sitio primario	Cuello uterino Tu del estroma gastrointestinal (GIST) gástrico	
	Tipo de diagnóstico	Biopsia/ inmunohistoquímica	cirugía: resección amplia. Qt/ Rt.
	Órgano	Estómago	

CASO 5

Se trata de paciente femenina de 53 años en posoperatorio tardío (6 meses) de exéresis de tumor suprarrenal tipo feocromocitoma. Quien

presente nódulo sólido en lóbulo izquierdo de tiroides, se realiza PAAF que reporta lesión papilar en lóbulo izquierdo con alto índice de malignidad.

Primario sitio A	Histología del sitio primario	TU suprarrenal Feocromocitoma	
	Tipo de diagnóstico	Biopsia 11/12/2012	cirugía: resección curativa.
Primario sitio B	Órgano Histología del sitio primario	Glándula Suprarrenal Lesión papilar en lóbulo izquierdo tiroideo con alto indicio de malignidad.	cirugía: resección curativa 11/07/2013
	Tipo de diagnóstico	Ecografía/ PAAF	
	Órgano	Tiroides	

CASO 6

Se trata de paciente femenina de 63 años de edad quien presenta antecedentes de nefrectomía por tumor de células claras en riñón izquierdo, acude por presentar cuadro de obstrucción intestinal parcial, se realiza exploración

evidenciando pólipos ceco-ascendente más LOE estenosante en colon descendente en vista de hallazgos histológicos se realiza hemicolectomía izquierda más transverso-procto-anastomosis término terminal.

Primario sitio A	Histología del sitio primario Tipo de diagnóstico Órgano	Tumor renal de células claras TAC Riñón
Primario sitio B	Histología del sitio primario Tipo de diagnóstico Órgano	Adenocarcinoma de Colon moderadamente diferenciado Colonoscopia Colon

RESUMEN CASOS

Edad	Sexo	Intervalo	Primer y segundo tumor	Resolución	Sobrevida
61	F	10 meses	Carcinoma de células claras en riñón derecho y LOE de carácter eco-mixto en región de muslo izquierdo	quirúrgica	satisfactorio
48	F	Sincrónico	Carcinoma de células claras renal izquierdo y adenocarcinoma endometroide uterino	quirúrgica	10 meses
53	F	24 meses	Carcinoma escamoso bien diferenciado infiltrante queratinizante de lengua y tumor tiroideo bilateral	quirúrgica	satisfactorio
69	F	7 meses	Carcinoma epidermoide poco diferenciado de cuello uterino y tumor del estroma gastrointestinal (GIST)	quirúrgica+QT+ RT	8 meses
53	F	2 meses	Tumor suprarrenal feocromocitoma y nódulo sólido en lóbulo izquierdo de tiroides	quirúrgica	9 meses
63	F	3 años	Tumor renal de células claras y ADC de colon moderadamente diferenciado	quirúrgica	7 meses

DISCUSIÓN

El sufrir de cáncer es una experiencia devastadora, más si se plantea un STP, tener un primer tumor predispone a la formación de un segundo motivo por el cual debe plantearse los métodos preventivos quimioprevención, uso de drogas, agentes biológicos o nutrientes

para inhibir, retrasar o revertir los procesos relacionados con el de carcinogénesis ⁽⁴⁾.

Los pacientes fumadores representan un alto riesgo para STP, el uso de vitamina E y selenio, ha sido utilizado, la cantidad de selenio (surtido como 1-selenometionina) es de 200 µg diarios. Aunque los resultados iniciales del estudio *Nutritional Prevention of Cancer Trial* mostraron

una disminución en general en la incidencia de cáncer por el selenio, un informe posterior de 2003 indicó que hubo 17 % más casos nuevos de cáncer de piel que no fueron melanoma en el grupo de selenio al compararlo con el grupo del placebo. No es claro cómo se habrían aplicado estos resultados a hombres que no tenían ya cáncer de piel cuando se inscribieron en *SELECT*, o a hombres que no tienen un riesgo mayor de cáncer de piel ⁽²⁻⁴⁾.

