



Revista Venezolana de

# Oncología

Organo Divulgativo Oficial de la  
Sociedad Venezolana de Oncología

Depósito legal: pp 19892DF538

Depósito legal: ppi 201402DC4448

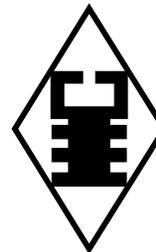
ISSN:0798-0582

ISSN: E 2343-6239

Vol. 34, No. 4

Octubre - Diciembre 2022

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



## SUMARIO

### EDITORIAL

Una Nueva imagen. Ingrid Nass de Ledo 173

### ARTÍCULOS ORIGINALES

Experiencia en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama durante COVID-19. Enero 2020 diciembre 2021.  
Álvaro L Gómez Rodríguez, Josepmilly Peña, Yazmín Velásquez, Leider Campos, Wladimir Villegas,  
Juan Rodríguez A. 174

Manejo de axila posneoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama y axila previamente positiva.  
Víctor Acosta Marin, Víctor Acosta Freites, Ana Ramírez C, Carmen Marin M, Alberto Contreras S,  
Jorge Pérez F, Itala Longobardi T, Acosta M Marthelena, Oscar Martínez, Virginia Maldonado, Ana Gordillo. 184

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Tratamiento quirúrgico del tumor primario en pacientes con cáncer de mama en estadio IV. Vanessa Pifano D,  
Álvaro Gómez R, Wladimir Villegas R. 193

### CASOS CLÍNICOS

Fisioterapia en el linfedema. Experiencia de 13 años, reporte de dos casos. Elizabeth Patricia Olmos Torres. 204

### COMUNICACIONES BREVES

Carcinomatosis leptomenígea como debut de carcinoma lobular de mama Luminal tipo A. Antoine Jeri-Yabar,  
Andrés Quevedo-Ramírez, Sebastián Prado-Núñez, Santiago Beltrán-Flores, Claudia Lozada Zingoni. 212

### DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA

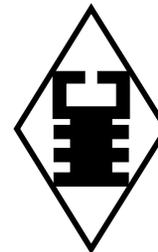
¿Es el Sars-CoV-2 oncolítico? Saúl A. Villasmil B., José Á. Uribe P, Leonardo M. Acosta P, Miriam Villasmil. 217

### NOTICIAS

Principales Eventos Nacionales e Internacionales 222

Instrucciones generales para los autores V

Índice del Volumen 34. Rogelio Pérez D'Gregorio 223



## SUMMARY

### EDITORIAL

A new image. Ingrid Nass de Ledo. 173

### ORIGINAL ARTICLES

Experience in the surgical treatment of breast cancer during COVID-19. January 2020 December 2021.  
Alvaro L Gomez Rodriguez, Josepmilly Pena, Yazmín Velasquez, Leider Campos, Wladimir Villegas,  
Juan Rodríguez A. 174

Postneoadjuvant axillar management in patients with breast cancer and previously positive axilla.  
Victor Acosta Marin, Victor Acosta Freites, Ana Ramirez C, Carmen Marin M, Alberto Contreras S,  
Jorge Perez F, Itala Longobardi T, Acosta M Marthelena, Oscar Martinez, Virginia Maldonado, Ana Gordillo. 184

### REVIEW ARTICLES

Surgical treatment of the primary tumor in patients with stage IV breast cancer. Vanessa Pifano D,  
Alvaro Gomez R, Wladimir Villegas R. 193

### CLINICAL CASES

Physiotherapy in lymphedema. 13 years' experience, reporting of two cases. Elizabeth Patricia Olmos Torres. 204

### BRIEF COMUNICATION

Leptomeningeal carcinomatosis as the debut of luminal breast lobular carcinoma type A. Antoine Jeri-Yabar,  
Andres Quevedo-Ramirez, Sebastian Prado-Nunez, Santiago Beltran-Flores, Claudia Lozada Zingoni. 212

### INTEREST IN ONCOLOGY

Is Sars-CoV-2 oncolytic? Saul A. Villasmil B., Jose A. Uribe P, Leonardo M. Acosta P, Miriam Villasmil. 217

### NEWS

Principal National e International Events 222

General instruction for authors. V

Index Volumen 34. Rogelio Perez D'Gregorio 223

# Revista Venezolana de Oncología



VOL. 34

OCTUBRE- DICIEMBRE 2022

Nº 4

## EDITORIA:

Dra. Ingrid Nass de Ledo.

## EDITORIAASISTENTE:

Dra. Josepmilly Peña Colmenares.

## 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](mailto:ateproca@gmail.com)  
<http://www.ateproca.com>

## DISTRIBUCIÓN:

Sociedad Venezolana de Oncología

## DEPÓSITO LEGAL:

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

## ISSN:

0798-0582  
E2343-6239

## ÍNDICES:

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



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

## SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA

### JUNTA DIRECTIVA. 2020 – 2022

#### PRESIDENTE:

Dra. Aisa Manzo Porras

#### VICEPRESIDENTE:

Dra. Doris Barboza Dávila

#### SECRETARIO:

Dr. Juan Carlos Rodríguez Agostini

#### DIRECTORA DE PUBLICACIONES:

Dra. Cristina García Sebastián

#### DIRECTOR DE FINANZAS:

Dr. Augusto Pereira González

#### DIRECTOR DE EDUCACIÓN:

Dr. José Rafael Prince Duno

#### DIRECTOR DE RELACIONES INSTITUCIONALES:

Dr. Alejandro Cordero González

## DIRECCIÓN:

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

## ESTRUCTURA DE LA REVISTA VENEZOLANA DE ONCOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

---

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

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

## INSTRUCCIONES GENERALES PARA LOS AUTORES

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

### NORMAS GENERALES DE PUBLICACIÓN

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

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

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

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

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

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

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

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

El ordenamiento general de los manuscritos debe ser el siguiente:

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

**Autores:** nombres y apellidos; el primer lugar corresponderá al redactor del trabajo; el orden de los demás autores corresponderá con su contribución. Deberá incluir la dirección completa del autor principal y su dirección electrónica, especialidad y el nombre de la institución donde se realizó el trabajo y los datos completos de los co-autores. Asimismo, deberá entre los autores tener un especialista en la rama de oncología a la que el manuscrito se refiera.

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

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

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

**Método:** Describir claramente como se seleccionaron

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

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

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

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

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

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

**Artículos en revistas:**

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

**Libros y monografías:**

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

**Capítulo de un libro:**

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

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

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

---

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

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

Envíe sus manuscritos a la siguiente dirección:

Revista Venezolana de Oncología

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

Av. José María Vargas, Santa Fe Norte,

Caracas 1080, Venezuela.

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

## UNA NUEVA IMAGEN

INGRID NASS DE LEDO

EDITORA

Los orígenes de Internet se remontan al año de 1960, evolucionando rápidamente hasta lo que conocemos hoy como *World Wide Web* (www), Internet entró como una herramienta de globalización, poniendo fin al aislamiento de culturas, la vasta información de todo tipo en la red ha producido un verdadero impacto en la educación a todos los niveles y especialidades, sobre todo en el área científica y médica.

Las páginas Web son hoy en día un medio de comunicación global a las necesidades requeridas por las personas que navegan por Internet, tener un sitio Web es la principal herramienta del siglo XXI para la comunicación, y muchas veces para la interacción personal, sobre todo a través de las redes sociales que han producido una modificación importante y rápida en el modo y forma de relacionarnos.

Como Sociedad nos orgullecemos de ser una de las primeras en tener una página Web, gracias a un visionario que fue el Dr. Dakfo Woo K<sup>(\*)</sup> su

fundador en el año de 1997. En ella encontrarán: la estructura completa de la Sociedad, planillas de inscripción, las noticias del mundo oncológico, los principales eventos científicos nacionales e internacionales, los requisitos y normas para los autores de los trabajos libres, el estado de tu membresía y nuestro órgano de divulgación científico oficial con acceso libre.

Mantener nuestra página actualizada e interactiva es una necesidad, es por ello que tenemos una nueva imagen y diseño con formato actualizado a los momentos que vivimos, no olvidamos el apoyo del Sr. Rovigo Manucci de Ambiente Dinámico quien nos ha acompañado desinteresadamente en todos estos años, y la reciente incorporación y paciencia de los Srs. Pablo Ortiz y Rubén Rojas de Kulturology.com siempre dispuestos a ayudarnos

Visitar la página de la Sociedad es una forma agradable y amena de enterarse de las noticias del mundo Oncológico Nacional y estar en contacto para apoyar a tu Sociedad.

## **EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE MAMA DURANTE COVID-19. ENERO 2020 DICIEMBRE 2021**

ÁLVARO L GÓMEZ RODRÍGUEZ, JOSEPMILLY PEÑA, YAZMÍN VELÁSQUEZ, LEIDER CAMPOS, WLADIMIR VILLEGAS, JUAN RODRÍGUEZ A.

SERVICIO DE PATOLOGÍA MAMARIA DEL SOH IVSS. HOSPITAL ONCOLÓGICO PADRE MACHADO. CARACAS, VENEZUELA.

### **RESUMEN**

Se presenta la experiencia en el Servicio de Patología Mamaria del Hospital Oncológico Padre Machado SOH IVSS, entre los años 2020 - 2021 durante la pandemia de COVID-19, su impacto en la disminución de las actividades de consultas externas y cirugías electivas, y las medidas que se tomaron para seguir atendiendo los pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, mama, pandemia, COVID-19, cirugía.

### **SUMMARY**

The experience in the Breast Pathology Service of the Padre Machado SOH IVSS Oncological Hospital, during the years 2020 - 2021 of the COVID-19 pandemic, and the impact on the decrease in the activities of outpatient consultations and the elective surgeries, and the measures that we were taken to continue attending the patients diagnosed with the breast cancer are presented.

**KEY WORDS:** Cancer, breast, pandemic, COVID-19, surgery.

---

Recibido: 19/04/2022 Revisado: 28/05/2022

Aceptado para publicación: 15/06/2022

Correspondencia: Dr. Álvaro Gómez Rodríguez.  
Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS. El  
Cementerio, calle Alejandro Calvo L. Caracas.  
Tel: +584143207364.

E-mail: gomezalvaro579@gmail.com

---

---

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

---

## INTRODUCCIÓN

**A** finales de 2019 se diagnosticaron los primeros casos de enfermedad respiratoria causada por un coronavirus emergente, al que se denominó SARS-COV2 y a la enfermedad que causaba, COVID-19 <sup>(1,2)</sup>.

La Organización Mundial de la Salud declaró como pandemia la COVID -19 el 11 de marzo de 2020. Los datos iniciales de lo que ocurría en China mostraban que cerca del 10 % de los pacientes con la enfermedad requerían cuidados en unidades intensivas y que los hospitales tenían que realizar un gran esfuerzo organizativo para atender a todos los pacientes hospitalizados <sup>(3)</sup>.

En Venezuela, fue decretado un confinamiento por esta pandemia, conocida como COVID-19, a partir del 14 de marzo de 2020, lo cual impactó de manera importante los servicios y unidades oncológicas del país, en especial a las que funcionan en el sector público, esto sumado a los problemas existentes de falta de recursos, tanto en el diagnóstico, como en el tratamiento del paciente oncológico, profundizó la crisis, sobre todo en nuestro caso, en el área de la atención en consulta de los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, así como en la resolución quirúrgica de la enfermedad.

Por otra parte, el paciente oncológico dentro del contexto de la pandemia es considerado factor de riesgo, para desarrollar complicaciones severas cuando es contagiado con el SARS-COV2, debido a su condición de paciente inmunosuprimido por el cáncer, sumado a que la mayoría de los pacientes en nuestras consultas hospitalarias públicas, están bajo tratamientos neoadyuvantes sistémicos, por tener un diagnóstico avanzado de la enfermedad, lo cual implica un mayor riesgo de inmunosupresión, y al ser infectado por el SARS-COV2, hay más riesgo de complicaciones y de fallecer por COVID-19 <sup>(4)</sup>.

En ensayos publicados en China, el 2 % de los pacientes con la COVID-19 eran pacientes con cáncer de diferentes localizaciones, con la particularidad que tuvieron eventos graves, más complicaciones y progresiones de sus patologías de base y en Italia el porcentaje de mortalidad en el paciente oncológico y COVID -19 alcanzó el 20 % <sup>(5,6)</sup>.

En el caso del cáncer de mama, representa la primera enfermedad oncológica de la mujer a nivel mundial, la pandemia ha significado un retraso en la pesquisa, cribado de por lo menos 6 meses, lo que se traduce en un incremento de las muertes en 2 a 3 por cada 100 000 habitantes, retrasos e interrupciones en más del 40 % de los tratamientos oncológicos, reducción de las cirugías electivas en un 30 %, estimándose que la supervivencia disminuirá en un 5 % a 10 % de los pacientes con cáncer <sup>(7,8)</sup>.

En Venezuela con una incidencia de casos y mortalidad elevada por ausencia de programas de prevención del cáncer de mama, la dificultad en el acceso a la mamografía y con un sistema público carente de recursos para diagnosticar y tratar a nuestros pacientes con cáncer de mama, la pandemia por la COVID-19 ha venido a profundizar esta situación.

Como especialistas en cáncer de mama, hemos tenido que adaptarnos a esta nueva situación, reorganizando y ajustando los cuidados de los pacientes a nivel de las consultas externas, en el área de hospitalización y en el tema que nos ocupa establecer protocolos de actuación en lo que representa el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama.

## OBJETIVO

Reportar nuestra experiencia en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama durante el período comprendido enero 2020 y diciembre 2021.

## PROTOCOLO

En esta situación queremos presentarles nuestra experiencia en el manejo quirúrgico,

las consultas y las decisiones terapéuticas del paciente con cáncer de mama, en el Servicio de Patología Mamaria de los Servicios Oncológicos del Seguro Social Hospital Oncológico Padre Machado <sup>(9-14)</sup>.

En base a las recomendaciones de las diferentes sociedades científicas, incluyendo las de las Sociedades Venezolanas de Oncología y Mastología, se diseñaron estrategias con la finalidad de:

1. Disminuir la exposición del paciente al contagio
2. Protección del personal de salud
3. Búsqueda de los recursos en insumos de bioseguridad.

En el Servicio de Patología Mamaria se establecieron prioridades en las áreas de consultas, de hospitalización y de cirugía.

Los procedimientos de tipo percutáneo, punciones aguja fina, biopsias con aguja de corte para estudios citológicos e histológicos respectivamente guiados por ecografía se difirieron hasta no tener las condiciones de bioseguridad tanto para el paciente como para el personal, necesarias para evitar contagios y transmisión de la enfermedad.

Las consultas externas se suspendieron el 17 de marzo, en ese momento estaban en lista de espera 38 pacientes con cáncer de mama, para ser sometidos a cirugías, 19 casos operables fenotipo luminales, 13 pacientes que habían culminado su tratamiento neoadyuvante y 6 pacientes operables, pero sin conocerse su fenotipo molecular.

En reunión del Servicio de Patología Mamaria, vía plataforma telemática (*Zoom -Google Meet*) se establecieron las prioridades quirúrgicas basadas en las recomendaciones publicadas a nivel nacional e internacional.

A los 19 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama operables tipo fenotipo luminales fueron referidos a oncología médica y a través

de *WhatsApp*, mensaje de texto y en las guardias de los residentes de posgrado se les indicó hormonoterapia neoadyuvante, ya que no contamos en nuestro hospital con la posibilidad de telemedicina.

Con respecto a las consultas externas se reiniciaron el 13 de mayo 2020, después de establecer con la dirección del SOH IVSS las prioridades de bioseguridades, las cuales se cumplieron de manera irregular, lográndose la apertura por el interés del paciente y del personal de salud de la institución.

En estas consultas externas basándonos en las recomendaciones de diferentes organismos y sociedades se establecieron las siguientes prioridades:

- Evaluar pacientes pre-quirúrgicas que habían finalizado el tratamiento neoadyuvante.
- Pacientes con progresión de sus enfermedades tipo o recaídas.
- Pacientes referidas por oncología médica para reevaluación.
- Pacientes de reciente diagnóstico que ameritan tratamiento neoadyuvante.
- Pacientes con complicaciones inherentes a cirugías previas.
- Se difirieron las consultas de control y seguimiento.

Las intervenciones quirúrgicas electivas en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama se comienzan a realizar a partir del 19 de mayo, estableciéndose un protocolo de bioseguridad en hospitalización y área quirúrgica, con la particularidad de que se realizaron a pesar de su baja sensibilidad, pruebas rápidas de anticuerpos 24 h antes de la cirugía e interrogatorio (encuesta relacionada con signos/síntomas de COVID-19).

Aquellos pacientes que presentaron pruebas rápidas de anticuerpos para COVID-19, fueron referidos a epidemiología del IVSS, y reprogramadas sus cirugías una vez cumplieran

mínimo 14 días de confinamiento a partir del momento del diagnóstico, más una PCR negativa y que no hubieran presentado complicaciones inherentes a la COVID-19.

Establecidas las prioridades se decidió intervenir de forma electiva aquellas pacientes que habían culminado el tratamiento neoadyuvante, con progresión locorregional de la enfermedad, recaídas de su primario conocido, y en conjunto con el servicio de cirugía plástica y reconstructiva, los casos de dificultad del cierre primario, difiriéndose los casos de reconstrucciones posmastectomías inmediatas <sup>(15)</sup>.

Las actividades tanto en consulta externa como en quirófano, a partir de finales de julio 2020, aumentan progresivamente, una vez se mejoran las condiciones de bioseguridad y conocemos más sobre la enfermedad COVID-19, sus formas de presentación, factores de riesgo y probables complicaciones de los pacientes tratados con cáncer de mama, intervenidos quirúrgicamente o no.

Durante esta pandemia para el Servicio de Patología Mamaria del SOHIVSS, el desarrollar una estrategia eficiente para evitar contagios y ofrecer tratamientos apropiados y cónsonos con la enfermedad ha sido difícil, la pandemia ha venido a agravar las carencias en la pesquisa, diagnóstico y tratamientos de los pacientes oncológicos.

## MÉTODO

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo de mujeres con el diagnóstico de cáncer de mama, tratadas quirúrgicamente en el Servicio de Patología Mamaria del Hospital Oncológico Padre Machado SOH IVSS, en el período comprendido desde el 01 enero de 2020 al 31 de diciembre de 2021, años considerados de pandemia por la COVID-19, por el conocido agente infeccioso SARS-COV2, fue evaluado

el número de consultas realizadas y las técnicas quirúrgicas cumplidas en el tratamiento del cáncer de mama de dichas pacientes así como las complicaciones que se presentaron, sin tomar en consideración aspectos relacionados con el tratamiento oncológico sistémico o de radioterapia, se analizan el número de pacientes atendidas en consulta externa y las que fueron intervenidas quirúrgicamente, describiéndose las técnicas realizadas.

## RESULTADOS

Durante el período de enero 2020 a diciembre de 2021, se realizaron 2 925 consultas externas que corresponden a consultas de primera vez, preoperatorias, culminación de tratamiento neoadyuvante, progresión de la enfermedad bajo tratamiento, y en menor número seguimiento o control de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama. Observándose que los menores porcentajes de consultas realizadas, corresponden al período que va de abril a junio 2020 (6,8 % de los casos) (Figura 1), que corresponde con el inicio del confinamiento en Venezuela, así como el período de octubre a diciembre de 2020 (6,2 % de los casos) vistos en la consulta externa, momento de mayor número de contagios por el SARS-COV2 en nuestro país (Figura 2).