En relación al uso de drogas la utilización de tamoxifeno en cáncer de mama se demostró que reduce la incidencia de un SCP contralateral en un 13 %, 26 % y un 47 % al ser usado por 1, 2 y 5 años, respectivamente. Anastrozole, un inhibidor de la aromatasa sería incluso más efectivo que tamoxifeno en este mismo aspecto ⁽³⁾.

En los pacientes portadores de cáncer de cabeza y cuello, que sufren de SCP hasta en una tasa de 7 % de los casos por año, de hecho, uno de los principales objetivos del seguimiento de estos pacientes es su diagnóstico y tratamiento precoz. En este grupo de pacientes, aparentemente factores relacionados con el tratamiento no influyen tanto en su aparición. Los factores directamente relacionados con su elevada frecuencia tienen que ver más con la exposición a factores de riesgo. La infección con los tipos de virus del papiloma humano (VPH), que causan cáncer, especialmente el VPH 16, es un factor de riesgo para algunos tipos de los cánceres de cabeza y cuello, en particular los cánceres de orofaringe que implican las amígdalas o la base de la lengua ⁽⁵⁻⁷⁾.

En el Servicio de Cirugía A “Dr. José Antonio Gubaira” se reporta que el 100 % de los casos son del sexo femenino; 50 % de los casos son tumores primarios que tienen evidencia histológica renal, en un 33,2 % reportan ser de la glándula tiroides, el lugar del STP más frecuente. La sobrevida en estos pacientes suele ser de 9 meses aproximadamente y el 16,6 % de los casos recibe tratamiento con quimioterapia y

radioterapia, 33,2 % de los casos son sincrónicos y 66,4 % de ellos son metacrónicos, motivo por el cual debe enfatizarse la prevención en pacientes con diagnóstico de cáncer, realizando énfasis en tratamiento y disminuir los factores de riesgos esperando así mejorar sobrevida de los pacientes ⁽⁷⁾.

REFERENCIAS

1. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: A survey of the literature and statistical study. *Am J Cancer*. 1932;16:1358-1414.
2. Surveillance, epidemiology, and end results program NCI. Disponible en: URL: <https://seer.cancer.gov/>
3. Ng AK, Travis LB. Second primary cancers: An overview. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008;22:271-289.
4. Lippman S, Klein E, Goodman P, Lucia MS, Thompson I, Ford L, et al. Effect of Selenium and Vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers. The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2009;301(1):39-51.
5. Duffield-Lillico AJ, Reid ME, Turnbull BW, Combs GF Jr, Slate EH, Fischbach LA, et al. Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomized clinical trial: A summary report of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11(7):630-639.
6. Sigaran MF, Jimenez R, Con- Wong R, Miranda JM, Aguilar MO. Early gastric cancer as a metachronic or synchronic tumor. Report of 6 cases. *Medicina (B Aires)*. 1995;55(2):133-139.
7. Burgos KN, Peña PR, Valenzuela MC, Bórquez PM. Segundos cánceres primarios, trabajo de investigación. *Cuad Cir*. 2009;23:24-27.

ANÁLISIS GEOMÉTRICO DE LESIONES PRENEOPLÁSICAS Y NEOPLÁSICAS DE CUELLO UTERINO EN CÉLULAS DE CITOLOGÍA VAGINAL

JAVIER RODRÍGUEZ VELÁSQUEZ, JOSÉ FERNANDO GIRALDO, FREDDY BARRIOS, SIGNED PRIETO, CATALINA CORREA, YOLANDA SORACIPA, JAIRO JATTIN, DANILO PINZÓN

GRUPO INSIGHT, UNIVERSIDAD DE MAIZALES. BOGOTÁ, COLOMBIA

RESUMEN

A través de la geometría fractal y euclidiana se han logrado cuantificar las anomalías preneoplásicas y neoplásicas de las células del cuello del útero observadas en extendidos citológicos, estableciendo diferencias objetivas y reproducibles de células normales, con lesión de bajo grado y con lesión de alto grado. **OBJETIVO:** Confirmar la capacidad diagnóstica del método físico-matemático de evaluación desarrollado para diferenciar células del cérvix, mediante un estudio ciego. **MÉTODO:** Se tomaron 60 muestras de citología cervical, enmascarando su diagnóstico convencional; se realizó un análisis fotográfico de los extendidos para delimitar las superficies y bordes del núcleo y del citoplasma. Se evaluaron las dimensiones fractales y los espacios de ocupación de cada objeto, y se determinó su diagnóstico matemático con base en los criterios previamente establecidos. Se realizó un estudio ciego para establecer la concordancia entre el diagnóstico convencional y el matemático, calculando valores de sensibilidad, especificidad y coeficiente Kappa. **RESULTADOS:** Se observó una diferencia entre las células normales de las L-SIL y H-SIL mediante los tamaños nucleares y citoplasmático del borde y superficie, así como la relación entre ambos. Los valores de especificidad y sensibilidad fueron del 100 % con un coeficiente Kappa de 1. **CONCLUSIONES:** El método matemático desarrollado permite diferenciar objetivamente la evolución de las lesiones cervicales estudiando el frotis vaginal, aclarando además el estado de normalidad o anomalía de las células ASCUS.

PALABRAS CLAVE: Fractal, cuello del útero, diagnóstico, frotis vaginal, citología.

SUMMARY

Through the Euclidean and the fractal geometry has been made to quantify the neoplastic and the preneoplastic abnormalities of the cervix cells observed in extended cytology, establishing objective and reproducible differences from the normal cells with lesion of low grade and the high grade lesion. **OBJECTIVE:** To confirm the diagnostic capability of the mathematical method of assessment developed to differentiate the cells of the cervix, using a blind study. **METHOD:** Took 60 samples of cervical cytology, masking its conventional diagnostics; they were a photographic analysis of the extended to demarcate the surfaces and edges of the nucleus and the cytoplasm. The Fractal dimensions and spaces of occupation of each object is evaluated, and determined the mathematical diagnosis based on the previously established criteria. A blind study was conducted to establish the concordance between the conventional diagnosis and the mathematician, calculating sensitivity, specificity and Kappa coefficient values. **RESULTS:** It was observed a difference between the normal cells of the L-SIL and H-SIL by nuclear and cytoplasmic edge and surface sizes, as well as the relationship between the two. The values of sensitivity and specificity were 100 % with a 1 Kappa coefficient. **CONCLUSIONS:** The mathematical method developed allows us to objectively distinguish the evolution of the cervical lesions studying the vaginal smear, clarifying likewise the status of the normality or abnormality of the ASCUS cells.

KEY WORDS: Fractal, neck of the uterus, diagnosis, vaginal smear, cytology.

Recibido: 10/12/2018 Revisado: 04/02/2019
Aceptado para publicación: 18/03/2019

Correspondencia: Dr. Javier Rodríguez V. Cra 79B No. 51-16 sur Int 5, Apt 102. Bogotá, Colombia. E-mail: grupoinight2025@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

Las estructuras que se encuentran en el cuerpo humano por lo general tienen una forma irregular⁽¹⁾, pero clásicamente han sido medidos desde la geometría euclidiana, que se ocupa de estudiar los objetos regulares. Sin embargo, se ha evidenciado que la aplicación de medidas euclidianas en el contexto de estructuras irregulares puede llevar a resultados paradójicos, como lo ha sido la medición de las costas de Gran Bretaña, por lo cual la geometría fractal, encargada de estudiar las figuras irregulares, ha surgido como medio de análisis⁽²⁾. Uno de los métodos para la caracterización de las estructuras anatómicas mediante la geometría fractal es el método de Box-Counting, que indica su grado de irregularidad a partir del establecimiento de su dimensión fractal⁽³⁾.