Se realizaron diferentes tipos de cirugía por cáncer de mama, 73 procedimientos quirúrgicos en 2020 y 131 en el 2021, para un total de 204 intervenciones quirúrgicas realizadas (Figura 3), entre las que identificamos, cirugías conservadoras, mastectomías radicales, reconstrucciones, y linfadenectomías selectivas del ganglio centinela, siendo la mastectomía radical modificada el tipo de cirugía más frecuente tanto en 2020 como durante el 2021, 38 (48,10 %) y 57 cirugías (43,5 %) respectivamente de la totalidad de procedimientos quirúrgicos realizados (Figura 4).

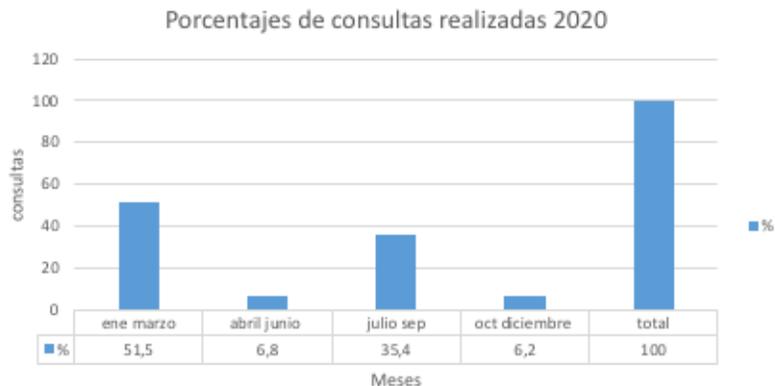


Figura 1. Porcentajes de las consultas externas realizadas en el 2020.



Figura 2. Gráfico de barras comparativas de pacientes atendidas Comparativa de los años 2020 y 2021.

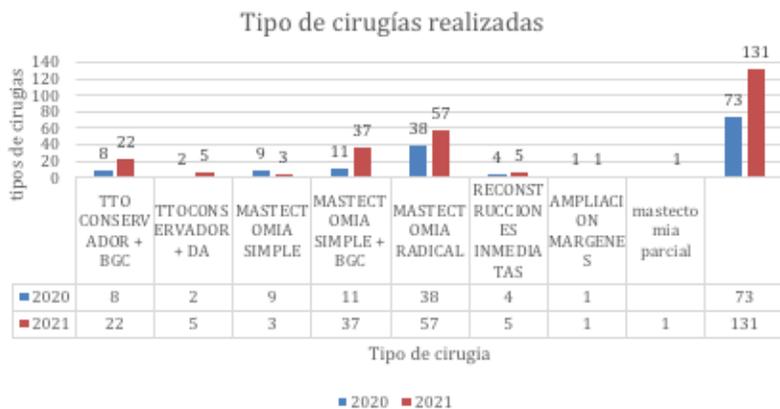
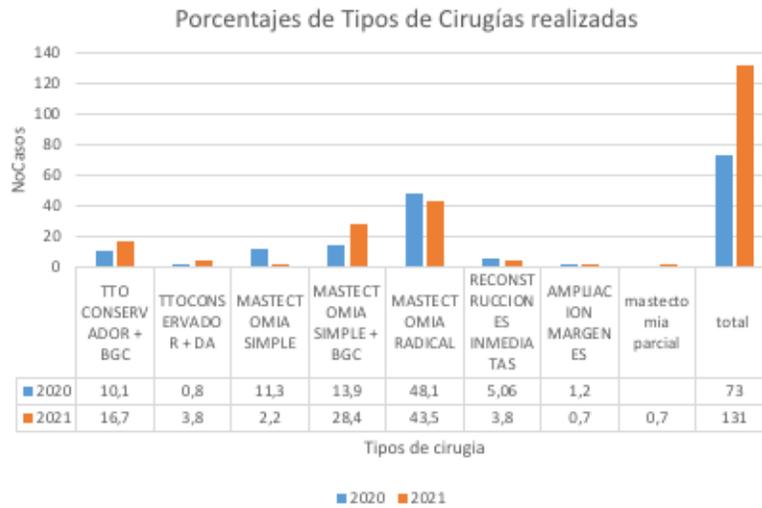


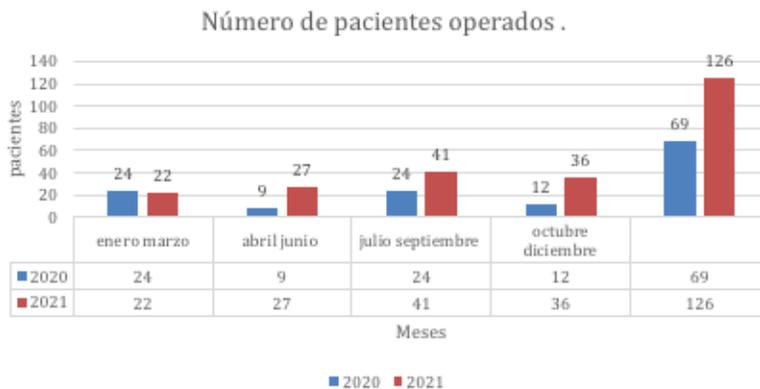
Figura 3. Gráfico de barras comparativas con tipos de cirugía. Comparativa de los años 2020 y 2021.



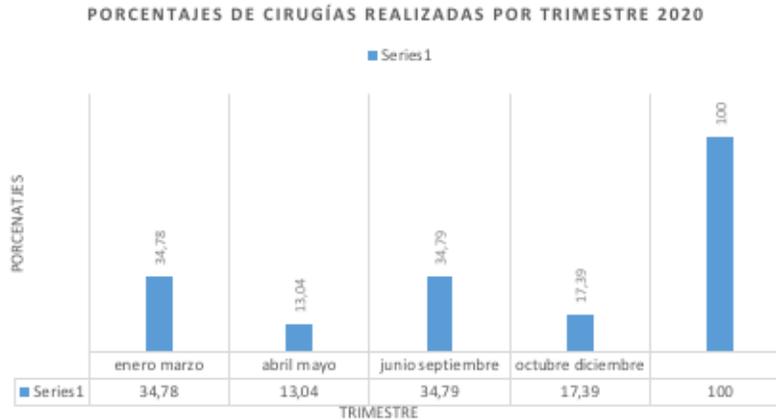
**Figura 4.** Gráfico de barras comparativas con tipos de cirugía expresadas en porcentajes. Comparativa de los años 2020 y 2021.

Durante el 2020 se operaron 69 pacientes, realizándose en 4 de las pacientes mastectomías con reconstrucción inmediata para cierre de defecto, lo que representa 73 procedimientos o tipos de cirugía, observándose que, en la primera ola y segunda ola de la pandemia, en los períodos

comprendidos, entre abril a junio y de octubre a diciembre 2020, se realizaron, el menor número de cirugías, 9 y 12 intervenciones quirúrgicas respectivamente (Figura 5), lo que representa el 13 % y 17 % proporcionalmente de las pacientes operadas durante el año 2020 (Figura 6).



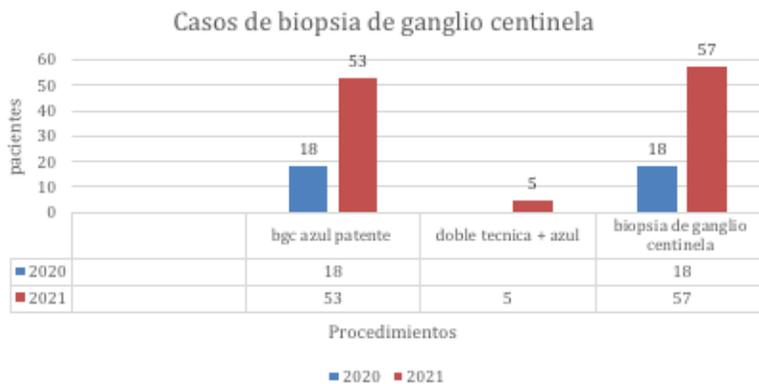
**Figura 5.** Gráfico de barras comparativa con número de pacientes operados por trimestre. Comparativa de los años 2020 y 2021.



**Figura 6.** Gráfico de porcentajes de cirugías realizadas por trimestre año 2020.

Con respecto a la técnica de la biopsia de ganglio centinela o linfadenectomías selectivas del ganglio axilar en cáncer de mama durante el año 2020, realizamos 18 procedimientos de este tipo solo con la técnica del azul patente, y

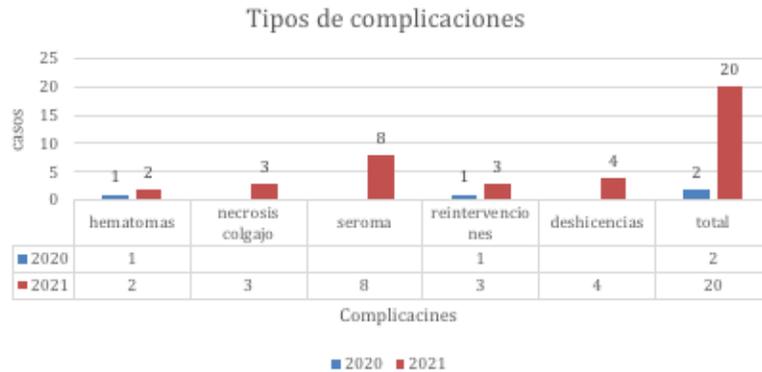
durante el 2021 se realizaron 57 procedimientos de biopsia de ganglio centinela, de los cuales 5 fueron con doble técnica (azul patente + <sup>99m</sup>Tc) y el resto solo con la técnica de azul patente (Figura 7).



**Figura 7.** Gráfico de barras comparativa con número de biopsias de ganglio centinela (azul patente solo / doble técnica con <sup>99m</sup>Tc). Comparativa de los años 2020 y 2021.

Al revisar los tipos de complicaciones, el mayor número de casos, se presentaron durante el año 2021, representando los

seromas la complicación más frecuente después de la intervención quirúrgica realizada (Figura 8).



**Figura 8.** Gráfico de barras comparativa con el número y tipos de complicaciones observadas. Comparativa de los años 2020 y 2021.

## DISCUSIÓN

En este trabajo hemos querido analizar y presentar nuestra experiencia en las consultas externas y en el tratamiento quirúrgico de los pacientes con cáncer de mama en los años comprendidos 2020 y 2021, sobre todo en el primer año de pandemia por COVID-19, donde disminuyeron las consultas externas y las cirugías, agravándose la situación de retrasos de intervenciones quirúrgicas, por la ya situación crónica de falta de insumos y recursos, y así poder mostrar cómo nos adaptamos a la situación de pandemia, mediante la elaboración de protocolos, diferentes a los recomendados en otros países, pero que nos permitieron darle respuesta y solución a nuestras pacientes <sup>(9-16)</sup>.

El mayor impacto en nuestro centro por la infección COVID-19 tuvo lugar en abril a mayo de 2020 y luego en octubre del mismo año, ya para el año 2021, aunque la incidencia en el país iba en aumento, la experiencia adquirida, sumado al esfuerzo del personal de salud y la aparición de la inmunización, llámense vacunas, nos permitió ampliar el número de pacientes atendidos tanto en consulta externa, como también las cirugías en nuestro centro.

En nuestro servicio durante estos dos años se priorizaron en la consulta externa a los pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama, aquellos que ameritaban comenzar tratamiento neoadyuvante, pacientes con sospecha de recaídas o progresión de la enfermedad, así como consultas preoperatorias para resolución quirúrgica de la enfermedad. Se difirieron los pacientes crónicos en seguimiento o en control, así quienes tenían diagnósticos de patología benigna o lesiones pre-malignas, pacientes que comenzaron a controlarse regularmente a partir de enero de 2022 <sup>(17)</sup>.

El analizar como en otros centros, cual ha sido el impacto que ha tenido la pandemia, como lo es, el aumento del diagnóstico de estadios avanzados de la enfermedad, el incremento en el tamaño del tumor, más axilas positivas y más tratamiento adyuvante, no fue motivo de análisis en nuestro estudio, lo cual es difícil de evaluar, ya que en nuestro servicio la mayoría de los casos de cáncer de mama, nos consultan en estadios avanzados, pero no hay duda de que el retardo en la resolución quirúrgica, si representará en el fututo un impacto negativo en la supervivencia de las pacientes <sup>(18)</sup>.

Al decidir que pacientes debía priorizarse para realizar la intervención quirúrgica o cirugía, seguimos las recomendaciones de diferentes sociedades nacionales e internacionales, por lo cual aquellas pacientes que culminaban su tratamiento neoadyuvante, presentaban progresión de la enfermedad bajo tratamiento así como recaídas o segundos primarios, pacientes con tumores no susceptibles de tratamiento sistémico, o complicaciones de cirugías previas, fueron intervenidas de manera prioritaria, difiriéndose las cirugías reconstructivas y de simetrización, solo participando el servicio de cirugía plástica y reconstructiva en los casos avanzados para el cierre primario del defecto quirúrgico <sup>(19)</sup>.

Revisando la literatura observamos que la actividad quirúrgica fue variable dependiendo de la situación de incidencia de la infección en el país y centro hospitalario revisados, sobre todo en relación con la necesidad de camas de hospitalización y de unidades de cuidados intensivos, para tratar a los pacientes contagiados, revisamos como en China e Italia la situación de los pacientes oncológicos infectados obligó al descenso importante de la actividad quirúrgica, así como el aumento en el número de pacientes fallecidos (4 veces más paciente con cáncer + COVID-19).

A diferencia de otros centros, como en A Coruña, donde, aunque hubo disminución de los casos quirúrgicos, no tuvo el mismo impacto en mortalidad y complicaciones, como ya lo señalamos en China e Italia <sup>(20-24)</sup>.

Es de hacer notar que en nuestro análisis los pacientes intervenidos quirúrgicamente, no presentaban para el momento de la cirugía, infección por SARS-COV2, aquellos pacientes que tenían síntomas o pruebas rápidas de test de anticuerpos positivas, fueron derivados a la unidad de epidemiología del IVSS para su evaluación y tratamiento, las complicaciones que se presentaron en nuestra casuística fueron inherentes al procedimiento o tipo de cirugía

y no por una posible infección causada por el coronavirus <sup>(25)</sup>.

Concluimos que en estos dos años de pandemia 2020-2021, en un país con una elevada incidencia y mortalidad por cáncer de mama, motivado a la ausencia de programas de pesquisa de la enfermedad, y a la carencia de recursos para el diagnóstico y el tratamiento de esta afección oncológica, la pandemia COVID-19 vino a agravar esta situación.

En este escenario, logramos proporcionar solución quirúrgica, a un número importante de pacientes en nuestro servicio.

## REFERENCIAS

1. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg.* 2020;76:71-76.
2. WHO coronavirus disease (COVID-19) (dashboard) Disponible en: URL: <https://covid19.who.int/> (Consultado 16 de septiembre 2020).
3. Rocco N, Montagna G, Di Micco R, Benson J, Criscitiello C, Chen L, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on surgical management of breast cancer: Global trends and future perspectives. *Oncologist.* 2021;26:e66-e77.
4. Han E, M Jin Tan M, Turk E, Sridhar D, Leung G, Kenji Shibuya K, et al. Lessons learnt from easing COVID-19 restrictions: An analysis of countries and regions in Asia Pacific and Europe. *Lancet.* 2020;396(10261):1525-1534.
5. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-Cov2 infection: A nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):335-337.
6. Zhou J, Liu Y, Xu M, Mei L, Ruan S, Zhang N, et al. Management of breast cancer of China during the coronavirus disease 2019 pandemic: The experience from the epicenter of China. *Clin Breast Cancer.* 2022;22(1):e1-e7.
7. De Santis J, Ma J, Gaudet M, Newman L, Miller K, Goding A, et al. Breast cancer statistic 2019. *Ca Cancer J Clin.* 2019;69(6):438-451.

8. Vianni G, Santori F, Pellicciaro M, Materazzo M, Caspi J, Granai A, et al. Extremely advanced breast cancer presentation: Possible effect of coronavirus pandemic anxiety. *In Vivo*. 2021;35:2331-2335.
9. Saad Abdalla Al-zawil, Asaad A, Fisher R, Clayton G, Syed A, Barron M, et al. The Challenge of COVID-19: The biological characteristics and outcomes in a series of 130 breast cancer patients operated on during the pandemic. Disponible en: URL: <https://associationfbreastsurgery.org.uk/news/2020/abs-statement.re.covid.19/> Consultado 10 de abril de 2020.
10. Leite F, Curi C, Sanches S, Curado M, Fernandes G, Moraes S, et al. How to maintain elective treatment of breast cancer during the COVID-19 pandemic-A cancer center experience. *J Surg Oncol*. 2021;123(1):9-11.
11. Dietz J, Moran M, Isakoff S, Kurtzman S, Willey C, Burstein H, et al. Recommendations for prioritization, treatment, and triage of breast cancer patients during the COVID-19 pandemic. The COVID-19 pandemic breast cancer consortium. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;181(3):487-497.
12. ESMO Clinical Practice Guidelines: Breast Cancer Disponible en: URL: <https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer>. Consultado 30 de junio de 2020.
13. American College of Surgeons COVID-19 Guidelines for Triage of Breast Cancer Patients. Disponible en: URL: <https://ascopost.com/news/march-2020/american-college-of-surgeons-issues-covid-19-guidelines-for-triage-of-patients-undergoing-cancer-surgery/> Consultado el 30 de junio 2020.
14. Valencia GA, Neciosup S, Gómez H, Benites M, Falcón S, Moron D, et al. Adaptation of international coronavirus disease 2019 and breast cancer guidelines to local context. *World J Clin Oncol*. 2021;12(1):31-42.
15. Mathelin C, Ame S, Anyanwu S, Avisar E, Boubnider W, Breitling K, et al. Breast cancer management during the COVID-19 pandemic: The Senologic International Society Survey. *Eur J Breast Health*. 2021;17:188-196.
16. Brenes J, López Picado A, Olivares Crespo M, García Sáenz J, De La Plata Merlo R, Herrera De La Muela M. Breast cancer Management during Covid-19 pandemic in Madrid: Surgical strategy. *Clinical Breast Cancer*. 2020;21(1):e128-e135.
17. Curigliano G, Cardoso M, Poortmans P, Gentilini O, Pravettoni G, Mazzocco K, et al. Recommendations for triage, priorización and treatment of breast cancer patients during the Covid-19 pandemic. *Breast*. 2020;52:8-16.
18. Vanni G, Pellicciaro M, Materazzo M, Pedini D, Portarena I, Buonomo C, et al. Advances stages and increased need adyuvant treatments in breast cancer patients: The effect of the one year Covid-19 pandemic. *Anticancer Res*. 2021;41(5):2689-2696.
19. Vanni G, Pellicciaro M, Materazzo M, Dauri M, D'angelillo R, Buonomo C, et al. Awake breast cancer surgery: Strategy in the beginning of Covid-19 emergency. *Breast Cancer*. 2021;28:137-144.
20. Corsi F, Caruso A, Albasini S, Bossi D, Polizzi A, Piccotti F, et al. Management of breast cancer in an EUSOMA – accredited Breast Unit in Lombardy, Italy during the COVID-19 pandemic. *Breast J*. 2020;26(8):1609-1610.
21. Schlosser M, Signorelli H, Gregg W, Korwek K, Sands K. Covid -19 testing process and patient protections form resumption of elective surgery. *Am J Surg*. 2021;221:49-52.
22. Casella D, Fusario D, Casseti D, Miccoli S, Pesce A, Bernini A, et al. The patient's pathway for breast cancer in the COVID-19 era: An Italian single-center experience. *Breast J*. 2020;26(8):1589-1592.
23. Acea-Nebril B, García-Novoa A, García-Jiménez L, Escribano-Posada C, Díaz-Carballada C, Bouzón-Alejandro A, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on a breast cancer surgery program. Observational case-control study in a COVID-free hospital. *Breast J*. 2020;26:2428-2430.
24. Murriss F, Huchon C, Zilberman S, Dabi Y, Phalippou J, Canlorbe G, et al. Impact of the first lockdown coronavirus on breast cancer management in France. A multicentry survey. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(9):102166.
25. Romics L, Doughty J, Stallard S, Mansell J, Blackhall V, Lannigan A, et al. A prospectiv cohort stdy of the safety of breast cancer surgery during Covid-19 pandemic in the west of Scotland. *Breast*. 2021;55:1-6.