La incidencia de las enfermedades no transmisibles ha ido en aumento en el mundo, por el incremento del tiempo de vida, la exposición a factores de riesgo y otros, siendo el cáncer una de las enfermedades que ha aumentado⁽⁴⁾. Dentro de estas patologías, el cáncer cervical es la causa más común de muerte en países en desarrollo⁽⁵⁾, particularmente en África, Centro y Sur América⁽⁶⁾ convirtiéndose en un indicador de inequidad en salud pues el 86 % de las muertes por cáncer cervical se dan en estos países⁽⁷⁾. Para Colombia se determinó una incidencia del 2008 de 4 736 casos con una tasa de mortalidad de 10 por 100 000 habitantes⁽⁸⁾. Causalmente, se le ha relacionado con el virus del papiloma humano⁽⁹⁾, atribuyéndose generalmente a los serotipos 16, 18, 31, 33 y 45⁽¹⁰⁾. La supervivencia a 5 años en pacientes con cáncer estadio 0 es cercana al 93 %, mientras que para el estadio IVA-B es del 15 %-16 %⁽¹¹⁾, relacionándose algunos factores como un nivel educativo y socio-económico bajo y no el no haberse realizado una prueba de Papanicolaou⁽¹²⁾, de la cual se han establecido

sus valores de sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivo y negativo en 57 %, 75 %, 26 % y 92 % respectivamente⁽¹³⁾. Sin embargo, a pesar de que se considera uno de los métodos de tamizaje de cáncer cervical, suelen encontrarse serias discrepancias inter e intra-observador, lo que puede suponerse principalmente a las dificultades de establecer diferencias cualitativas^(14,15).

Por lo anterior, fue necesaria la introducción de un sistema que integre los conceptos con los cuales se evalúan los extendidos de la citología mundialmente para así reducir estos errores, dentro del cual el más usado es el sistema Bethesda⁽¹⁶⁾. Sin embargo, persisten las limitaciones a la hora de definir morfológicamente las lesiones celulares, ejemplificadas a través de las células escamosas atípicas de significado indeterminado, que continúan siendo un reto diagnóstico^(14,17).

Partiendo desde la geometría fractal y la metodología de *Box-Counting*, se han estudiado las citologías cervicales, particularmente a través de mediciones que se realizan sobre imágenes que contemplan el núcleo y el citoplasma celular⁽¹⁸⁾ así como sus límites. Con base a estos estudios, se ha llegado a establecer valores que determinan la normalidad así como las lesiones de bajo y alto grado, incluyendo a las atipias de células escamosas de significado indeterminados ASCUS⁽¹⁹⁾ y cómo estas se comportan en el tiempo, es decir, si estas viran hacia alguna de las lesiones de bajo o alto grado⁽²⁰⁾.

El propósito de esta investigación es aplicar la metodología⁽¹⁸⁾ basada en el análisis geométrico y matemático para distinguir las células cervicales normales de aquellas con algún grado lesión o si son de significado incierto, confirmando así su capacidad diagnóstica.

MÉTODO

Definiciones

Dimensión fractal de *Box-Counting*: elemento empleado para evaluar numéricamente la irregularidad de los objetos, en este caso, de los fractales caóticos, expresada por la ecuación 1:

$$D = \frac{\log N(2^{-(K+1)}) - \log N(2^{-K})}{\log 2^{K+1} - \log 2^K} = \log_2 \frac{N(2^{-(K+1)})}{N(2^{-K})} \text{ ecuación 1.}$$

Siendo D la dimensión fractal; N la cantidad de cuadros ocupados por el objeto y K la partición de la rejilla.

Superficie de los objetos: cantidad de píxeles que el núcleo y el citoplasma ocupan.

Borde del objeto: cantidad de píxeles que el borde del núcleo y el citoplasma ocupan con la reja de 2 píxeles.