## MANEJO DE AXILA POSNEOADYUVANCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA Y AXILA PREVIAMENTE POSITIVA

VÍCTOR ACOSTA MARIN, VÍCTOR ACOSTA FREITES, ANA RAMÍREZ C, CARMEN MARÍN M, ALBERTO CONTRERAS S, JORGE PÉREZ F, ITALA LONGOBARDI T, MARTHELENA ACOSTA M, OSCAR MARTÍNEZ, VIRGINIA MALDONADO, ANA GORDILLO

CENTRO CLÍNICO DE ESTEREOTAXIA - CECLINES, CARACAS, VENEZUELA.

### RESUMEN

**OBJETIVO:** Evaluar utilidad de la biopsia de ganglio centinela en relación con recaídas, y supervivencia en pacientes con cáncer de mama y axila positiva que recibieron neoadyuvancia. **MÉTODO:** 128 pacientes (mediana, 49 años) con cáncer de mama y metástasis axilar, identificadas mediante citología axilar (68 %) o con biopsia del ganglio centinela (32 %). Todas recibieron neoadyuvancia y se les practicó biopsia del ganglio centinela posneoadyuvancia. En el caso de ganglio centinela negativo, se omitió la disección axilar. Pacientes con ganglio centinela positivo o presentaron falla, fueron a disección axilar. **RESULTADOS:** La identificación del ganglio centinela pos neoadyuvancia fue 88,3 %. 64 (57,8 %) pacientes no registraron afectación ganglionar, 39 (30,5 %) reportaron ganglio centinela metastásico, 15 (11,7 %) presentaron falla en la identificación. El número promedio de ganglio centinela fue de 2,1 ganglios. Se realizó disección axilar en 54 (39,8 %) pacientes con centinela positivo y en caso de falla. Tasa de negativización de enfermedad axilar de 65,6 %. 1 recaída en axila (0,8 %). 18 (14,1 %) fallecimientos. A 9 años de seguimiento, las pacientes con ganglio centinela negativos posneoadyuvancia presentaron una supervivencia global y libre de enfermedad superior a aquellas con ganglio centinela positivos posneoadyuvancia. **CONCLUSIÓN:** Nuestros hallazgos apoyan el uso de la biopsia del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama y axila positiva, tratadas con neoadyuvancia muestran una respuesta clínica e imagenológica completa en axila, evitando así la realización de disecciones axilares innecesarias.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de mama, biopsia, ganglio centinela, terapia neoadyuvante.

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** To evaluate the usefulness of the sentinel lymph node biopsy in relation to relapses and survival in patients with breast cancer and positive axilla after neoadjuvant therapy. **METHOD:** 128 patients (median, 49 years) with breast cancer and axillary metastases, identified by axillary cytology (68 %) or sentinel lymph node biopsy (32 %), who underwent sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant therapy. In the case of negative sentinel lymph node, axillary dissection was omitted. Patients with positive sentinel lymph node or presented failure identifying the node underwent axillary dissection. **RESULTS:** The identification rate of sentinel lymph node in the post-neoadjuvant setting was 88.3 %. 64 (57.8 %) patients did not register lymph node involvement, 39 (30.5 %) reported metastatic sentinel lymph node, and 15 (11.7 %) presented failure. The mean of sentinel lymph nodes was 2.1. Axillary dissection was performed in 54 (39.8 %) patients with positive sentinel lymph node and in case of failure. Negativization rate of axillary disease was 65.6 % 01 axillary relapse (0.8 %). 18 (14.1 %) deaths. At 9 years of follow-up, patients with negative sentinel lymph nodes post-neoadjuvant treatment had a higher overall and disease-free survival than those with positive sentinel lymph nodes post-neoadjuvant treatment. **CONCLUSION:** Our findings support the use of sentinel lymph node biopsy in patients with breast cancer and positive axilla, which treated with neoadjuvant treatment, shows a complete clinical and imaging response in the axilla, thus avoiding unnecessary axillary dissections.

**KEYWORDS:** Breast cancer, biopsy, sentinel lymph node, neoadjuvant therapy.

---

Recibido: 13/01/2022 Revisado: 08/03/2022

Aceptado para publicación: 15/05/2022

Correspondencia: Dr. Víctor Acosta Marín, Urb. La Florida, Av. Libertador, Edif. Siclar, PB, CECLINES, Municipio Libertador, Caracas-Venezuela, 1050.

Tel: +58-4140191550

E-mail: dr.victoracostamarin@gmail.com

---

---

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

---

## INTRODUCCIÓN

**L**a Terapia Neoadyuvante (TNA) ha demostrado un claro beneficio en el tratamiento de grupos seleccionados de pacientes con cáncer de mama <sup>(1)</sup>, entre ellos, el “sub-estadiaje” <sup>(2,3)</sup>, que permite “disminuir” la agresividad del tratamiento quirúrgico. Inclusive, trabajos recientes han planteado la posibilidad de omitir el tratamiento quirúrgico en grupos específicos de pacientes que son sometidos a la TNA y que presentan respuesta clínica e imagenológica completa <sup>(4,5)</sup>, lo que refuerza la importancia de la TNA en el tratamiento del cáncer de mama. Ciertamente, algunos subtipos de tumores de pacientes con diagnóstico de axila positiva sometidos a TNA, responden en forma satisfactoria tanto en la mama como en la axila <sup>(6)</sup>. Al practicar una Disección Axilar (DA), lo cual, en la actualidad, es la conducta establecida en pacientes con axila positiva <sup>(7,8)</sup>, se estaría llevando a cabo una indicación innecesaria debido a la importante negativización de los ganglios positivos posterior a la TNA. Esto, nos permite plantearnos: ¿Podemos evitar la DA en ese grupo de pacientes? Lo ideal sería poder seleccionar el grupo de pacientes que después de la TNA se beneficiaría al omitir la DA, evitando así las secuelas indeseables y limitantes que esta intervención produce.

Durante mucho tiempo se aceptó que el estado axilar era el factor pronóstico más importante en pacientes con carcinoma de mama <sup>(9-11)</sup>. Axila positiva era indicación para la DA <sup>(12)</sup>. Es evidente, que la evolución y el conocimiento de la enfermedad, ha ubicado a estos “paradigmas”, en situación de “revisión”, observándose que en la actualidad el manejo de la axila en cáncer de mama, aun siendo esta positiva, se ha tornado muy controversial <sup>(13)</sup>. Parafraseando al Dr. Umberto Veronesi, el tratamiento del cáncer de la mama ha evolucionado hacia “el menor tratamiento efectivo con el mejor resultado posible”. En

ese sentido, la biología molecular ha mostrado precisión y certeza para afinar el diagnóstico y mejorar las predicciones del pronóstico y las respuestas a los tratamientos <sup>(14)</sup>. No obstante, ya no como factor pronóstico sino como identificación de la magnitud de la enfermedad, es fundamental conocer el estado de la axila, con el fin de aplicar el tratamiento adecuado a cada paciente, en particular pacientes que reciben TNA y cuya axila muestra enfermedad metastásica antes de iniciar la terapia.

En la década de los 90, los Drs. Giuliano y col., y Krag y col., informaron acerca del beneficio de la BGC, constituyéndose este hecho en el “advenimiento más importante desde la implantación de la cirugía preservadora en cáncer de mama” <sup>(15-17)</sup>. Más aún, trabajos recientes discuten la posibilidad de omitir DA a toda paciente con GC positivo <sup>(10,11)</sup>. Un número importante de pacientes que debutan con axila positiva para enfermedad metastásica, una vez recibido la TNA, muestran cifras elevadas de respuesta completa en mama y axila <sup>(17)</sup>. Trabajos recientes proponen un nomograma, para pacientes con axila positiva y que pos TNA muestren axila clínica y ecográficamente negativa, el cual sería capaz de predecir la ausencia de ganglios no centinela (GNC) positivos, lo que permitiría omitir la DA en estas pacientes <sup>(19-21)</sup>.

Finalmente, presentamos nuestra experiencia en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y axila positiva y que, mostrando axila clínica y/o ecográficamente completa posterior a la TNA fueron sometidas a BGC.

## MÉTODO

El presente estudio consistió en 128 pacientes con cáncer de mama evaluadas desde julio 2008 hasta diciembre 2019, y diagnosticadas con axila positiva mediante la técnica de punción aspiración con aguja fina (PAAF) o BGC previo al TNA. La técnica empleada para la BGC fue la dual con Tecnecio 99 + azul patente. En algunos casos se utilizó solo azul patente. La mayoría

de las pacientes (88,3 %, 113/128) recibió quimioterapia, el resto recibió hormonoterapia (11,7 %, 15/128). Taxanos, adriamicina y ciclofosfamida fue el esquema de tratamiento fundamentalmente empleado (82,8 %, 106/128). La terapia hormonal se basó en inhibidores de aromatasa. La mayoría de las pacientes recibieron radioterapia adyuvante (78,1 %, 100/128).

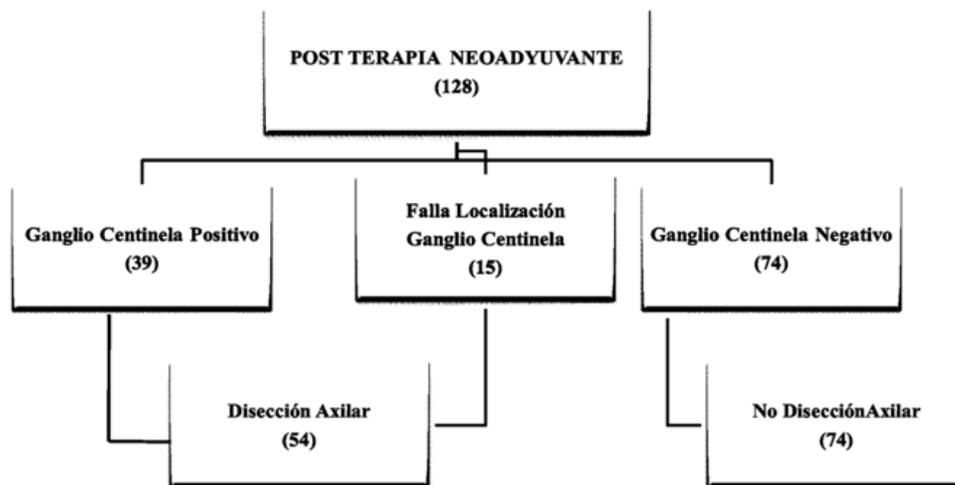
Una vez cumplido el TNA, se evaluó la axila clínica y ecográficamente. En caso de ser reportada como sospechosa, se llevó a cabo PAAF, de esta, ser negativa hicimos BGC; de ser positiva la PAAF para enfermedad metastásica, se practicó DA. En el caso de falla en la identificación de GC, se efectuó DA (Figura 1).

Todas las pacientes se trataron con cirugía, las técnicas utilizadas fueron: cirugía preservadora (42,2 %), mastectomía radical modificada (30,5 %) y mastectomía total (27,3 %).

El esquema de seguimiento fue, clínico cada seis (6) meses e imagenológico anualmente los primeros cinco (5) años. Posteriormente,

las pacientes fueron evaluadas cada año. Esta estrategia se modificó cuando, desde el punto de vista clínico y/o imagenológico, se consideró pertinente.

En el análisis estadístico, las variables categóricas se presentan en frecuencias absolutas y porcentajes, las cuantitativas en medidas de tendencia central y de dispersión, incluyendo la mediana y el rango intercuartílico. En la comparación de variables categóricas se utilizó la prueba Chi-cuadrado y en el caso de variables continuas se utilizó la prueba t. Se aplicó el método de Kaplan Meier para la descripción de la supervivencia global y de la supervivencia libre de enfermedad, con la prueba de *Log Rank* para las comparaciones. La supervivencia global fue el tiempo de vida transcurrido desde la intervención quirúrgica hasta la muerte por cualquier causa. La supervivencia libre de enfermedad fue el tiempo de vida transcurrido entre la intervención quirúrgica hasta el evento recaída. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete SPSS versión 22.



**Figura 1.** Posterior a la aplicación de TNA.

## RESULTADOS

En total se examinaron 128 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, con axila positiva identificadas mediante PAAF (68 %, 87/128) o BGC (32 %, 41/128); siendo el carcinoma ductal infiltrante el tipo histológico prevalente (71,1 %, 91/128). La edad mediana al diagnóstico fue de 49 años (rango 28-83 años). En los 41 casos en los que el diagnóstico de axila positiva pre-TNA se hizo mediante BGC, el número promedio de GC identificados fue de 2,5 ganglios; se halló 1 ganglio en el 19,5 % (8/41) de los casos y  $\geq 2$  ganglios en el 80,5 % (33/41) (Cuadro 1).

El porcentaje de identificación pos-TNA del GC fue de 88,3 % (113/128), 57,8 % (74/128) correspondió a casos con GC negativos, 30,5 % (39/128) a casos con GC positivos y 11,7 % (15/128) a casos sin identificación de GC (Cuadro 1).

**Cuadro 1.** Características demográficas, clínicas e histológicas.

<b>Edad</b> mediana (rango) años	49 (28-83)
28-35	7 (5,5)
36-50	61 (47,7)
>50	60 (46,9)
<b>Método diagnóstico Pre_TNA</b>	
PAAF <sup>o</sup>	87 (68,0)
BGC	41 (32,0)
<b>Tipo histológico</b>	
Ductal infiltrante	91 (71,1)
Lobulillar infiltrante	18 (14,1)
Ductal infiltrante + lobulillar infiltrante	11 (8,6)
Papilar	5 (3,9)
Tubular	2 (1,6)
Multicéntrico	1 (0,8)
<b>Esquema de quimioterapia primario</b>	
Quimioterapia £	113 (88,3)
Hormonoterapia££	15 (11,7)

...continuación de Cuadro 1.

<b>Radioterapia adyuvante</b>	
Si	100 (78,1)
No	28 (21,9)
<b>Intervención quirúrgica</b>	
MPO	54 (42,2)
MRM	39 (30,5)
MT	35 (27,3)
<b>No. GC pre-TNA (N=41)</b>	
1	8 (19,5)
2	17 (41,5)
>2	16 (39)
Media (DE)	2,5 (1,2)
Median (rango)	2 (1-6)
<b>GC pos_TNA</b>	
Negativos	74 (57,8)
Positivos	39 (30,5)
Sin identificar	15 (11,7)
<b>GC pos-TNA (N=113)</b>	
<b>No. de GC</b>	
1	46 (40,7)
2	36 (31,9)
>2	31 (27,4)
Media (DE)	2,1 (1,3)
Mediana (rango)	2 (1-6)
<b>GC negativos pos-TNA (n=74)</b>	
1	34 (45,9)
2	25 (33,8)
>2	15 (20,3)
Media (DE)	2 (1,2)
Mediana (rango)	2 (1-5)
<b>GC positivos pos-TNA (n=39)</b>	
1	12 (30,8)
2	11 (28,2)
>2	16 (41,0)
Media (DE)	2,4 (1,4)
Mediana (rango)	2 (1-6)
<b>Dissección axilar</b>	
Si	54 (42,2)
No	74 (57,8)

£ACT,TAC,AC,AC-TH,TC,CEFTH.A: Adriamicina, C: Ciclofosfamida, E- epirubicina F: 5-Fluoracilo, H- Herceptin, T: Taxanos. £ £ Anastrozol, Letrozol, Trozoleto.

MRM: Mastectomía radical modificada. MPO: Cirugía preservadora. MT: Mastectomía total.

Por otra parte, en las 113 pacientes con identificación del GC pos-TNA, se reportó un número promedio de 2 ganglios (rango: 1-6), hallándose 1 ganglio en el 40,7 % (46/113) de las pacientes y  $\geq 2$  ganglios en el 59,3 % (67/113).

En el grupo de 74 pacientes con axila negativa pos-TNA, el número promedio de GC extirpados fue de 2 ganglios (rango: 1-5), mientras que en el grupo de 39 pacientes con axila positiva tras la TNA, el promedio fue 2,4 ganglios (rango: 1-6). Esta diferencia no mostró significación estadística (t test  $P=0,06$ ).

Asimismo, en las pacientes con axila negativa pos-TNA, el número de GC hallados fue de 1 en el 45,9 % (34/74) y  $\geq 2$  ganglios en el 54,1 % (40/74), mientras que en el grupo de las pacientes con axila positiva pos-TNA, se halló 1 GC en el 30,8 % (12/39) de los casos y  $\geq 2$  ganglios en el 69,2 % (27/39) restante (Cuadro 1). De la misma forma, estas diferencias no mostraron significación estadística (Chi-cuadrado valor  $P=0,118$ ).

De las 41 pacientes diagnosticadas inicialmente con axila positiva mediante BGC, en 33 (80,5 %, 33/41) se logró identificar el GC pos-TNA, en las 8 pacientes restantes (19,5 %, 8/41), hubo fallas en la identificación del GC. Cabe destacar, que estas 33 pacientes registraron un número promedio de GC previo a la aplicación de la TNA ligeramente superior (2,3 ganglios) al obtenido posterior a la aplicación de la TNA (2 ganglios), sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (test t apareado  $P=0,06$ ). No obstante, las 8 pacientes en que no se halló GC pos-TNA, el promedio de GC identificados pre-TNA fue de 3,1 ganglios, registrándose un número promedio de ganglios disecados de 10,5 ganglios pos-TNA.

En todos los casos cuando se identificó una axila positiva o hubo falla en la identificación de GC, se practicó DA. En total se realizaron 54 disecciones axilares (39,8 %, 54/128).

En el grupo de 15 pacientes con fallas en la identificación del GC, por medio de la DA se logró

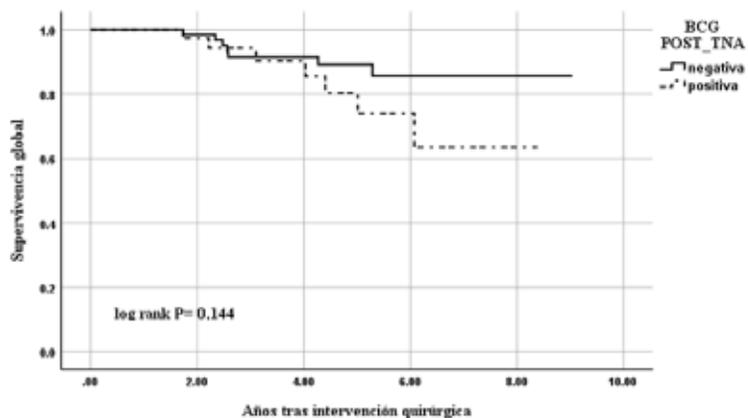
identificar 10 pacientes con GNC negativos, lo que quiere decir que el número total de pacientes que se negativizaron pos-TNA, fue de 84 (10 casos con GNC negativos pos DA más 74 casos con BGC negativa pos-TNA), por lo tanto, se logró un porcentaje de negativización de la axila pos-TNA de 65,6 % (84/128).

La mediana del tiempo de seguimiento después de la intervención quirúrgica fue de 4,2 años (rango: 0,5-9 años). Durante este período se observaron 14 recaídas (10,9 %, 14/128), 7 % (9/128) a distancia, 1,6 % (2/128) de mama local y contralateral, 1,6 % (2/128) local, y 0,8 % (1/128) en axila. Cinco recaídas (6,8 %, 5/74) correspondieron al grupo de pacientes con GC negativo pos-TNA, 6 (15,4 %, 6/39) al grupo de pacientes con BCG positivo pos-TNA y 3 (20 %, 3/15) al grupo con falla en la identificación del GC.