Relación citoplasma-núcleo: relación entre las cifras obtenidas del borde del citoplasma y el núcleo.

Procedimiento

A partir de los registros de la base de datos del grupo Insight se seleccionaron 60 muestras tomadas en el año 2018 de mujeres entre los 20 a 55 de edad de citologías cervicales uterinas que van desde la normalidad a varias lesiones incluyendo el carcinoma acorde al criterio de un patólogo, correspondiendo 15 anormales, 15 L-SIL, 15 H-SIL y 15 ASCUS. Estos diagnósticos fueron encubiertos para poder establecer un estudio ciego.

Posteriormente, se observan los extendidos cervicales con un microscopio óptico tomando un registro fotográfico con una cámara digital que es transferido a un computador y es analizado mediante el procesador de imágenes, el cual se usa para delimitar los bordes citoplasmático y nuclear de todas las fotografías. Luego, se superpone una reja de 2 píxeles y otra de 4 píxeles para calcular la dimensión fractal del núcleo y del citoplasma

mediante un programa empleado previamente⁽¹⁸⁾ para después cuantificar el borde y la superficie de los objetos para así poder calcular la relación del citoplasma y el núcleo.

Con base a las cifras obtenidas de la superficie citoplasmática y nuclear siguiendo una metodología previa⁽²⁰⁾, se procede a construir criterios para clasificar a las células en normales y con lesión intraepitelial de bajo grado (L-SIL) o lesión intraepitelial de alto grado (H-SIL).

Para el análisis estadístico se procede a enmascarar los diagnósticos de las muestras estudiadas y se toma como *gold standard* su análisis histopatológico por un patólogo, para poder evaluar la concordancia diagnóstica de la prueba. Lo anterior, es evaluado a través de una tabla de contingencia para calcular el coeficiente Kappa, integrando tanto a la lesión intraepitelial de bajo grado como a la de alto grado dentro del mismo grupo patológico, definiendo los verdaderos positivos (VP) como las muestras consideradas patológicas acorde tanto al diagnóstico matemático como del obtenido por citología; los falsos positivos (FP) siendo las muestras consideradas como normales por citología pero patológicas matemáticamente; los verdaderos negativos (VN) siendo las muestras evaluadas como normales por la citología y por el método matemático y los falsos negativos (FN) siendo las muestras evaluadas como anormales por la citología pero normales por el método matemático.

RESULTADOS

Se obtuvieron cifras de la superficie nuclear de 17 a 40 para establecer la normalidad, para la L-SIL entre 70 a 153, para la H-SIL de 186 a 218 y para las *ASCUS* de 33 a 206. Con estas cifras se logra hacer una diferenciación entre H-SIL, L-SIL y las células normales (Cuadro 1).

Las cifras de la medición de la superficie citoplasmática fueron de 358 a 1 412 para la normalidad, para las L-SIL entre 443 a 1 008, para la H-SIL de 712 a 895 y para las *ASCUS* 617 a 986. La relación citoplasma y núcleo fue de 10,48 a 58,29 para establecer la normalidad,

para la L-SIL entre 3,07 a 12,31 para la H-SIL de 2,99 a 4,59 y de 2,99 a 29,789 para las *ASCUS*.

Análisis estadístico

Una vez definida la tabla de contingencia para VN, VP, FN y FP se procedió a desenmascarar los diagnósticos histopatológicos y se realizó una comparación con los diagnósticos matemáticos para establecer los valores de sensibilidad y especificidad, los cuales fueron del 100 %. Igualmente, se calculó el coeficiente Kappa que resultó de 1. Se excluyeron las muestras catalogadas como *ASCUS* del análisis estadístico al no tener un método diagnóstico específico.

Cuadro 1. Comparación de diagnósticos matemáticos y evaluación histológica de las células cervicales.