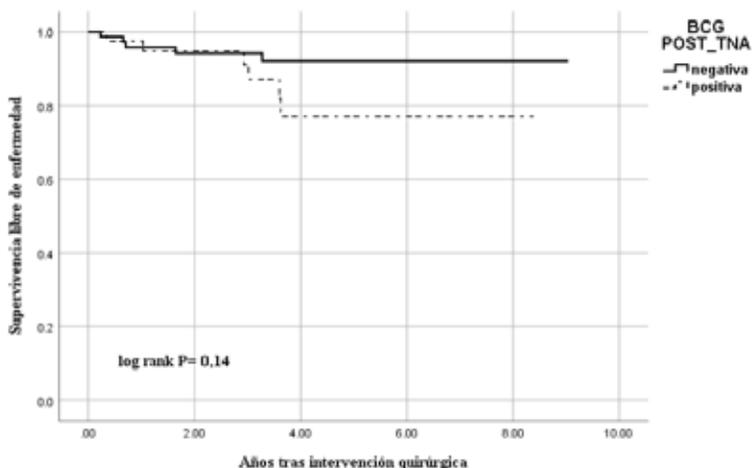
Por otro lado, se registraron 18 (14,1 %, 18/128) fallecimientos, 7 (9,5 %, 7/74) de ellos en el grupo que logró la negativización del GC pos-TNA, 7 (18 %, 7/39) en el grupo de pacientes con GC positivos pos-TNA y 4 (26,7 %, 4/15) en el grupo de pacientes con falla en la identificación del GC.

La Figura 2 y 3 muestran las curvas de Kaplan Meier de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. El tiempo promedio de supervivencia global fue de 8 años (95 % CI: 7,4-8,5 años). A 9 años de seguimiento, las pacientes con BGC negativa pos-TNA presentaron una supervivencia global superior (85,8 %, ES: 0,05) comparadas con las pacientes con BGC positiva pos-TNA (63,5 %, ES: 0,13); sin embargo, esta diferencia no alcanzó significación estadística (*log-rank*  $P=0,144$ ) (Figura 2).

El tiempo promedio de supervivencia libre de enfermedad fue de 8,2 años (95 % CI, 7,7-8,7 años). La supervivencia libre de enfermedad a 9 años de seguimiento fue de 92,1 % (ES: 0,035) en las pacientes con BGC negativa pos-TNA y de 77 % (ES: 0,087) en el grupo de pacientes con BGC positiva pos-TNA. Aunque la supervivencia libre de enfermedad en pacientes



**Figura 2.** Supervivencia Global según resultado BCG pos-TNA



**Figura 3.** Supervivencia libre de enfermedad según resultado BCG pos-TNA.

con GC negativos pos-TNA fue superior, la diferencia no alcanzó significación estadística (*log-rank* P= 0,14) (Figura 3).

### DISCUSIÓN

Es evidente que el uso de la TNA se ha convertido en una herramienta de valor en el manejo de las pacientes con cáncer de mama <sup>(8)</sup>.

En sus inicios, la TNA fue una opción terapéutica empleada preferentemente en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado <sup>(25)</sup>, observándose resultados satisfactorios en términos de reducción de carga tumoral y aumentando la posibilidad de realizar cirugías preservadoras <sup>(3)</sup>. Si bien, en muchas pacientes con afectación ganglionar axilar previo a la TNA, teniendo indicación de DA pos-TNA, la axila se negativiza, en los últimos años se ha hecho énfasis

en que no se justifica mantener la indicación de DA de rutina pos-TNA <sup>(22)</sup>.

En el presente trabajo, el porcentaje de identificación de GC fue de 88,3 %, este resultado es inferior al encontrado en un estudio nuestro previo en pacientes con cáncer de mama, sin adenopatías sospechosas de metástasis axilar y sin haber recibido TNA, en el que reportamos una tasa de localización del 94,7 <sup>(18)</sup>. No obstante, en un metanálisis realizado por el *London Breast Institute* en pacientes con cáncer de mama y axila positiva que recibieron TNA, reportan tasas de identificación de GC que oscilan entre un 87,6 % y un 98 % <sup>(23)</sup>. Más recientemente Michelin y col., en su meta-análisis en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, a las cuales se les realizó BGC posterior a la TNA, demostraron una tasa de localización del GC de 89,6 % <sup>(24)</sup>.

Diversas publicaciones señalan que el número de GC que se logran identificar está en relación directa con la tasa de FN, observando que la tasa de FN al realizar BGC pos-TNA es mayor que al hacerlo pre TNA <sup>(25-30)</sup>. Autores como Boughey y col., señalan que si se extirpan  $\leq 2$  GC en pacientes con cáncer de mama sometidos a TNA, se obtendrá una tasa de FN significativamente alta <sup>(25)</sup>. Por su parte, otros estudios indican que en pacientes con metástasis ganglionar axilar, la BGC pos-TNA asegura precisión sobre el estado ganglionar axilar si se obtienen  $\geq 3$  GC <sup>(26,27)</sup>. El número promedio de GC luego de la TNA hallado por nosotros fue de 2,1 ganglios. Es de destacar que en nuestros resultados en cuanto al número y promedio de GC identificados pre-TNA y pos-TNA, no observamos diferencia estadísticamente significativa.

Se ha planteado que la mayor tasa de FN pos-TNA es explicada, en parte, por la alteración del flujo linfático axilar producida por la fibrosis de los tejidos a nivel axilar posterior a la quimioterapia neoadyuvante (QTNA). Además, es posible que la QTNA afecte a los ganglios en un patrón no secuencial, teniendo efecto en la

eliminación de depósitos tumorales en el GC, pero no así en los GNC <sup>(28)</sup>.

En la presente investigación, la tasa de negativización tras la TNA fue de 65,6 % (84/128). En 10 (11,9 %, 10/84) de estos casos la negativización se observó por medio de la DA.

De las 15 pacientes en que no se identificó GC (falla), en 8 (9,5 %, 8/84), el diagnóstico de axila positiva pre-TNA, fue establecido mediante BGC, registrando un número promedio de GC de 3,1 ganglios. Es decir, un número mayor al promedio encontrado en el grupo de 33 pacientes con BGC positiva pre-TNA (2,3 ganglios) en los cuales se logró identificar GC pos-TNA, hecho este que pudiera explicar la no identificación del GC en el grupo de estos 8 pacientes.

El hecho es que el elevado número de pacientes con axila positiva que se convierten en axila negativa producto de la TNA, hace que más trabajos en esta dirección sean observados en la literatura internacional y justifica la voluntad de evitarle a estas pacientes una DA innecesaria.

Adicionalmente, a 9 años de seguimiento, la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad de aquellas pacientes que se negativizaron pos-TNA fueron superiores a las de aquellas con GC positivo pos-TNA, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

Estamos conscientes que los ganglios de aquellas pacientes cuyo diagnóstico de positividad fue por PAAF pudieron ser marcados para su identificación posterior a la TNA, sin embargo, nuestros resultados revelaron un 0,8 % (1/128) de recidiva axilar en el grupo total de pacientes. Este porcentaje es consistente con otros hallazgos observados en estudios observacionales similares, donde se reportan tasas de recurrencia axilar entre un 0 % y 1 % <sup>(29,30)</sup>.

De manera que a partir de nuestra experiencia, nos planteamos que el abordaje de la paciente con diagnóstico de cáncer de mama y axila positiva pretratamiento, finalizado la TNA con respuesta clínica y ecográfica axilar completa, debe ser la

indicación de BGC (obteniéndose  $\geq 2$  GC) y ante un resultado negativo, omitir la DA.

Concluimos en que la BGC es eficaz y segura en pacientes con cáncer de mama y axila positiva que habiendo recibido TNA presentan una respuesta clínica e imagenológica completa en axila, haciendo posible omitir la DA a un grupo de pacientes, sin comprometer su supervivencia.

**Agradecimientos:** A todas las pacientes que participaron en el estudio. De igual manera a la Lic. Lucila Blanco por el análisis estadístico y a la Bachiller Ariana Ruiz por la recopilación de información.

**Consideraciones Éticas:** El presente trabajo fue presentado al comité de ética de la institución, el cual lo aprobó y a todas las pacientes se les entregó consentimiento informado sobre el estudio en cuestión.

**Financiación:** Declaro no haber beca o soporte financiero alguno para la realización de este trabajo.

**Conflicto de Intereses:** Declaro no tener conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

- Schott AF, Hayes DF. Defining the benefits of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1747-1749.
- Killelea BK, Yang VO, Mougalian S, Horowitz NR, Pusztai L, Chagpar AB, et al. Neo-adyuvant chemotherapy for breast cancer increases the rate of breast conservation: Results from the national cancer database. *J Am Coll Surg.* 2015;220(6):1063-1069.
- Agarwal G, Sonthineni C, Mayilvaganan S, Mishra A, Punita L, Agrawal V. Surgical outcomes of primary versus post-neoadjuvant chemotherapy breast conservation surgery: A comparative study from developing country. *World J Surg.* 2018;42(5):1364-1374.
- Kuerer HM, Vrancken MJ, Rea DW, Basik M, De Los Santos J, Heil, J. Nonoperative management for invasive breast cancer after neoadjuvant systemic therapy: Conceptual basis and fundamental international feasibility clinical trials. *Ann Surg Oncol.* 2017;(24):2855-2862.
- Rauc GM, Kuerer HM, Adrada B, Santiago, L, Moseley T, Candelaria RP, et al. Biopsy feasibility trial for breast cancer pathologic complete response detection after neoadjuvant chemotherapy: Imaging assessment and correlation endpoints. *Ann Surg Oncol.* 2018;(25):1953-1960.
- King T, Morrow M. Surgical issues in patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;(12):335-343.
- [No Author's list]. ASCO Guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer: Guideline Summary. *J Oncol Pract.* 2005;1(4):134-136.
- Nice, 2009. Revised 2018. Early and locally advanced breast cancer: Diagnosis and management. NICE Guideline 101. Disponible en: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101>
- Shah-Khan M, Boughey JC. Evolution of axillary nodal staging in breast cancer: Clinical implications of the ACOSOG Z0011 Trial. *Cancer Control.* 2012;19(4):267-276.
- Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of axillary dissection vs. no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;18(10):918-926.
- Giuliano AE. The evolution of sentinel node biopsy for breast cancer: Personal experience. *Breast J.* 2020;(26):17-21.
- Acosta FV, Contreras A, Ravelo R, Marín E, Pérez J, Longobardi I, et al. Cáncer de mama ganglio centinela positivo, ¿Siempre necesario una disección axilar? *Rev Venez Oncol.* 2008;20(3):118-122.
- Nurudeen S, Hunt KK. Contemporary management of the axilla in breast cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2018;6(12):823-831.
- Martín M. Molecular biology of breast cancer. *Clin Transl Oncol.* 2006;8(1):7-14.
- Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994;220(3):391-393.
- Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph

- node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 1993;2(6):335-339.
17. Hieken TJ. The promise of axillary imaging in individualized surgical management of breast cancer patients: Another step forward. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(11):3369-3371.
  18. Acosta V, Contreras A, Ravelo R, Hurtado O, Marín E, Manso A, et al. Biopsia del ganglio centinela en cáncer de mama: experiencia inicial en el Centro Clínico de Estereotaxia Ceclines. *Rev Venez Oncol.* 2002;14(3):151-158.
  19. Vila J, Mittendorf EA, Farante G, Bassett RL, Veronesi P, Galimberti V, et al. Nomograms for predicting axillary response to neoadjuvant chemotherapy in clinically node-positive patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:3501-3509.
  20. Choi HJ, Ryu JM, Kim I, Nam SJ, Kim SW, Yu J, et al. Nomogram for accurate prediction of breast and axillary pathologic response after neoadjuvant chemotherapy in node positive patients with breast cancer. *Ann Surg Treat Res.* 2019;96(4):169-176.
  21. Osorio-Silla I, Gómez A, Sánchez JI, York E, Díaz-Almirón M, Gómez J, et al. Is it always necessary to perform an axillary lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer? *Ann R Coll Surg Engl.* 2019;101(3):186-192.
  22. El Hage Chehade H, Headon H, Kasem A, Mokbe K. Refining the performance of sentinel lymph node biopsy post-neoadjuvant chemotherapy in patients with pathologically proven pre-treatment node-positive breast cancer: An update for clinical practice. *Anticancer Res.* 2016;36(4):1461-1471.
  23. El Hage Chehade H, Hadon H, El Tokhy O, Heeney J, Kasem A, Mokbe, K. Is sentinel lymph node biopsy a viable alternative to complete axillary dissection following neoadjuvant chemotherapy in women with node-positive breast cancer at diagnosis? An update meta-analysis involving 3 398 patients. *Am J Surg.* 2016;212(5):969-981.
  24. Mocellin S, Goldin E, Marchet A, Nitti D. Sentinel node biopsy performance after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2016;138(2):472-480.
  25. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013;310(14):1455-1461.
  26. Pilewskie M, Morrow M. Axillary nodal management following neoadjuvant chemotherapy: A review. *JAMA Oncol.* 2017;3(4):549-555.
  27. Giuliano A E, Ballman K, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: Long-term follow-up from the American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg.* 2016;264(3):413-420.
  28. Yahyazadeh HO, Hashemian M, Rajabpour M, Aminmozaffari S, Zaree M, Mafi AR, et al. The accuracy of sentinel lymph node biopsy following neoadjuvant chemotherapy in clinically node positive breast cancer patients: A single institution experience. *Int J Cancer Manag.* 2018;11(12):e83946
  29. Bergkvist L, de Boniface J, Jönsson PE, Ingvar C, Liljegren G, Frisell J, et al. Axillary recurrence rate after negative sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg.* 2008;247:150-156.
  30. Heats EM, van der End FW, Hulsewe KW, Heeren, PA, Hoofwijk AG. Incidence of axillary recurrence in 344 sentinel node negative breast cancer patients after intermediate follow-up. A prospective study into the accuracy of sentinel node biopsy in breast cancer patients. *Acta Chir Belg.* 2008;108(2):203-207.

## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL TUMOR PRIMARIO EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN ESTADIO IV

VANESSA PIFANO D, ÁLVARO GÓMEZ R, WLADIMIR VILLEGAS R

SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO DEL IVSS, HOSPITAL ONCOLÓGICO PADRE MACHADO. CARACAS, VENEZUELA.

### RESUMEN

**OBJETIVO:** Analizar el impacto en la supervivencia en pacientes con cáncer de mama estadio IV a las que se realizó tratamiento quirúrgico del tumor primario en el servicio de patología mamaria del Servicio Hospitalario Oncológico. **MÉTODO:** Estudio retrospectivo, longitudinal, analítico, descriptivo. La muestra estuvo conformada por 106 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama estadio IV, cumpliendo criterios de inclusión, tomando en consideración las historias clínicas en el servicio de historias médicas. Todas las pacientes cumplieron tratamiento inicial basado en antraciclinas y taxanos, seleccionando 71 pacientes para tratamiento quirúrgico. La tabulación y procesamiento de la información se realizó mediante base de datos en Excel y sistema estadístico SPSS22. **RESULTADOS:** 71 pacientes fueron sometidas a cirugía (66,98 %), 35 (33,2 %) sólo a quimioterapia. Tipo histológico más frecuente fue ductal 80,2 %, 68,9 % eran T4, 43,4 % N1, el sitio más frecuente de metástasis fue óseo, 84 % oligometastásicas, la cirugía más realizada fue la mastectomía total 32,1 %, no paliativa 84 %. La supervivencia global fue de 69,9 vs., 30,6 meses en pacientes operadas y no operadas. El período libre de progresión fue de 47,3 en pacientes operadas vs., 11,02 meses en las no operadas. Con asociación al riesgo de muerte y supervivencia el estatus ganglionar, tratamiento quirúrgico, metástasis en más de dos órganos y distinta localización ósea. **CONCLUSIÓN:** El estudio demostró beneficio en términos de supervivencia global y libre de progresión con el tratamiento quirúrgico del tumor primario.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, mama, estadio IV, cirugía del tumor primario, supervivencia.

### SUMMARY

**OBJECTIVE:** To analyze the impact on survival in patients with stage IV breast cancer underwent surgical treatment of the primary tumor in the service of mammary pathology of our service in the period 2006-2016. **METHOD:** Retrospective, longitudinal study, analytical and descriptive. The sample consisted of 106 patients diagnosed with stage IV breast cancer, treated at the breast pathology service, meeting the inclusion criteria, taking into account the histories available in the medical histories service. All the patients fulfilled initial systematic treatment based on anthracyclines and taxanes, selecting 71 patients for surgical treatment. The tabulation and processing of the information was done through a database in excel, and statistical system SPSS22. **RESULTS:** 71 patients underwent surgery (66.98 %), 35 (33.2 %) only to chemotherapy. The most frequent histological subtype was the ductal 80.2 %, 68.9 % were T4, 43.4 % N1, the most frequented site of metastasis was bone, oligo-metastatic 84 %, the most performed surgery was total mastectomy 32.1 %, not palliative 84 %. The overall survive was 69.9 vs. 30.6 months in patients operated and not operated. The progression free period was 47.3 in operated patients vs. 11.02 months in non-operated patients. Associated with the risk of death and survival, lymph node status, surgical treatment, metastasis in more than two organs and other than bone localization. **CONCLUSION:** This study showed benefit in terms of overall survive and free survival without progression with the surgical treatment of the primary tumor.

**KEY WORDS:** Cancer, breast, cancer, stage IV, primary tumor surgery, survival.

Recibido: 22/04/2022 Revisado: 15/06/2022

Aceptado para publicación: 01/07/2022

Correspondencia: Dra. Vanessa Pifano. Servicios Oncológicos Hospitalarios IVSS. El Cementerio,

Caracas. Tel: +584148690074

E-mail: vanessapifanodiaz@gmail.com

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

## INTRODUCCIÓN

**S**egún las estadísticas hasta un 6 % del cáncer de mama (CM) se diagnostica en estadio IV (metastásico) con una supervivencia global (SG) en promedio de 40 meses, influenciada de forma adversa por factores como metástasis múltiples y diferentes órganos afectados <sup>(1)</sup>. Por lo cual se ha considerado al cáncer de mama metastásico (CMM) como una enfermedad incurable; con baja supervivencia a los 5 años. En consecuencia, el objetivo del tratamiento sistémico se ha orientado a paliar los síntomas y mejorar la calidad de vida, reduciendo la cirugía del tumor primario en estas pacientes como herramienta para prevenir o tratar las complicaciones locales tales como sangrado, infección o ulceración del tumor. Sin embargo, es cierto que con las nuevas modalidades de tratamiento desarrolladas en los últimos 25 años la SG media ha aumentado (3 %-30 %), planteando la premisa de que este grupo de pacientes pueden alcanzar mejores tasas de SG y libre de enfermedad (SLE), especialmente en pacientes con metástasis únicas y limitadas, con tasas SLE de hasta 20 años <sup>(2)</sup>.

La historia natural del CMM está cambiando, el diagnóstico de enfermedad con baja carga tumoral y el desarrollo de nuevos tratamientos sistémicos se han traducido en mayores tasas de SG y SLE. El paradigma de la cirugía en CMM como tratamiento paliativo está siendo ampliamente cuestionado en base a múltiples revisiones retrospectivas en la última década, las cuales han sugerido beneficio en la supervivencia en mujeres con tumor primario intacto resecado. Estas revisiones pueden contener sesgos como edad joven, baja carga tumoral y características biológicas más favorables, pero esto dio pie a múltiples estudios aleatorizados para evaluar el valor del tratamiento local del tumor primario en pacientes con enfermedad a distancia <sup>(3)</sup>.