Número de células	Diagnóstico matemático	C	N	C/N	Evaluación histológica
1	N	991	17	58,294	N
2	N	1412	40	35,3	N
3	N	986	33	29,879	ASCUS
4	N	358	33	10,848	N
5	N	1085	25	43,4	N
6	LSIL	443	144	3,076	ASCUS
7	LSIL	642	92	6,978	LSIL
8	LSIL	862	70	12,314	ASCUS
9	LSIL	653	153	4,268	LSIL
10	LSIL	1008	124	8,129	N
11	HSIL	751	186	4,038	HSIL
12	HSIL	895	195	4,59	HSIL
13	HSIL	617	206	2,995	ASCUS
14	HSIL	712	199	3,577	HSIL
15	HSIL	849	218	3,894	HSIL

C: citoplasma; N: núcleo; C/N: relación citoplasma-núcleo.

DISCUSIÓN

Este es el primer trabajo en el que se realiza un análisis geométrico fractal y euclidiano aplicado

a la citometría cervical para establecer una concordancia entre el diagnóstico histopatológico y el matemático con respecto a la normalidad, las lesiones de bajo o alto grado y para evaluar

el comportamiento de las células *ASCUS*. Para esto, se emplearon mediciones de la superficie nuclear y citoplasmática así como su relación y los límites entre ambas imágenes para determinar de una manera cuantitativa estos diagnósticos. La cuantificación de las medidas de la superficie nuclear permitió la diferenciación de las células normales de aquellas con lesión de bajo grado y las *ASCUS*, las cuales matemáticamente presentan el comportamiento de las previas. Cuando se aplica la resta de los límites del citoplasma y del núcleo se puede diferenciar la lesión de alto grado y las células normales. Esto provee un marco de referencia numérico para poder establecer un diagnóstico, más allá de los parámetros cualitativos habitualmente usados.

Previamente se habían realizado investigaciones de morfometría cervical en los que se pudo concluir que la medición de la dimensión fractal⁽²¹⁾ mediante el método de *Box-Counting* no era suficiente para poder establecer diferencias cuantitativas precisas de la normalidad y la patología, por lo cual fue necesario integrar el análisis de las superficies y límites tanto citoplasmáticos como nucleares^(22,23). En este trabajo es posible confirmar la aplicación clínica de la metodología desarrollada⁽¹⁸⁾ para evaluar la dinámica celular normal a estados patológicos⁽²⁴⁾.

Típicamente, la diferenciación clínica de las células se hace a través de las características morfológicas bajo la microscopia obtenidas a través de los extendidos de la citología cervical, sin embargo, la distinta interpretación que acarrea estas visualizaciones genera errores de reproducibilidad y haciendo un poco más difícil evaluar la progresión de las lesiones por elementos como las *ASCUS*^(14,25,26). En esta metodología no se hace uso de criterios cualitativos para concluir diagnósticos, además de que es posible diferenciar las *ASCUS* como lesiones de bajo grado.

De manera general en la práctica médica, los análisis estadísticos y aquellos que involucran

grandes series de pacientes han sido usados para establecer patrones de causa-efecto, pero sus resultados no son extrapolables cuando se cambia alguno de los parámetros evaluados con la población. Esta metodología se fundamenta en el pensamiento de la física teórica y de la matemática, con la cual se generan inducciones de los fenómenos de la naturaleza descritos por teorías y así poder aplicar las metodologías y conclusiones a todos los casos particulares que se encuentren independientemente de las variables estadísticas o factores de riesgo.

Siguiendo esta línea de pensamiento se han generado otras metodologías que buscan establecer diferencias cuantitativas objetivas y reproducibles de condiciones clínicas e investigación básica, principalmente en el área de la inmunología prediciendo la unión de péptidos al HLA⁽²⁷⁾, predicción de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos⁽²⁸⁾, epidemias de malaria⁽²⁹⁾ y el estudio de las arterias coronarias⁽³⁰⁾.

Agradecimientos: Agradecemos a la Universidad de Manizales, por la financiación del presente proyecto. **Dedicación.** A nuestros hijos.

REFERENCIAS

1. Goldberger A, Rigney DR, West B. Caos y Fractales en la fisiología humana. *Investigación y Ciencia*. 1990;163:32-38.
2. Mandelbrot B. En: Mandelbrot B, editor. *Los objetos fractales*. España: Tusquets Editores SA; 2000.p.13-26.
3. Peitgen HO, Jurgens H, Saupe D. En: Peitgen HO, Jurgens H, Saupe D. *Chaos and Fractals; New frontiers of science*. New York: Springer Verlag; 1992.
4. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and mortality and epidemiology of breast cancer in the world. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(S3):43-46.
5. Denny L. Cervical cancer: Prevention and treatment.

- Discov Med. 2012;14:125-131.
6. Globocan. Cervical Cancer. Estimated incidence, Mortality and prevalence Worldwide in 2012. [Consultado 24/06/2018]. Disponible en: URL: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>
 7. Sreedevi A, Javed R, Dinesh A. Epidemiology of cervical cancer with special focus on India. *Int J Womens Health*. 2015;7:405-414.
 8. Muñoz N, Bravo LE. Epidemiología del cáncer cervical en Colombia. *Salud pública Mex*. 2014;4:56:431-439.
 9. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*. 2013;382:889-899.
 10. Aref M, Freeman T. Cervical cancer prevention and screening: The role of human papillomavirus testing. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2016;18:251-263.
 11. American Cancer Society. Survival rates for cervical cancer, by stage. 2017.[Consultado el 24/06/2018]. Disponible en: URL: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/detection-diagnosis-staging/survival.html>
 12. Behnamfar F, Azadehrah M. Factors associated with delayed diagnosis of cervical cancer in Iran-a survey in Isfahan City. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(2):635-639.
 13. Barut MU, Kale A, Kuyumcuoğlu U, Bozkurt M, Ağaçayak E, Özekinci S, et al. Analysis of sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of smear and colposcopy in diagnosis of premalignant and malignant cervical lesions. *Med Sci Monit*. 2015;21:3860-3867.
 14. Schmidt, JL, Henriksen JC, McKeon DM, Savik K, Gulbahce HE, Pambuccian SE. Visual estimates of nucleus-to-nucleus ratios: Can we trust our eyes to use the Bethesda ASCUS and LSIL size criteria? *Cancer*. 2008;114(5):287-293.
 15. Geisinger KR, Vrbic C, Grzybicki DM, Wagner P, Garvin AJ, Raab SS. Interobserver variability in human papillomavirus test results in cervico vaginal cytologic specimens interpreted as atypical squamous cells. *Am J Clin Pathol*. 2007;128(6):1010-1014.
 16. Nayar R, Wilbur D. The Bethesda System for reporting cervical cytology: A historical perspective. *Acta Cytol*. 2017;61:359-372.
 17. Quinn AM, Minhajuddin AT, Hynan LS, Reisch JS, Cibas ES. Agreement between cytotechnologists and cytopathologists as a new measure of cytopathologist performance in gynecologic cytology. *Cancer Cytopathol*. 2017;125(7):576-580.
 18. Prieto S, Rodríguez J, Correa C, Soracipa Y. Diagnosis of cervical cells based on fractal and Euclidian geometrical measurements: Intrinsic geometric cellular organization. *BMC Med Phy*. 2014;14:2 doi: 10.1186/1756-6649-14-2.
 19. Rodríguez J, Prieto S, Tabares L, Rubiano A, Prieto I, Domínguez D, et al. Evolución de células de cuello uterino desde normales hasta atipias escamosas de significado indeterminado (ASCUS) con geometría fractal. *Rev UDCA Act & Div Cient*. 2013;16(2):303-311.
 20. Rodríguez J, Prieto S, Melo M, Domínguez D, Cardona DM, Correa C, et al. Simulación de rutas de alteración de células de cuello uterino desde el estado normal hasta lesión intraepitelial de bajo grado. *Rev UDCA Act & Div Cient*. 2014;17(1):5-12.
 21. Rodríguez J, Prieto S, Ortiz I, Wiesner C, Díaz M, Correa C. Descripción matemática con dimensiones fractales de células normales y con anormalidades citológicas de cuello uterino. *Rev Cienc Salud Bogotá (Colombia)*. 2006;4(2):58-63.
 22. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Posso H, Bernal P, Puerta G, et al. Generalización fractal de células preneoplásicas y cancerígenas del epitelio escamoso cervical. Una nueva metodología de aplicación clínica. *Rev Med*. 2010;18(2):173-181.
 23. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Soracipa Y, Polo F, Pinilla L, et al. Metodología diagnóstica geométrica fractal y euclidiana de células de cuello uterino. *IATREIA*. 2014;27(1):5-13.
 24. Velásquez J, Prieto S, Catalina C, Domínguez D, Cardona DM, Melo M. Geometrical nuclear diagnosis and total paths of cervical cell evolution from normality to cancer. *J Cancer Res Ther*. 2015;11(1):98-104.
 25. Landy R, Castanon A, Hamilton W, Lim AW, Dudding N, Hollingworth A, et al. Evaluating cytology for the detection of invasive cervical cancer. *Cytopathology*. 2016;27(3):201-209.
 26. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2000;132:810-819.
 27. Rodríguez J. Teoría de unión al HLA clase II teorías de probabilidad combinatoria y entropía aplicadas a secuencias peptídicas. *Inmunología*. 2008;27(4):151-166.
 28. Rodríguez J. Dynamical Systems applied to dynamic variables of patients from the intensive care unit (ICU): Physical and mathematical mortality predictions on