Estos estudios han sugerido que la resección quirúrgica del tumor primario en pacientes con CMM puede mejorar la supervivencia. Esta observación es intrigante, ya que puede brindar la opción de un tratamiento para la enfermedad que se ha considerado históricamente intratable <sup>(3)</sup>.

En la actualidad existen datos contundentes que la resección quirúrgica del tumor primario como tratamiento inicial descrito para otros cánceres metastásicos (riñón, colon, melanoma), brinda beneficio en términos de SG y SLE <sup>(1)</sup>. De manera exhaustiva, en el CMM se ha investigado el beneficio en cuanto a SG en el contexto de aspectos demográficos, histopatología, carga metastásica y tipo de cirugía realizada.

Otro factor ampliamente estudiado ha sido el estatus ganglionar. Se ha postulado que el valor de la punción aspiración con aguja fina (PAAF) está en su habilidad para decidir a cuáles pacientes estadificar la axila, evitando así la cirugía axilar en pacientes estadio IV. También se evaluó el resultado en biopsia de ganglio centinela (BGC) vs., disección linfática axilar (DGA). Se demostró que el ultrasonido axilar positivo estuvo asociado con un menor número de pacientes seleccionadas para cirugía; como se esperaba las pacientes con PAAF positiva estuvieron asociadas a realización de disección axilar evitando la BGC, sin demostrar beneficio adicional en supervivencia con la disección axilar sobre el tratamiento local y solo BGC, estudios previos han tenido similares resultados <sup>(4)</sup>.

En el estudio NSABP-B4 en el que se comparó la mastectomía radical con la mastectomía total, cuestionando el beneficio en supervivencia con la DGA. Ciertamente se ha encontrado beneficio con la DGA en pacientes con enfermedad axilar voluminosa sin metástasis a distancia; sin embargo, no ha probado tener un beneficio estadísticamente significativo en términos de SG una vez que ha ocurrido metástasis a distancia. Ya que existe un potencial beneficio en la supervivencia asociada a cirugía en pacientes

metastásicas, pareciera que todas las pacientes que no presentan síntomas de enfermedad diseminada, ni enfermedad metastásica extensa deben someterse a cirugía local y DGA, por tanto, omitir la PAAF con ultrasonido axilar (si la enfermedad es de bajo volumen) y realizar disección axilar es seguro sin afectar el resultado sin metástasis a distancia, aunque la mayoría de estudios han sido retrospectivos <sup>(5)</sup>.

En vista de tantas interrogantes respecto al tratamiento del CMM, se planteó analizar el impacto en la supervivencia en las pacientes con cáncer de mama estadio IV a las que se realizó tratamiento quirúrgico del tumor primario en el servicio de patología mamaria del Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS.

## MÉTODO

### TIPO DE ESTUDIO

La actual investigación se desarrolla bajo un diseño retrospectivo de tipo longitudinal, analítico y descriptivo, la población estuvo conformada por pacientes con cáncer de mama estadio IV atendidos en el servicio de oncología del Hospital Oncológico Padre Machado desde enero 2006 a diciembre de 2016.

La muestra fue seleccionada mediante una técnica de muestreo no probabilístico intencional u de opinión, tomando en consideración las historias disponibles en el servicio de historias médicas que correspondan a los criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama y metástasis a distancia confirmada por biopsia de la misma o estudios de imagen, pacientes menores de 90 años con adecuada función cardíaca y hepática, expectativa de vida de al menos un año aptas a recibir tratamiento sistémico con antraciclinas, hormonoterapia y/o terapias *target*, pacientes con cáncer de mama estadio IV y enfermedad

medible, pacientes con cáncer de mama estadio IV con respuesta parcial, completa o enfermedad estable, posterior a tratamiento sistémico inicial aptas para cirugía del tumor primario.

Los criterios de exclusión de los sujetos en el estudio son los siguientes: pacientes con tratamiento previo al ingreso al servicio de patología mamaria del SOH IVSS (cirugía, quimioterapia o radioterapia), pacientes con progresión local o a distancia durante la quimioterapia de inducción, pacientes con alteración de la función hepática, cardiorrespiratoria o renal no aptas a procedimiento quirúrgico.

Se elaboró solicitud escrita, de las historias clínicas al departamento de estadísticas del SOH IVSS, se cumplió el cronograma de revisión se procedió a cotejar fechas de realización de historia clínica de ingreso al servicio y de discusión de caso para verificar que corresponda a la incluida dentro del período de estudio.

Luego se procedió a la toma de los siguientes datos: fecha, edad al momento de diagnóstico, sexo, tipo de diagnóstico, estadio clínico, reporte de inmunohistoquímica, tamaño tumoral, estatus ganglionar, presencia de metástasis, procedimiento quirúrgico realizado, supervivencia, estatus pos tratamiento, fecha de última consulta.

Los datos se obtuvieron, al aplicar el instrumento diseñado como la historia clínica del paciente. Luego, se procedió a su ordenación, se obtuvieron datos para verificar el cumplimiento de los objetivos específicos en la investigación, según los indicadores contemplados en la operacionalización de las variables.

La información recopilada retrospectivamente y expresada en forma de media, con desviación estándar y las variables comparadas mediante cuadros, gráficos porcentuales y de líneas, almacenada en una base de datos computarizada (Microsoft Office Excel 2010), y posteriormente en el sistema de datos estadísticos SPSS 22

permitió obtener las conclusiones respectivas.

Por lo tanto, el autor registró la información clínica pertinente en un instrumento diseñado para tal fin, concatenado con la operacionalización de variables, dicha información de resultados se relacionó con otras investigaciones para presentar la discusión y las conclusiones pertinentes.

Para los datos de supervivencia se aplicaron la fórmula Kaplan-Meier, según los subtipos:  $pk = \frac{pk - 1}{(Rk - fk) / rk}$ ; se relacionarán las curvas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global, el tipo de recaída y los subtipos intrínsecos y se presentan en una Figura de supervivencia emulado a través del programa Excel y SPSS22.

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio a 106 pacientes con cáncer de mama estadio IV, atendidas en la consulta del servicio de patología mamaria de nuestro centro en el período comprendido entre 2006-2016, durante un seguimiento promedio de 33,6 meses (rango 3-102), todas recibieron tratamiento sistémico de entrada basado en un esquema de antraciclinas y taxanos durante 6 ciclos; de estas, 71 pacientes (66,98 %) fueron seleccionadas para tratamiento quirúrgico del tumor primario y 35 casos (33,2%) se mantuvieron con tratamiento sistémico y radioterapia en caso de requerirla.

La media de edad de las pacientes con cáncer de mama metastásico incluidas en el estudio fue de 54,9 años (rango 25-88), 24,5 % (n: 26) menores de 45 años y 75,5 % (n: 80) mayores de 45 años.

El subtipo histológico más frecuente fue el ductal 80,2 % (n:85), seguido en orden de frecuencia por el subtipo lobulillar 12,3 % (n:13), otros menos frecuentes fueron el subtipo histológico papilar 1,9 %, micropapilar 1,9 %, ducto-lobulillar 1,9 %, un caso de cáncer de mama metaplásico y un caso de sarcoma del

estroma mamario 0,9 % ambos.

De acuerdo a la lateralidad, se observó afectación por cáncer de mama estadio IV en la mama izquierda en 58,5 % (n: 62) y 41,5 % en la mama derecha (n: 44).

La frecuencia por subtipo molecular fue: Triple negativo 28,3 % (n: 30), Luminal A 26,4 % (n: 28), Luminal B Her2 negativo 22,6 % (n: 24), Her 2 neu +++ 11,3 % (n: 12) y Luminal B Her2 positivo 10,4 % (n: 11).

Respecto a la "T" de la estadificación TNM de la AJCC 7ª edición, el 68,9 % (n: 73) fueron T4, 14,2 % (n: 15) T3, 12,3 % T2 (n: 13) y 4,7 % (n: 5) T1.

Al evaluar el estatus ganglionar al diagnóstico, se observó que el 43,4 % (n:46) fueron N1, 38,7 % (n: 41) N2, 16 % (n:17) N3.

Los sitios de metástasis en orden de frecuencia fueron óseos 43,4 % (n:46), pulmón 20,8 % (n:22), hígado 5,7 % (n:6), axila contralateral 1,9 % (n:2); siendo el 84 % oligometastásicas (n:90) y 15 % polimetastásicas (n:16).

El 51,9 % (n:55) presentaron al análisis de inmunohistoquímica un Ki67 menor de 25 %, 48,1 % (n: 51) mayor de 25 %.

El grado de diferenciación histológica en las pacientes evaluadas fue G2 66 % (n: 70), G3 31,1 % (n: 33), G1 2,8 % (n: 3).

Del total de pacientes evaluadas, el 28,3 % (n: 30) presentaron comorbilidades; hipertensión arterial 24,5 % (n: 26), diabetes mellitus tipo 2 1,9 % (n: 2), ambas 0,9 % (n: 1) y un caso con hepatitis B 0,9 % (n: 1).

En cuanto al tipo de tratamiento quirúrgico realizado luego de respuesta parcial, completa, enfermedad estable o a título paliativo en las pacientes evaluadas, la mastectomía total correspondió al 32,1 % (n:34), mastectomía radical modificada tipo Madden 17,9 % (n:19), mastectomía parcial 9,4 % (n:19) y mastectomía radical modificada tipo Forrest 4,6 % (n:5), mastectomía parcial con disección axilar 1,9 % (n:2) y mastectomía total más ventana de músculo

**Cuadro 1.**

Edad		
N	Válido	106
	Perdidos	0
Media		54,92

**Cuadro 2.**

		Frecuencia	%	%	%
		válido acumulado			
Válido	<45	26	24,5	24,5	24,5
	>45	80	75,5	75,5	100,0
	Total	106	100,0	100,0	

**Cuadro 3.** Tipo histológico

		Frecuencia	%	%	%
		válido acumulado			
Válido	Ductal	85	80,2	80,2	80,2
	Ducto-lobulillar	2	1,9	1,9	82,1
	Lobulillar	13	12,3	12,3	94,3
	Metaplásico	1	0,9	0,9	95,3
	Micropapilar	2	1,9	1,9	97,2
	Papilar	2	1,9	1,9	99,1
	Sarcoma del estroma	1	0,9	0,9	100,0

**Cuadro 4.** Subtipo molecular

Válido	Her2	12	11,3	11,3	11,3
	Luminal	28	26,4	26,4	37,7
	Luminal	24	22,6	22,6	60,4
	Luminal	11	10,4	10,4	70,8
	No	1	0,9	0,9	71,7
	Triple	30	28,3	28,3	100,0
	Total	106	100,0	100,0	

**Cuadro 5.** Tamaño tumoral

		Frecuencia	%	%	%
		válido acumulado			
Válido	T1	5	4,7	4,7	4,7
	T2	13	12,3	12,3	17,0
	T3	15	14,2	14,2	31,1
	T4	73	68,9	68,9	100,0
	Total	106	100,0	100,0	

**Cuadro 6.** Estatus ganglionar

	Frecuencia	%	% válido	% acumulado
Válido N0	2	1,9	1,9	1,9
N1	46	43,4	43,4	45,3
N2	41	38,7	38,7	84,0
N3	17	16,0	16,0	100,0
Total	106	100,0	100,0	

**Cuadro 7.** Metástasis

	Frecuencia	%	% válido	% acumulado
Válido oligometástasis	90	84,9	84,9	84,9
Polimetástasis	16	15,1	15,1	100,0
Total	106	100,0	100,0	

**Cuadro 8.** Intervención quirúrgica

QT+ Mastectomía	10	9,4	9,4	42,5
QT + Mastectomía total	34	32,1	32,1	74,5
QT+ Mastectomía radical modificada tipo Forrest	5	4,7	4,7	79,2
QT + Mastectomía radical modificada tipo Madden	19	17,9	17,9	97,2
QT + Mastectomía parcial + Disección axilar	2	1,9	1,9	99,1
QT + Mastectomía total + ventana de mayor	1	0,9	0,9	100,0
Total	106	100,0	100,0	

pectoral mayor 0,9 % (n:1).

Del total de pacientes a las que se realizó algún procedimiento quirúrgico del tumor primario (66,8 %), el 84,5 % (n: 60) tuvo indicación no paliativa; mientras que la cirugía con carácter

**Cuadro 9.** Intención de cirugía

Válido		60	56,6	84,5	84,5
	No Paliativo				
	Paliativo	11	10,4	15,5	100,0
	Total	71	67,0	100,0	
Perdidos	Sistema	35	33,0		
Total		106	100,0		

paliativo se realizó en 15,5 % (n: 11).

Al evaluar la SG con las curvas estadísticas de Kaplan-Meier en las pacientes de esta investigación, se observó una supervivencia estimada a 10 años de 30,6 meses en el grupo de pacientes no operadas; mientras que el grupo de pacientes operadas fue de 69,9 meses, con un intervalo de confianza de 95 % (21,7-39,5) y (59-80,8), respectivamente (P:0,00).

La SG del total de pacientes evaluadas en la investigación fue 59,4 % (n: 63), 28,6 % (n:10) no operadas, 74,6 % en el grupo de pacientes

operadas (n: 53).

La media calculada en meses de SLP para el grupo de pacientes tratadas sin cirugía fue de 11,02 meses (IC 95 % 6,1-15,9), y para el grupo de pacientes operadas 47,3 meses (IC 95 % 38,09-56,51), (P: 0,00).

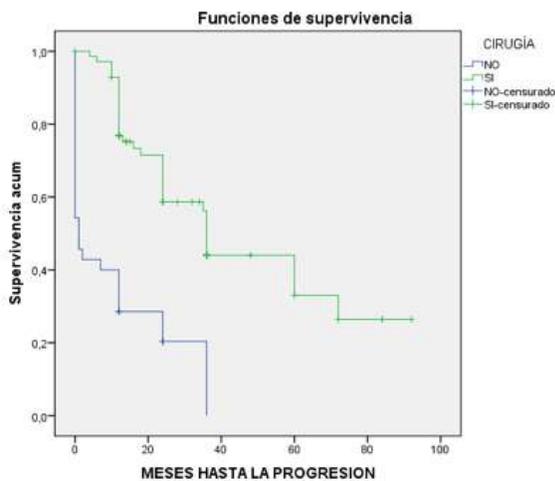


Figura 1.

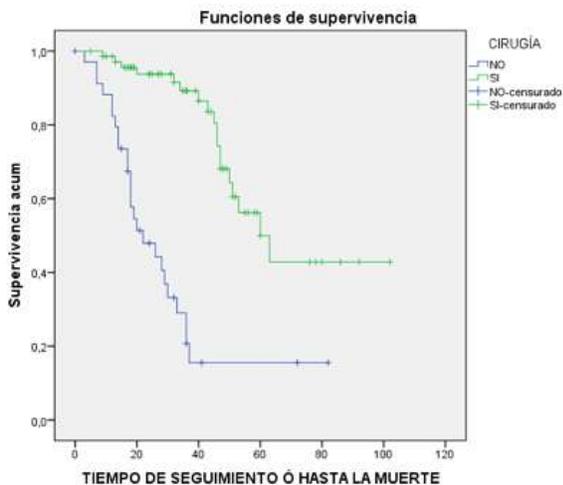


Figura 2.

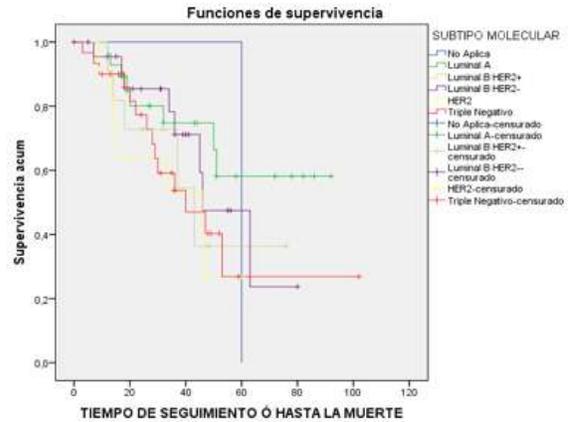


Figura 3.

Al aplicar el análisis multivariable de Regresión de Cox el riesgo de ocurrencia de muerte o influencia en la supervivencia fue estadísticamente significativo en las pacientes con ganglios positivos, para N1 (*Hazard ratio* [HR] 0,00; IC 95 % 0,00), N2 (HR 0,4; IC 95 % 0,17-1,07), y N3 (HR 1,38; IC 95 % 0,6-3,09 P:0,01), en pacientes polimetastásicas vs., oligometastásicas (HR 0,49, IC 95 % 0,25-0,99) (P:0,04), metástasis visceral o en localizaciones distintas a la ósea, visceral (HR 5129,3; IC 95 % 0,00-3,43), óseo y visceral (HR 17847,4; IC 95 % 0,00-1,19), visceral y ganglionar contralateral (HR 16752,1; IC 95 % 0,00- 6,44) (P:0,02), y en el grupo de cirugía (HR 6,027; IC 85 % 3,1-11,36) (P:0,00).

(En este mismo análisis multivariable no se encontró influencia en la supervivencia ni asociación entre el riesgo acumulado de muerte y las variables independientes Ki67 mayor o menor de 25 % (HR 1,03, IC 95 % 0,5-1,9) (P:0,9), sobreexpresión de Her2neu (HR 0,5; IC 95 % 0,27-1,04) (P:0,06), receptores de estrógeno (HR 1,7; IC 95 % 0,9-3,1) (P:0,08), receptores

de progesterona (*HR* 1,6; IC 95 % 0,9-3,01) (P:0,10), subtipo molecular triple negativo (*HR* 0,83, IC 95 % 0,42-1,62) (P:0,5), presencia de comórbidos (*HR* 1,2; IC 95 % 0,6-2,7) (P:0,49), grupo etario mayor o menor de 45 años (*HR* 1,1; IC 95 % 0,5-2,1) (P:0,72), tamaño tumoral, en T2 (*HR* 0,00; IC 95 % 0,0), T3 (*HR* 0,17; IC 95 % 0,043-0,74), T4 (*HR* 0,6; IC 95 % 0,25-1,68) (P:0,11), grado de diferenciación histológica para G2 (*HR* 1,9; IC 95 % 0,68-5,3) y G3 (*HR*

0,7; IC 95 % 0,31,4) (P: 0,13), o disección axilar como factor relacionado a mejoría en la supervivencia (*HR* 0,4; IC 95 % 0,05-3,37) (P: 0,25). La media de supervivencia calculada por curva de supervivencia respecto a los subtipos moleculares fue de 66,8 meses para el subtipo Luminal A, 51,7 meses para Luminal B Her2 negativos, triple negativo 50,6 meses, Luminal B Her2 positivo 46,1 meses y 36,6 meses para el subtipo Her 2 neu positivo (IC 95 % 48,8-

**Cuadro 10.**

Variable	HR Inferior	IC 95 % Superior	p
Edad ≤o>45a	1,1	0,58-2,11	0,7
Tipo histológico			
Ductal			0,99
Lobulillar	0,9	0,12-6,7	0,93
Ducto-lobulillar	1,1	0,14-9,7	0,86
Micropapilar	0,88	0,055-14,3	0,93
Papilar	0,00	0,00-0,00	0,97
Metaplásico	0,87	0,05-14,1	0,92
Sarcoma	0,00	0,00	0,99
Grado histológico			
G1			0,13
G2	1,9	0,6-5,3	0,21
G3	0,7	0,3-1,4	0,35
cT			
T1			0,11
T2	0,00	0,00	0,97
T3	0,179	0,043-0,748	0,01
T4	0,65	0,25-1,68	0,38
cN			
N0			0,016

66,5; P:0,38).

## DISCUSIÓN

El impacto del tratamiento locorregional en la supervivencia de pacientes con cáncer

de mama estadio IV ha sido ampliamente investigado, con resultados contradictorios; la mayoría ha fallado en demostrar un beneficio en la SG, mientras que otros demuestran mejoría en la SG en pacientes con determinadas

características como la edad, estatus *performance* y presencia de comórbidos, relacionadas con el comportamiento biológico del tumor y a factores anatomoclínicos (tamaño tumoral, grado de diferenciación, estatus ganglionar, positividad de receptores hormonales, sobreexpresión de Her2 neu, índice de proliferación celular, respuesta a la quimioterapia, entre otros). El carácter retrospectivo de los estudios, ausencia de criterios de inclusión en muchas de las series y la detección de sesgos de selección en algunas de ellas hacen que las conclusiones de los mismos sean cuestionadas y se mantenga la controversia sobre el efecto de la cirugía en la supervivencia.

En el servicio de patología mamaria de nuestro centro como protocolo, todas las pacientes con estadio IV de cáncer de mama reciben de entrada tratamiento sistémico con esquemas basados en antraciclinas asociado a taxanos. Durante el período 2006-2016, se identificaron como muestra 106 pacientes, que cumplieron dicho esquema de quimioterapia, 71 pacientes (66,98 %) fueron seleccionadas para tratamiento quirúrgico del tumor primario para control local por respuesta parcial, completa o enfermedad estable, el 84,5 % (n:60) tuvo indicación no paliativa; mientras que la cirugía con carácter paliativo se realizó en 15,5 % (n:11).

En el estudio que presentamos, el tratamiento quirúrgico del tumor primario se asoció con una mayor supervivencia (30,6 vs. 69,9 meses) al compararlo con el grupo de pacientes a las que no se realizó ningún procedimiento quirúrgico en un seguimiento promedio de 33,6 meses (rango 3-102).

Otros autores coinciden con nuestros resultados y concluyen que la cirugía locorregional del tumor primario mejora la supervivencia en pacientes con cáncer de mama metastásico. En un estudio retrospectivo con una muestra de 109 pacientes con cáncer metastásico de mama, sometieron a 52 pacientes a cirugía luego de quimioterapia, reportando una supervivencia

significativamente mayor en las pacientes operadas que tenían pocos sitios de metástasis (P: 0,001), sin diferencias significativas en cuanto al número de metástasis (P: 0,35), manteniendo mejoría en la SG al realizar un análisis multivariable de regresión de Cox a 24 meses de seguimiento sobre todo en las pacientes oligometastásicas y que recibieron quimioterapia<sup>(4,5)</sup>. Neuman y col., en su estudio prospectivo realizado en el período 2000-2004 en 186 pacientes con cáncer de mama estadio IV, seleccionadas como candidatas a cirugía aquellas pacientes Her2 negativas (P: 0,01), tumores de menor tamaño (P: 0,05) y metástasis solitarias (P: 0,001), de las cuales se realizó cirugía a 69 (37 %), reportó una tendencia significativa a la mejoría en la supervivencia de las pacientes sometidas a cirugía que expresaban receptores de estrógeno positivos, receptores de progesterona positivos y Her2 neu negativo, identificados como factores predictivos de mejoría en la supervivencia. La media de supervivencia fue de 35 meses (P: 0,004), sin beneficio en las pacientes triple negativo, lo cual sugiere que el impacto en el control local es mucho mejor con el uso de terapias *target*<sup>(6)</sup>.

La SLE calculada por curva de supervivencia de Kaplan-Meier, permitió demostrar en esta investigación que la cirugía favoreció en términos de meses de período libre de progresión a las pacientes a las que se realizó algún tipo de tratamiento quirúrgico del tumor primario 47,3 meses (IC 95 % 38,09-56,51), (P: 0,00) en comparación con las pacientes que sólo recibieron tratamiento sistémico acompañado o no de radioterapia si lo ameritaban que fue de 11,02 meses (IC 95 % 6,1-15,9). Nguyen y col., demostraron el beneficio del tratamiento locorregional de las pacientes con cáncer de mama metastásicas en comparación con las que sólo recibieron quimioterapia, con una tasa de SG a 5 años de 21 % vs. 14 % y período libre de progresión de 72 % vs. 46 % (P<0,001 ambas),

lo cual apoya nuestros resultados <sup>(7)</sup>.

En pro de establecer criterios para seleccionar a las pacientes con cáncer de mama estadio IV que se beneficiarían de tratamiento quirúrgico del tumor primario, se demostró mediante un análisis multivariable de regresión de Cox la relación estadísticamente significativa con las pacientes ganglios negativos, para N1 (*hazard ratio [HR]* 0,00; IC 95 % 0,00), N2 (*HR* 0,4; IC 95 % 0,17-1,07), y N3 (*HR* 1,38; IC 95 % 0,6-3,09), (P: 0,01), oligometastásicas (*HR* 0,49, IC 95 % 0,25-0,99) (P: 0,04), cuyo sitio de metástasis fuese únicamente óseo (P: 0,02), y a las que se realizó tratamiento quirúrgico (*HR* 6,027; IC 85 % 3,1- 11,36) (P: 0,00).

Otro estudio respecto al tratamiento quirúrgico en pacientes con cáncer de mama metastásico encontró beneficio en la SG, tasa libre de recaída y período libre de progresión en 75 pacientes oligometastásicas tratadas entre 1980-2010, con tasas de SG de 185 meses y período libre de progresión de 68,5 meses, resultados superiores a los obtenidos en nuestro estudio; lo cual probablemente se deba a que las pacientes de nuestro estudio incluyeron aquellas polimetastásicas, reiterando el beneficio de la cirugía en las pacientes que cursan con uno o hasta dos órganos con metástasis y que hayan respondido al tratamiento sistémico inicial, considerando a este un subgrupo de pacientes con mayor supervivencia y mejor pronóstico, con razonable probabilidad de cura <sup>(8)</sup>.

Este trabajo no demostró influencia o asociación estadísticamente significativa en términos de supervivencia ni riesgo acumulado de muerte con las variables independientes Ki67 mayor o menor de 25 % (*HR* 1,03, IC 95 % 0,5-1,9) (P: 0,9), sobreexpresión de Her2neu (*HR* 0,5; IC 95 % 0,27-1,04) (P: 0,06), receptores de estrógeno (*HR* 1,7; IC 95 % 0,9-3,1) (P: 0,08), receptores de progesterona (*HR* 1,6; IC 95 % 0,9-3,01) (P: 0,10), subtipo molecular triple negativo (*HR* 0,83, IC 95 % 0,42-1,62) (P: 0,5), presencia de comórbidos (*HR* 1,2; IC 95 % 0,6-2,7) (P:

0,49), grupo etario mayor o menor de 45 años (*HR* 1,1; IC 95 % 0,5-2,1) (P: 0,72), tamaño tumoral (P: 0,11), grado de diferenciación histológica (P: 0,13), o disección axilar como factor relacionado con mejoría en la supervivencia (*HR* 0,4; IC 95 % 0,05-3,37) (P: 0,25); resultando contradictorio al compararlo con diversos estudios como el de Rashaan y col., donde concluyen que las mujeres con factores pronósticos más favorables (jóvenes, sin comorbilidades, con tumores pequeños, receptores hormonales positivos y oligometastásicas) fueron operadas con mayor frecuencia, demostrando una asociación entre el tratamiento quirúrgico y la supervivencia <sup>(9)</sup>.

Similares resultados obtuvieron Rapiti y col., en el que pusieron de manifiesto que las mujeres tratadas mediante cirugía eran más jóvenes, tumores de tamaño clínico menor (cT) y menor afectación clínica de los ganglios axilares (cN), con una única localización metastásica, donde concluyen que las mujeres con factores pronósticos más favorables (jóvenes, sin comorbilidades, con tumores pequeños, receptores hormonales positivos y oligometastásicas) fueron operadas con mayor frecuencia, demostrando una asociación entre el tratamiento quirúrgico y la supervivencia <sup>(10)</sup>.

Concluimos en que el CM en pacientes metastásicas en nuestro país representa un porcentaje importante, por la imposibilidad para el diagnóstico o tratamiento precoz, bien sea por falta de programas adecuados de pesquisa o dificultad de acceso al sistema público de salud. Aunque el manejo quirúrgico de este subgrupo de pacientes ha sido controversial.

Esta investigación, aunque retrospectiva, ha demostrado un sólido beneficio en la realización de mastectomías no paliativas en el contexto de pacientes con CM estadio IV, especialmente en pacientes oligometastásicas; suponiendo un claro beneficio tanto en SG como en período libre de enfermedad.

Con base en nuestros resultados se recomienda ofrecer la opción de mastectomía total a todas las pacientes CM estado IV, especialmente a

aquellas oligometastásicas, una vez culminado el tratamiento sistémico, con evidencia clínica e imagenológica de respuesta y/o enfermedad estable.

En un futuro se planteará, la realización de un estudio prospectivo, que el grupo de pacientes metastásicas, se aborde el manejo quirúrgico de la mama, y por qué no, de la axila.

## REFERENCIAS

1. Lotersztajn N, Héquet D, Mosbah R, Rouzier R. Place du traitement chirurgical locorégional chez les patientes pré sentant un cancer du sein métastatique d'emblée. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2015;43(4):304-308.
2. Rubio IT. Cirugía del tumor primario en cáncer de mama metastásico: ¿podemos contribuir a mejorar la supervivencia? *Cir Esp*. 2008;83(2):61-64.
3. Khan SA, MD. Surgical management of the novo stage IV breast cancer. *Sem Radiat Oncol*. 2016;26(1):79-86.
4. Quinn M, Kealy R, O'Meara S, Whelan M, Ennis R, Malone C, et al. Is there a role for locoregional surgery in stage IV breast cancer? *Breast*. 2015;24(1):32-37.
5. Fisher B, Jeong J, Anderson S, Bryant J, Fisher E, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*. 2002;347(8):567-575.
6. Neumann HB, Morrogh M, Gonen M, Van Zee KJ, Morrow M, King TA. Stage IV breast cancer in the era of targeted therapy: Does surgery of the primary tumor matter? *Cancer*. 2010; 116(5):1226-1233.
7. Nguyen DHA, Truong PT, Lesperance M, Alexander C, Walter CV, Hayashi E, et al. Can locoregional treatment of the primary tumor improve outcomes for women with stage IV breast cancer at diagnosis? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84:39-45.
8. Kobayashi T, Ischia T, Sakuyama T, Arakawa Y, Nagasaki E, Aiba K, et al. Possible clinical cure of metastatic breast cancer: Lessons from our 30-year experience with oligometastatic breast cancer patients and literature review. *Breast Cancer*. 2012;19(3):218-237.
9. Rashaan ZM, Bastiaannet E, Portielje JE, van de Water W, van der Velde S, Ernst MF, et al. Surgery in metastatic breast cancer: Patients with a favorable profile seem to have the most benefit from surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(1):52-56.
10. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, Fioretta G, Neyroud-Caspar I, Sappino AP, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2743-2749.

## FISIOTERAPIA EN EL LINFEDEMA. EXPERIENCIA DE 13 AÑOS, REPORTE DE DOS CASOS

ELIZABETH PATRICIA OLMOS TORRES

CENTRO DE REHABILITACIÓN NEUROMUSCULAR.

### RESUMEN

El linfedema es un efecto adverso, latente del tratamiento del cáncer de mama. Es la complicación menos atendida, a menudo sin tratamiento y más discapacitante de esta entidad. Entre los factores de riesgo asociados con el desarrollo de linfedema, están la extensión de la disección ganglionar axilar, la radioterapia, las infecciones y la obesidad. **OBJETIVO:** Presentar la experiencia fisioterapéutica de 13 años, de dos pacientes, quienes presentaron linfedema postmastectomía. **CASO CLÍNICO 1.** Paciente femenina de 47 años de edad, con diagnóstico de carcinoma lobulillar infiltrante en mama derecha. Recibió quimioterapia neo-adyuvante, posteriormente se le realizó mastectomía radical derecha. Recibió radioterapia. Evaluada por fisioterapia, presentando linfedema de 10 cm en miembro superior derecho (mano y antebrazo) **CASO CLÍNICO 2.** Paciente femenina de 50 años de edad, con diagnóstico de adenocarcinoma ductal infiltrante grado IIB. Se le realizó mastectomía radical modificada + reconstrucción inmediata. Posteriormente recibió quimioterapia, radioterapia y tratamiento hormonal. Evaluada por fisioterapia, presentando linfedema de 19 cm en miembro superior izquierdo (mano antebrazo y brazo). **CONCLUSIONES:** Después de 13 años de tratamiento y seguimiento del linfedema, las pacientes mostraron una disminución del volumen de linfa a mediano y a largo plazo, mejorando la funcionalidad del brazo y su calidad de vida. Cimentado en dos pilares fundamentales: educación sanitaria y la aplicación del método triada terapéutica.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de mama, linfedema, factores de riesgo, prevención, tratamiento.

---

Recibido: 31/03/2022 Revisado: 12/05/2022

Aceptado para publicación: 30/06/2022

Correspondencia: Elizabeth P Olmos. Av. A. La Carlota quinta Mercedes # 13-10 Caracas, Venezuela.

Tel: +58 416 6143203

E-mail: patriciaolmos1@yahoo.es

---

### SUMMARY

The lymphedema is an adverse, latent effect of the breast cancer treatment. It is the least attended often untreated and most disabling complication of this entity. The risk factors associated with the development of lymphedema include axillary lymph node dissection, radiation therapy, infections, and the obesity. **OBJECTIVE:** To present the 13 year physiotherapeutic experience in two patients who presented with lymphedema postmastectomy. **CLINICAL CASE 1.** Patient 47 year old female was diagnosed with infiltrating lobular carcinoma of the right breast. The patient received neoadjuvant chemotherapy, and subsequently underwent radical right mastectomy. She received radiotherapy. Evaluated by physiotherapy, presenting lymphedema of 10 cm in the right upper limb (hand and forearm) **CLINICAL CASE 2.** 50 year old female patient, diagnosed with infiltrating ductal adenocarcinoma grade IIB. She underwent modified radical mastectomy + immediate reconstruction. Subsequently she received chemotherapy, radiotherapy and hormonal treatment. She was evaluated by physiotherapy, presenting lymphedema of 19 cm in left upper limb (hand, forearm and arm). **CONCLUSIONS:** After 13 years of treatment and follow up of the lymphedema, the patients showed a decrease in the volume of lymph in the medium and long term, improving the functionality of the arm and their quality of life. They results built on two fundamental pillars: The health education and the application of the therapeutic triad method.

**KEY WORDS:** Breast cancer, lymphedema, risk factors, prevention, treatment.

---

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

---

## INTRODUCCIÓN

**L**a mayoría de los cánceres de mama son tumores epiteliales que se desarrollan a partir de las células que recubren los conductos o los lobulillos y se dividen en carcinomas *in situ* y cánceres invasores. - Carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de la mama representa un grupo heterogéneo de lesiones confinadas en los ductos y lobulillos mamarios, sin atravesar la membrana basal <sup>(1)</sup>. - Carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS): hay 2 tipos: clásico y pleomorfo. El CLIS clásico no es maligno, pero aumenta el riesgo de desarrollar carcinoma invasor en cualquiera de las mamas. El CLIS pleomorfo se comporta más como CDIS, debe ser extirpado con márgenes negativos <sup>(2)</sup>.

El linfedema es un efecto adverso latente del tratamiento del cáncer de mama, a menudo sin tratamiento, con consecuencias físicas, psicológicas y deterioro funcional más discapacitante de esta entidad. Es causado por la acumulación del flujo linfático debido a la obstrucción parcial de los vasos o ganglios linfáticos a nivel axilar. Entre los factores de riesgo están la extensión de la disección ganglionar axilar, a mayor número de ganglios extirpados mayor es la probabilidad de linfedema <sup>(3-6)</sup> seguido por la radioterapia <sup>(3,6-8)</sup>.

También puede ser producido por infecciones, principalmente bacterias <sup>(9,10)</sup>; la quimioterapia basada en taxanos <sup>(3)</sup>, la obesidad <sup>(3,4,8,10,11)</sup> y la edad <sup>(8,11)</sup>. Otros factores, son las complicaciones en el posoperatorio inmediato (seromas <sup>(6,11)</sup>, hematomas <sup>(6)</sup>, necrosis cutánea, infecciones de la herida quirúrgica <sup>(6,11)</sup> y cicatrices constrictivas). Aunado a la falta de información sobre las medidas higiénicas del brazo, la detección tardía y la falta de tratamiento.

La literatura reporta diferentes clasificaciones del linfedema basados en la clínica, la etiología, la topografía, la edad de inicio y otros aspectos.

Este estudio tomó el estadiaje del linfedema de la *International Society of Lymphology (ISL)*. Estadio 0: condición subclínica o latente. No hay edema evidente, pero el transporte linfático esta alterado. Estadio 1. Hay acumulación de líquido proteináceo que desaparece con la elevación de la extremidad. Estadio 2. Temprano: la elevación del miembro por sí solo no reduce el linfedema y la depresión del edema con fóvea todavía es manifiesta. Estadio 2. Tardío: consistencia tisular duro-elástica. No deja fóvea, la fibrosis del tejido es cada vez más evidente. Estadio 3. Elefantiasis linfostática.

El tejido es duro (fibrosis) Aparecen cambios tróficos en la piel (engrosamiento, acantosis, depósitos de grasa, crecimiento verrugoso y papilomatosis) <sup>(12)</sup>.

Según la severidad se distinguen tres grados. Grado 1: leve. La diferencia en la circunferencia es de 2 cm - 3 cm. Grado 2: moderado. La diferencia en la circunferencia es de 4 cm-6 cm. Grado 3: grave. La diferencia en la circunferencia es mayor de 6 cm <sup>(13)</sup>.

Este trabajo tiene como objetivo presentar la experiencia fisioterapéutica de dos casos clínicos con linfedema posmastectomía, durante 13 años de tratamiento y seguimiento.

### CASO 1

Paciente femenina de 47 años de edad, con diagnóstico de carcinoma lobulillar infiltrante asociado a fibromatosis en mama derecha T2N1 M0 estadio IIB. RE – RP – HER2 – KI67 baja, fenotipo triple negativo. Recibió quimioterapia neoadyuvante con el siguiente esquema taxotere, adriamicina ciclofosfamida. El día 06/08/07 cumplió tercer ciclo. En estudio de mamografía y eco mamario se evidencia que no hay disminución del tamaño de la lesión. Por lo que se indica cambio de esquema de tratamiento vinorelbina más gemcitabina. El 14/11/2007 cumplió tercer ciclo. En diciembre de 2007 se le realizó mastectomía radical derecha. Negativo para

receptores de estrógenos y progesterona. Cerb2: negativo. Ki-67: actividad proliferativa baja. Recibe radioterapia externa en un acelerador lineal a pared costal y áreas de drenaje ganglionar con fraccionamiento de 150 cGy en 40 sesiones, dosis total 6 040 cGy desde el 29/01/2008 hasta el 13/03/2008.

Evaluada por fisioterapia en octubre de 2008, con un peso de 65 kg y talla: 1,67. Presentó linfedema de 10 cm en miembro superior derecho (MSD). Segmentos comprometidos mano: 5 cm y antebrazo: 5 cm (Cuadro 1). Signo de fóvea positivo en mano, piel en buenas condiciones generales, aumento de la temperatura local (37,8°C) debilidad y limitación funcional en mano, con dificultad para realizar actividades de la vida diaria (AVD) de higiene y vestido. Dificultad en actividades que requieren la prensión y pinza. Tiempo de aparición del linfedema, diez meses después de la mastectomía. Entre los factores de riesgos presente están: 9 ganglios linfáticos resecaados, 3 ganglios positivos, 40 sesiones de radioterapia externa.