-
- ICU. J Med Med Sci. 2015;6(8):209-220.
29. Rodríguez J. Método para la predicción de la dinámica temporal de la malaria en los municipios de Colombia. Rev Panam Salud Pública. 2010;27(3):211-218.
30. Rodríguez J, Prieto S, Correa C, Bernal P, Puerta G, Vitery S, et al. Theoretical generalization of normal and sick coronary arteries with fractal dimensions and the arterial intrinsic mathematical harmony. BMC Medical Physics. 2010;10:1-6.

PRINCIPALES EVENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES

1. XXX Congreso SLAOP 2019. Del 03 de abril al 06 de abril 2019. Guayaquil, Ecuador. Mayor información: dmcguayaquil@groupdmc.com
2. European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) 38th Annual Conference. Del 26 de abril al 30 de abril 2019. Milano, Lombardia. Mayor información: info@estro.org
3. ESMO Breast Cancer. Del 02 de mayo al 04 de mayo 2019. Berlin. Mayor información: <https://www.esmo.org/Conferences/ESMO-Breast-Cancer-2019>
4. 65° Congreso Venezolano de Puericultura y Pediatría Dr. César Isaacura Maiorana. Del 06 al 09 de mayo 2019. Caracas, Venezuela. Mayor información: www.svpediatrica.org
5. 55ª Reunión anual de la “American Society of Clinical Oncology” (55th ASCO Annual Meeting). Del 31 de mayo al 04 de junio 2019. Chicago. Mayor información: www.asco.org
6. 4to Congreso Internacional Clínica de Oncología Astorga, Cáncer de Ovario, “Estado del Arte”. Del 27 de junio al 29 de junio 2019. Panamá. Mayor información: ovariancancerpanama2019@kenes.com
7. 2º Congreso Latinoamericano en Oncología y Radioterapia InterOncology. Del 6 de septiembre al 07 de septiembre 2019. San José, Costa Rica. Mayor información: https://www.interoncology.com/agenda_congresos_InterOncology_2019
8. 2019 ASTRO Annual Meeting. Del 15 de septiembre 15 al 18 de septiembre 2019. McCormick Place Chicago. Mayor información: <https://www.astro.org/Meetings-and-Education/Live-Meetings/2019/2019-ASTRO-Annual-Meeting>