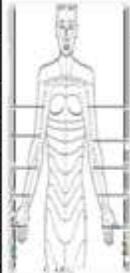
En mayo de 2012, se le realizó ooforectomía bilateral + histerectomía (fibromatosis uterina).

**CASO 2**

Paciente femenina de 50 años de edad, con diagnóstico de adenocarcinoma ductal infiltrante T2N1MO estadio IIB, con infiltración lobulillar, componente ductal *in situ* focal, sin invasión vascular linfática o perineural RE+ RP+ HER2 (-) KI67 5 % fenotipo Luminal A.

En febrero 2006 se le realizó mastectomía radical modificada + reconstrucción inmediata con colgajo del músculo recto anterior del abdomen. El 27/03/2006 inicia tratamiento con quimioterapia a base de esquema adriamicina ciclofosfamida cada 21 días, por 4 ciclos. Seguimiento de radioterapia externa en acelerador lineal a pared costal y áreas de drenaje ganglionar 4 500 cGy y *boost* de 900 cGy con fraccionamiento de 150 cGy diario del 26/06 al 14/08/2006. Posteriormente docetaxel por 4 ciclos, último ciclo 07/11/2006. Continuó con tratamiento con bloqueo hormonal a base de tamoxifeno 20 mg al día por 5 años.

**Cuadro 1.** Caso 1. Circometría. Medición de los perímetros de MSD

MSD							Circometría		MSI		
Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha		Fecha		Fecha	
9-2021	2017	6-2012	5-2010	7-2009	7-12-2008	24-8-2008					
Medidas	Medidas	Medidas	Medidas	Medidas	Medidas	Medidas			Medidas		
32	32	32	32	32	32	32			32		
27	27	27	27	27	27	27			27		
19	19	19,5	20	20	20	21,5			19,5		
16,5	17	16,5	16	17	16	18,5			15,5		
21,5	21	21	22	22	24	25			20		
116	116	116	116	118	119	124		114			
↓2	↓2	↓2	↓2	↓4	↓5						
									10		



metacarpianos (base del pulgar), 2 cm por arriba de la apófisis estiloides del cúbito, 2 cm por debajo y por arriba del olecranon y 16 cm por arriba de esta última eminencia ósea <sup>(14,15)</sup>. La diferencia de la sumatoria de los dos brazos indica el volumen de linfedema. Se realizó la prueba clínica de fóvea a la presión digital, la palpación para la consistencia del edema, se inspeccionó el estado de la piel, se preguntó la dominancia manual, la ocupación y uso de sistema de compresión en el brazo.

Se evaluó las amplitudes del movimiento articular en hombro y las limitaciones funcionales del brazo a través de la realización de las AVD. Los resultados obtenidos se registraron en formatos previamente diseñados a partir del cual se elaboró un plan de tratamiento. También se estimaron los factores de riesgos, (seleccionados mediante reportes clínicos y un interrogatorio).

El tratamiento se desarrolló en dos fases: I. Educación sanitaria: inicialmente se les proporcionó a las pacientes toda la información a través de charlas educativas, personalizadas (mostrando los factores de riesgos presentes) y en grupo. También, por medio de material escrito acerca del linfedema, las manifestaciones clínicas, los cuidados e higiene para mantener sana la piel del brazo, los ejercicios indicados para la prevención y tratamiento del linfedema. II. Aplicación de un método de tratamiento denominado triada terapéutica <sup>(16)</sup> formado por (crioterapia <sup>(17)</sup>, drenajes <sup>(18)</sup> y ejercicios).

El esquema de tratamiento se cumplió en el Centro de Rehabilitación Neuromuscular, en un lapso de tiempo de 13 años, de los cuales, de cuatro a cinco años recibieron terapia física, cumplidos de forma regular. Iniciando con una frecuencia de tres veces por semana y gradualmente de acuerdo a la evolución presentada, se distanciaron a una vez por semana. Posteriormente pasan a control, con seguimientos trimestrales y luego semestrales hasta octubre de 2021.

**CASO 1.** Presentó linfedema en mano y antebrazo, con mayor aumento del volumen de

linfa en mano: 5 cm. Con base a las características físicas del edema, se clasificó en estadio 2, temprano, con severidad grado 3. Signo de fóvea positivo, edema blando al tacto, responde parcialmente al drenaje linfático postural (DLP), sin cambios en los tejidos blandos (piel y tejido celular subcutáneo TCS).

Mostró buena respuesta a la terapia física con evolución satisfactoria. No se evidenció ninguna complicación durante el tratamiento ni durante el seguimiento (Figura 1). Mantuvo un peso corporal con muy pocas variaciones.



**Figura 1.** Linfedema en mano y antebrazo, MSD.

**CASO 2.** Presentó linfedema en mano, antebrazo y brazo, que aumentó a 25,5 cm en MSI después de dos episodios de infección en el brazo (erisipela y posteriormente linfangitis.) Con mayor volumen de linfa en antebrazo: 13 cm, seguido por el brazo: 9,5 cm y mano: 3 cm. Linfedema: estadio 2, tardío, con severidad grado 3. Deja fóvea a la presión fuerte, edema de consistencia duro-elástico al tacto, piel distendida, con cambios en el color (oscuro), no reduce con los cambios de postura (DLP), presentó aumento de peso y cambios en la morfología de MSI, impotencia funcional y consecuencias psicológicas importantes, que ameritó tratamiento físico y psicológico.

Respondió de forma lenta a la terapia física, pero mostrando mejoría clínica de los tejidos blandos con disminución del edema (Figura 2). Presentó aumento del peso corporal de 7 300 kg. El linfedema de MSI presentó más complicaciones que el de MSD.

Si bien, ambos edemas mostraron una clasificación de acuerdo al volumen en grado 3 (grave), no se evidenciaron otras manifestaciones clínicas en la piel y TCS, salvo las señaladas.

No se observó cambios estructurales, probablemente por la intervención temprana a fisioterapia que evitó el daño en los tejidos blandos.

Las pacientes presentaron dominancia manual derecha, de profesión bioanalistas y no utilizaron ningún sistema de compresión en el brazo.

Actualmente se encuentran libres de enfermedad, con linfedema leve en sus brazos y activas laboralmente.

Podemos concluir en: aproximadamente entre 5 % al 30 % de la población con cáncer de mama padecerá linfedema<sup>(19)</sup>. No hay estudios estadísticos que indiquen que el linfedema pueda prevenirse, debido a la complejidad en la patogenia y a las diferencias individuales. La historia natural del linfedema es una complicación del tratamiento del cáncer de mama y lleva implícitos riesgos inevitables como la disección ganglionar axilar y la radioterapia, no obstante, trabajando en la prevención de algunos factores se puede reducir el riesgo.

Entre los factores de riesgos modificables están: la movilización precoz del brazo en el posoperatorio inmediato, las medidas de higiene y autocuidado, el control de peso, la detección



**Figura 2.** Linfedema en mano, antebrazo y brazo MSI .

temprana (reconocimiento de los primeros síntomas) y el tratamiento oportuno, son factores modificables, en los que se pueden producir cambios significativos.

La prevención del linfedema en el paciente con cáncer de mama es una prevención secundaria; para lograrlo es determinante la educación a través de la enseñanza de nuevos hábitos de vida. El fisioterapeuta capacita al paciente en la prevención de las complicaciones derivadas de su propia enfermedad.

Después de 13 años de tratamiento y seguimiento del linfedema, las pacientes mostraron una disminución del linfedema a mediano y largo plazo, cimentados en dos pilares fundamentales; educación sanitaria y el método triada terapéutica.

Las participantes mejoraron la funcionalidad del miembro superior, medida por la correcta ejecución en las AVD, tales como (peinarse, abrocharse el brassier, cerrar el cierre, alcanzar objetos en alto, asir objetos con la mano, abrir y cerrar frascos, escribir y realizar pinza fina).

Manifestaron mejor estado físico de salud, y mejor estado emocional, reflejados en bienestar y mejoras en su calidad de vida.

Las infecciones por erisipela y linfangitis aumentan la carga linfática en el miembro superior comprometido.

El linfedema en brazo limita la flexo elevación de hombro y en mano limita las funciones de prensión y pinza fina.

El diagnóstico precoz incrementa las perspectivas de recuperación, por lo tanto, la eficacia en el tratamiento estará en relación directa con la precocidad de instauración y tratamiento del mismo.

La limitación de este trabajo fue la falta de estudios complementarios (info-gammagrafía) para una mejor valoración, diagnóstico y manejo del linfedema.

Dada la complejidad del linfedema, su abordaje terapéutico también lo es, siendo

un desafío para fisioterapeutas y médicos. Contamos con el tratamiento conservador que aplicado desde estadios tempranos responde favorablemente y el tratamiento quirúrgico indicado para los pacientes con progresión de la enfermedad.

**Recomendamos:** la educación sanitaria es un programa de intervención terapéutica, debe iniciarse una vez que el paciente es intervenido quirúrgicamente (Mastectomía). Se recomiendan las movilizaciones tempranas en el brazo para evitar la retención de líquidos, la rigidez del hombro, la retracción de tejidos blandos y la atrofia muscular posquirúrgica. El ejercicio ha demostrado ser una herramienta eficaz en la prevención del linfedema <sup>(20)</sup>. Todo paciente debe tener presente que el conocimiento y cumplimiento de las medidas de higiene y autocuidado del brazo, son fundamentales en la prevención.

### Responsabilidades éticas

Se obtuvo el consentimiento informado de las dos participantes para la publicación de imágenes contenidas en este manuscrito, se resguarda su identidad.

## REFERENCIAS

1. Dominguez F, Blas J, de Castro G, editores. Guías clínicas de la asociación española de cirujanos. Cirugía de la mama. 2ª edición. Madrid: Arán Ediciones; 2017.
2. Kosir MA. Cáncer de mama. Evaluación de los trastornos mamarios. 2020. Disponible en: URL: <https://www.msmanuals.com/es-ve/professional/ginecolog%C3%ADa-y-obstetricia/trastornos-mamarios/evaluaci%C3%B3n-de-los-trastornos-mamarios>
3. Kilbreath SL, Refshauge KM, Beith JM, Ward LC, Ung OA, Dylke ES, et al. Risk factors for lymphoedema in women with breast cancer: A large prospective cohort. *Breast*. 2016;28:29-36.
4. Togawa K, Ma H, Sullivan-Halley J, Neuhaus ML, Imai Y, Baumgartner KB, et al. Risk factors for

- self-reported arm lymphedema among female breast cancer survivors: A prospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2014;16(4):414.
5. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):500-515.
  6. Golshan M, Smith B. Prevention and management of arm lymphedema in the patient with breast cancer. *J Support Oncol.* 2006;4(8):381-386.
  7. Modi S, Stanton AW, Svensson WE, Peters AM, Mortimer PS, Levick JR. Human lymphatic pumping measured in healthy and lymphoedematous arms by lymphatic congestion lymphoscintigraphy. *J Physiol.* 2007;583(Pt 1):271-285.
  8. Bentzen SM, Dische S. Morbidity related to axillary irradiation in the treatment of breast cancer. *Acta Oncol.* 2000;39(3):337-347.
  9. Vaillant L, Gironet N. Complications infectieuses des lymphoedèmes [Infectious complications of lymphedema]. *Rev Med Interne.* 2002;23(Suppl 3):S403-407.
  10. Ferguson CM, Swaroop MN, Horick N, Skolny MN, Miller CL, Jammallo LS, et al. Impact of ipsilateral blood draws, injections, blood pressure measurements, and air travel on the risk of lymphedema for patients treated for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(7):691-698.
  11. Bevilacqua JL, Kattan MW, Changhong Y, Koifman S, Mattos IE, Koifman RJ, et al. Nomograms for predicting the risk of arm lymphedema after axillary dissection in breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(8):2580-2589.
  12. [No Auyhor's List]. Executive Committee of the International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology.* 2020;53(1):3-19.
  13. Arias-Cuadrado A, MJ, Álvarez Vázquez R, Mourelle M, Villarino- Díaz Jiménez C. Clínica, clasificación y estadiaje del linfedema. *Rehabilitación (Madr).* 2010;44(Supl 1):S29-34.
  14. Cuello-Villaverde E, Forner-Cordero I, Forner-Coredero A. Linfedema: métodos de medición y criterios diagnósticos. *Rehabilitación (Madr).* 2010;44(Supl 1):S21-28.
  15. Taylor R, Jayasinghe UW, Koelmeyer L, Ung O, Boyages J. Reliability and validity of arm volume measurements for assessment of lymphedema. *Phys Ther.* 2006;86(2):205-214.
  16. Olmos Torres EP. Triada terapéutica para el tratamiento del linfedema posmastectomía. *Rev Venez Oncol.* 2018;30(2):137-147.
  17. Olmos Torres EP. Crioterapia: dos modalidades terapéuticas para la rehabilitación del linfedema. *Rev Venez Oncol.* 2020;32(4):216-223.
  18. Olmos Torres EP. Drenajes linfáticos para tratamiento del linfedema secundario a cáncer de mama. Fundamentación teórica y mecánica. *Rev Venez Oncol.* 2021;33(3):143-154.
  19. Szuba A, Shin WS, Strauss HW, Rockson S. The third circulation: Radionuclide lymphoscintigraphy in the evaluation of lymphedema. *J Nucl Med.* 2003;44(1):43-57.
  20. Park JH, Lee WH, Chung HS. Incidence and risk factors of breast cancer lymphoedema. *J Clin Nurs.* 2008;17(11):1450-1459.

## CARCINOMATOSIS LEPTOMENÍNGEA COMO DEBUT DE CARCINOMA LOBULAR DE MAMA LUMINAL TIPO A

ANTOINE JERI-YABAR, ANDRÉS QUEVEDO-RAMÍREZ, SEBASTIÁN PRADO-NÚÑEZ, SANTIAGO BELTRÁN-FLORES, CLAUDIA LOZADA ZINGONI

CLÍNICA ANGLO AMERICANA, DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA Y ONCOLOGÍA MÉDICA. LIMA, PERÚ.

### RESUMEN

La carcinomatosis leptomeníngea es una presentación inusual de cáncer de mama avanzado y es más raro en pacientes con el subtipo molecular HR+/HER2-. **CASO CLÍNICO:** Paciente de 53 años procedente de Perú, sin antecedentes de importancia, fue admitida por presentar disminución de fuerza muscular en miembros inferiores asociados a parestesias y dolor neuropático. Se realizó resonancia magnética de cerebro y se detectó infiltración leptomeníngea. Examen físico disminución de fuerza muscular en ambos miembros inferiores y arreflexia, y lesión sólida, no dolorosa, adherida a planos profundos en el cuadrante superior izquierdo de mama izquierda asociado a retracción del pezón del mismo lado. **DISCUSIÓN:** Carcinomatosis leptomeníngea secundaria a cáncer de mama fue considerado como diagnóstico diferencial se inició corticoterapia por compresión de médula espinal. Biopsia de lesión en mama reveló carcinoma invasivo lobular HR+/HER2-. Una extensa cantidad de neoplasias pueden ser asociadas con carcinomatosis leptomeníngea, entre las más comunes está el cáncer de pulmón, melanoma y cáncer de mama. Sin embargo, el cáncer de mama triple negativo es el más usual. El pronóstico es pobre y no hay tratamiento estándar. **CONCLUSIÓN:** Múltiples tratamientos han sido propuestos, pero se requiere más investigación para mejorar pronóstico y calidad de vida de los pacientes. Actualmente está siendo tratada con ribociclib y letrozol las cuales han demostrado aumento de la supervivencia total en pacientes con cáncer de mama avanzados con HR+/HER+.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de mama, carcinomatosis leptomeníngea, HER2 negativo.

### SUMMARY

The leptomeningeal carcinomatosis is an uncommon presentation of the advanced breast cancer and is even rarer in patients with HR+/HER2- molecular subtype. **CLINICAL CASE:** A 53 year old Peruvian woman without any relevant past medical history was admitted for lower limb weakness, paresthesia, and neuropathic pain. A magnetic resonance imaging revealed the leptomeningeal infiltration. On physical examination, the lower limbs weakness and arreflexia found, as well as, a solid, non-tender, non-mobile mass in the left upper quadrant of the left breast with the retracted nipple. **DISCUSSION:** The leptomeningeal carcinomatosis (secondary to breast cancer suspected and corticosteroid treatment for the spinal cord compression started. A biopsy of the lesion revealed invasive lobular breast cancer HR+/HER2-. A wide variety of neoplasia can have leptomeningeal carcinomatosis; among the most common are the lung cancer, the melanoma, and the breast cancer. However, the triple negative breast cancer is usually involved rather than HER2 negative breast cancer such as in this patient. The prognosis is poor and there is not exits a standard treatment. **CONCLUSION:** The multiple medications been proposed but there is a need for more research to improve the prognosis and the quality of life of the patients with the leptomeningeal carcinomatosis. Actually, the patient treated with the ribociclib and the letrozole, which recently been reported to increase overall survival in the advanced breast cancer with HR+/HER2.

**KEY WORDS:** Breast cancer, leptomeningeal carcinomatosis, HER2 negative.

---

Recibido: 31/05/2022 Revisado: 22/06/2022

Aceptado para publicación: 18/08/2022

Correspondencia: Antoine Jeri-Yabar. Calle Amarillis  
154 Dpto 202, Lima, Perú. Tel: +51987849284.

E-mail: antoinejeri96@gmail.com

---

---

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

---

## INTRODUCCIÓN

**L**a carcinomatosis leptomenígea (CL), también llamada meningitis neoplásica o enfermedad leptomenígea, es una infiltración de células tumorales a las meninges. Este fenómeno es inusual y una complicación desafiante que ha sido asociada a diferentes tipos de neoplasia como: cáncer de pulmón, melanoma y en algunos casos cáncer de mama <sup>(1)</sup>.

Aproximadamente 5 % de pacientes con cáncer de mama desarrollan CL; es más común en pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC) y el subtipo lobular <sup>(2)</sup>. La presentación clínica es variada, pero un alto número de pacientes presentan cefaleas recurrentes, alteración mental, signos cerebelosos, disminución de fuerza muscular en miembros inferiores y dolor lumbar. Para realizar el diagnóstico, neuroimágenes y estudios del líquido cefalorraquídeo (LCR) son necesarios. Actualmente, no hay tratamiento estándar para la CL lo que resulta en un pronóstico pobre para los pacientes con esta complicación, con una media de supervivencia de 6-8 semanas sin tratamiento; sin embargo, en algunos casos se ha evidenciado que esta puede aumentar con diferentes tratamientos <sup>(1)</sup>.

Presentamos una paciente de 53 años procedente de Lima, Perú, que fue admitida al hospital por presentar disminución de fuerza muscular, lo que parecía un diagnóstico neurológico se convirtió en un debut de cáncer de mama (HR+/HER2-) con CL.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 53 años de Lima, Perú sin antecedentes patológicos de importancia, acude al hospital por presentar disminución de fuerza muscular en miembros inferiores, parestesia y dolor neuropático 2 meses antes del ingreso y que progresó hasta necesitar una silla de ruedas 5 semanas antes de ser admitida por incapacidad

de permanecer en bipedestación. La paciente reportó tos seca no productiva 3 semanas antes del ingreso asociado a una pérdida de peso de 5 kg en 2 meses. Negó fiebre, diplopía, cefalea. Su historia clínica era significativa por ser no fumadora y recibir 2 dosis de vacuna COVID-19 Sinopharm®. Antes de ser admitida, se realiza una resonancia magnética cerebral (RMN) y de columna donde se evidencia realce leptomenígeo desde la unión bulbomedular hasta el *conus medularis* (Figura 1).



**Figura 1.** Resonancia magnética de columna en T1 que demuestra realce en leptomeninges.

Durante el examen físico, su pulso era de 98/min, respiración 18/min, presión arterial 120/60 y temperatura 36,6 °C. A la auscultación, el murmullo vesicular bien en ambos campos pulmonares, no alteraciones fueron encontradas en el examen cardiológico ni abdominal. En el

examen neurológico, se evidenció arreflexia en ambos miembros inferiores y disminución de la fuerza muscular (2+/5). El examen de mamas reveló una lesión sólida, no dolorosa, adherida a planos profundos de 5 cm aproximadamente en el cuadrante superior izquierdo de la mama izquierda, así como una retracción del pezón ipsilateral y adenopatías axilares múltiples. No se evidenciaron más alteraciones. Sus exámenes de laboratorio al ingreso son mostrados en el Cuadro 1.

**Cuadro 1.** Valores de Laboratorio al ingreso

Examen de Laboratorio	Valor	Valor normal
Leucocitos	4 690	(4 400-11 300)
Hemoglobina	15,4	(12,3-15,3)
Plaquetas	305 000	(177-393 x103)
Creatinina	0,6	(0,5-1,2)
Urea	33,4	(11-50)
PCR	0,04	(0,0-0,50)
Glucosa	72,8	(70-100)
ANA	Neg	
p-ANCA	Neg	
c-ANCA	Neg	
Anti-Sm	Neg	
Ácido Fólico	13,88	(4,80-37,30)
B12	942,5	(174,0-878,0)
B2microglobulina	2,11	(0,60-2,40)
LDH	212	(135,0-214,0)
INR	1,04	(0,8-1,2)
aPPT	27,9	<43
VDRL	NR	
HIV1-2	NR	
HTLV1-2	NR	

Se realizó una punción lumbar y se inició tratamiento con dexametasona 8 mg cada 12 h por signos de compresión medular. El

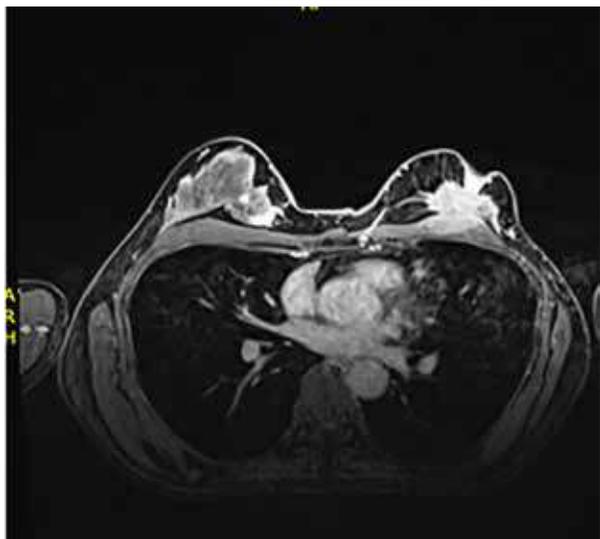
LCR mostró pleocitosis leve: 12 células/mm<sup>3</sup>, hiperproteíorraquia 126,3 mg/dL, LDH 258 UI/L en LCR y 212 en suero (Cuadro 2). El LCR fue mandado a patología para PAP/*Block cell* que resultó positivo para células neoplásicas.

**Cuadro 2.** Análisis de líquido cefalorraquídeo

Análisis de LCR	Valores	Valores Normales
Color	Xantocromía	
Leucocitos	12	(0-5)
Hematíes	4	
pH	8	(7,8-8,2)
Glucosa	13,7	(40-70)
Proteínas	126,3	(15-45)
LDH	258	
PAP/BLOCK cell	Positivo	

Se solicitó RMN de mama donde se evidenció una lesión sugerente de cáncer en región retro-areolar de la mama izquierda con infiltración del pectoral mayor. También, se evidenció signos sugestivos de involucramiento en la mama derecha (Figura 2). La RMN abdominal demostró múltiples lesiones en hígado sugerentes de metástasis. La gammagrafía ósea demostró una lesión focal en el húmero izquierdo y en el décimo arco costal derecho, sugerente de metástasis óseas.

Los resultados de la biopsia de mama revelaron cáncer de lobular invasivo HR+/HER2- y Ki67 de 5 %. El diagnóstico de carcinomatosis leptomenígea secundario a cáncer de mama fue hecho. Se inició tratamiento con ribbociclib y letrozol asociado a radioterapia. La paciente continúa recibiendo tratamiento 3 meses desde el diagnóstico.



**Figura 2.** Resonancia magnética de mama mostrando lesiones sólidas en ambas mamas.

## DISCUSIÓN

La CL es definida como infiltración de células tumorales en las meninges, y está asociado típicamente a melanoma y cáncer de pulmón. Sin embargo, también se ha observado como presentación primaria en la recaída de cáncer de mama con la incidencia siendo 5 % en todos los subtipos de cáncer de mama y siendo más prominente en el carcinoma lobular.

Dentro del 5 % de incidencia, el subtipo molecular más común es el cáncer de mama triple negativo que alcanza entre el 21 %-40,5 % de los casos<sup>(3)</sup>. Nosotros reportamos una paciente de 53 años que debutó con CL secundaria a cáncer de mama que fue biopsiado y demostró ser el siguiente subtipo molecular: HER 2 negativo, receptor hormonal positivo, siendo esto un debut altamente inusual porque la sobre expresión de HER 2 está asociada al incremento de incidencia de CL y metástasis en el sistema nervioso central (SNC) en comparación de otros subtipos moleculares, como por ejemplo el de la paciente

presentada. Más allá, el subtipo luminal A y que el tumor sea receptor de estrógeno positivo, está relacionado con la más mínima asociación de LC y metástasis del SNC en comparación de otros subtipos<sup>(4)</sup>.

Las manifestaciones clínicas de CL son extensas y reflejan el involucramiento del SNC. Se puede manifestar como cefalea recurrente o disminución de fuerza muscular como en el caso de la paciente presentada. También, náusea, vómito, episodios convulsivos y trastornos de la marcha son comunes. Algunas presentaciones no comunes de CL son diabetes insípida y fiebre central<sup>(5)</sup>.

La presentación clínica de CL es compleja y es inusual de metástasis al SNC. La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) recomienda la combinación de RMN y estudio citológico de LCR para el diagnóstico de CL<sup>(6)</sup>, pero debido a la baja sensibilidad y especificidad, múltiples punciones lumbares pueden ser requeridas. Se han propuesto diferentes *biomarkers* nuevos para no solo diagnosticar CL, sino también para diferenciarlos de metástasis de cerebro como por ejemplo EpCAM; esta investigación está demostrando resultados prometedores, sin embargo, sigue faltando suficiente data<sup>(7)</sup>.

El pronóstico de los pacientes con CL no es prometedor; en una cohorte de 423 pacientes con cáncer de mama y carcinomatosis leptomeningea supervivencia total promedio fue de 6,9 meses<sup>(8)</sup>. El tratamiento en esta área no está bien definido, aunque en el presente hay ensayos clínicos que pueden proveer una esperanza, el pronóstico sigue siendo muy pobre<sup>(9)</sup>. El tratamiento actual consiste en proporcionar la mejor calidad de vida posible y obtener metas realistas en cada paciente. Es importante considerar los 4 factores pronósticos más importantes: estado *performance* ECOG, estatus no triple negativo, involucramiento exterior al SNC y la presencia de encefalopatía en el debut<sup>(5)</sup>.

Se han propuesto diferentes combinaciones de tratamiento con el uso de metotrexate,

citarabina liposomal y tiotepa intratecal pero siguen habiendo desafíos; por ejemplo, como alcanzar un diagnóstico temprano y utilizar una droga que pasa la barrera hematoencefálica <sup>(10)</sup>. Aunque en los últimos años se ha estudiado más sobre LC, todavía queda más investigación por realizar para así aumentar la calidad de vida de estos pacientes y su supervivencia total.

Con respecto al tratamiento de cáncer de mama avanzado HER2-/HR+, nuevos descubrimientos están siendo realizados. En uno de los ensayos clínicos recientes que está siendo llevado a cabo en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado subtipo molecular HR+/HER2, se ha demostrado que ribbociclib en adición con letrozol aumenta la supervivencia en más de 12 meses sin efectos adversos significativos cuando es comparado con placebo y letrozole. Asimismo, 52 % de las participantes en el ensayo clínico de ribbociclib y letrozole, siguen vivas 5 años después de comenzar el tratamiento <sup>(11)</sup>. La paciente que presentamos está recibiendo actualmente ribbociclib y letrozole y está tolerando el tratamiento adecuadamente.

Concluimos en que la carcinomatosis leptomenígea es una complicación rara de cáncer de mama avanzado tipo luminal A. El diagnóstico es retador y el tratamiento no se encuentra bien establecido. Sin embargo, ensayos clínicos están siendo llevado a cabo mostrando resultados prometedores.

## REFERENCIAS

- Figura N, Rizk V, Armanghani A, Arrington J, Etame A, Han H, et al. Breast leptomeningeal disease: A review of current practices and updates on management. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;177:277-294.
- Franzoi MA, Hortobagyi A. Leptomeningeal carcinomatosis in patients with breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;135:85-94.
- Sacco K, Muhammad A, Saleem W, Alshaker H, Monzon L, Islam M, et al. Leptomeningeal carcinomatosis as the primary presentation of relapse in breast cancer (review). *Oncol Lett.* 2016;12:778-782.
- Scott B, Kesari S. Leptomeningeal metastases in breast cancer. *Am J Cancer Res.* 2013;3(2):117-125.
- Mollica L, Leli C, Puglisi S, Sardi S, Sottotetti F. Leptomeningeal carcinomatosis and breast cancer: A systematic review of current evidence on diagnosis, treatment and prognosis. *Drugs Context.* 2021;(10)2021:6-6.
- Le Rhun E, Weller M, Brandsma D. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with leptomeningeal metastasis from solid tumours. *Ann Oncol.* 2017;28(Suppl 4):iv84-iv99. doi:10.1093/annonc/mdx221
- Angus L, Martens JWM, van den Bent MJ, Sillevs Smitt PAE, Sleijfer S, Jager A. Novel methods to diagnose leptomeningeal metastases in breast cancer. *Neuro Oncol.* 2019;21(4):428-439. doi:10.1093/neuonc/ny186
- Znidaric T, Gugic J, Marinko T, Gojkovic Horvat A, Paulin Kosir M, et al. Breast cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease: 10-year results of a national cohort with validation of prognostic indexes. *Breast J.* 2019;25(6):1117-1125. doi:10.1111/tbj.13433
- Brastianos PK, Strickland MR, Lee EQ, Wang N, Cohen J, Chukwueke U, et al. Phase II study of ipilimumab and nivolumab in leptomeningeal carcinomatosis. *Nat Commun.* 2021;12:5954. https://doi.org/10.1038/s41467-021-25859-y
- Srinivasalu V, Subramaniam N, Philip A, Jose W, Pavithran K. Triple intrathecal chemotherapy for leptomeningeal carcinomatosis in solid tumors: Treatment outcomes, response and their determinants. *Indian J Cancer.* 2021;58(1):84-90.
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris III HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, et al. Overall Survival (OS) results from the phase III MONALEESA-2 (ML-2) trial of postmenopausal patients (pts) with hormone receptor positive/human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) and ribociclib (RIB). *Oncology PR.* Disponible en: URL: <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/overall-survival-os-results-from-the-phase-iii-monaleesa-2-ml-2-trial-of-postmenopausal-patients-pts-with-hormone-receptor-positive-human-epi>

## ¿ES EL SARS-COV-2 ONCOLÍTICO?

SAÚL ANTONIO VILLASMIL BASTIDAS, JOSÉ ÁNGEL URIBE PADRÓN, LEONARDO ACOSTA PÉREZ, MIRIAM JUYACSIRA VILLASMIL BASTIDAS

FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA. CÁTEDRA DE BIOQUÍMICA.

### RESUMEN

Es conocida la capacidad de algunos virus responsables de inducir al cáncer. Más recientemente también se ha estudiado el potencial oncolítico de algunos virus; su utilidad en la terapia contra el cáncer, ya sea induciendo la lisis celular al infectar las células tumorales y/o por potenciar mecanismos de inmunidad innata y adaptativa contra células cancerosas de manera específica. En esta línea, llama la atención como algunos pacientes oncológicos, incluso algunos refractarios a tratamiento, e infectados con coronavirus del SARS-CoV-2 y quienes desarrollan la enfermedad causada por el coronavirus 2019 se observa remisión del tumor. En la terapia contra el cáncer, se han ideado algunos medios para atacar al tumor e inducir apoptosis de las células enfermas, pudiendo aprovecharse la actividad de virus oncolíticos ya conocidos pero modificados con proteínas del coronavirus 2, tanto en la terapéutica directa como vacunas orientadas hacía pacientes oncológicos, abriendo así la posibilidad de obtener inmunidad contra la enfermedad por coronavirus 2019 y mantener o potenciar la actividad terapéutica oncológica, por lo cual surge la necesidad de investigar el potencial oncolítico del coronavirus 2.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, SARS-CoV-2, oncolítico, inmunidad, vacunas.

### SUMMARY

The ability of some viruses responsible for inducing cancer known for us. More recently, the oncolytic potential of some viruses has been studied, its usefulness in the cancer therapy, either by inducing cell lysis by infecting tumor cells and or by enhancing mechanisms of innate and adaptive immunity against cancer cells in a specific way. In this line, it is striking how some cancer patients, including some refractory to treatment, and infected with SARS-CoV-2 coronavirus and those who develop the disease caused by the coronavirus 2019 remission of the tumor has been observed. In the cancer therapy, some means have been devised to attack the tumor, and induces the apoptosis of the diseased cells; are being able to take advantage of the activity of oncolytic viruses already known but modified with coronavirus 2 proteins, both in direct therapy and vaccines aimed at cancer patients, this opening the possibility to obtain immunity against coronavirus disease 2019 and maintain or enhance the oncological therapeutic activity, which is why the need arises to investigate the oncolytic potential of the coronavirus 2.

**KEYWORDS:** Cáncer, SARS-CoV-2, oncolytic, immunity, vaccines.

---

Recibido: 30/03/2022 Revisado: 25/05/2022

Aceptado para publicación: 21/06/2022

Correspondencia: Saúl A. Villasmil Bastidas. Instituto de Medicina Experimental. UCV. PB oficina 130. Tel: +58 416 6062722 / 212 6053601  
E-mail: saulvillasmil@gmail.com

---

---

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

---

Existen algunos virus capaces de inducir la desprogramación de células y llevar al cáncer. Entre estos virus se describen aquellos cuyo material genético es ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN). En la actualidad se reconocen siete oncovirus humanos. Estos son: el virus de *Epstein-Barr* (EBV), el virus del papiloma humano (HPV), virus de hepatitis B y C (HBV y HCV), el virus linfotrópico de células T humanas-1 (HTLV-1), herpes virus humano-8 (HHV-8) y papiloma virus de células de Merkel (MCPyV) <sup>(1)</sup>. El camino desde la infección viral hasta la tumorigénesis es lento e ineficiente; solo una minoría de las personas infectadas progresa a cáncer, por lo general años o incluso décadas después de la infección primaria <sup>(2)</sup>.

En las últimas décadas, se ha estudiado el potencial oncolítico de los virus, y su utilidad en la terapia contra el cáncer, apoyado no sólo en su capacidad de inducir la lisis celular al infectar las células tumorales específicamente, sino además potenciando los mecanismos de inmunidad innata y adaptativa del paciente, contra dichas células, de manera más selectiva y eficiente <sup>(3)</sup>. A raíz de esas hipótesis, se han establecido estudios con diversos virus con potencial oncolítico (distintos tipos de adenovirus, herpes virus simple tipo 1, entre otros) hasta ahora en su mayoría en modelos animales, sin embargo, hoy en día existen diversos estudios en fase III, con un perfil de seguridad aceptable <sup>(4)</sup>.

Desde el comienzo de la pandemia en 2019, han sido mucho los estudios realizados en referencia al coronavirus causal del Síndrome Respiratorio Agudo tipo 2 (SARS-CoV-2), y hasta vacunas se han logrado desarrollar utilizando su material genético <sup>(5,6)</sup>. Dentro de estos estudios, en esta serie de evidencias se destaca la remisión de algunos cánceres ya descritos como casos reportados en la literatura lo que abre la puerta para continuar con investigaciones relacionadas <sup>(7)</sup>.

La remisión temporal descrita por Pasin y col. <sup>(7)</sup>, de un paciente varón con linfoma de

células T/natural killer (NK) refractario durante la infección y desarrollo de la enfermedad causada por el coronavirus -19 (COVID-19) y que luego de superarla recae. Los lleva a pensar que el SARS-CoV-2 puede tener algún tipo de actividad oncolítica. Evidenciado por la mejora clínica y de laboratorio descritos. El agotamiento de linfocitos inducido por SARS-CoV-2 tiene un papel de diagnóstico fundamental y representa una herramienta pronóstica válida. En pacientes recuperados de COVID-19 se ha documentado aumentos del recuento de linfocitos. En los pacientes COVID-19 se desarrolla una enorme tormenta de citoquinas, y la muerte se da por “síndrome hiperferritinémico”. Posiblemente el microambiente dado por la inflamación podría cambiar las funciones efectoras de las células NK, en COVID o formas inflamatorias secundarias del síndrome hiperferritinémico, se elevan interleukina 6 (IL-6) e interleukina 10 (IL10), como se ha observado en pacientes contaminados con SARS-CoV-2 y reducen la citotoxicidad de las células NK y aumenta la expresión del antígeno de diferenciación 94 (CD94 o NKG2A), lo que es muy importante para matar (eliminar) las células infectadas por el virus <sup>(8)</sup>. Las células NK expresan la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), así que el virus puede infectarlas y es lo que llevaría a la disminución de la toxicidad por supresión de sus funciones <sup>(7)</sup>.

Por otro lado, Challenor y col. <sup>(9)</sup> reportaron un interesante caso de remisión de linfoma de Hodgkin. Plantearon la hipótesis que la infección por SARS-CoV-2, es quien desencadenó la respuesta antitumoral y, que el mecanismo de acción podría deberse a una reactividad cruzada de células T específicas del patógeno con antígenos del tumor y la activación de células NK, llevado a cabo por las citoquinas inflamatorias que son secretadas en respuesta a la infección.

Teniendo en cuenta los casos actuales de remisión de cáncer observada en pacientes infectados con SARS-CoV-2, hay una necesidad urgente de investigar el desarrollo del oncolítico

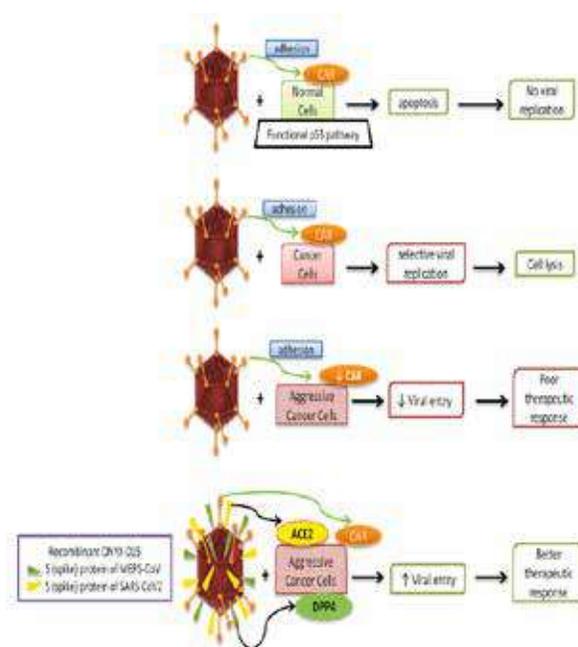
*SARS-CoV-2* para dirigirse específicamente a células cancerígenas <sup>(10)</sup>. En la lucha contra el cáncer se han ideado algunos medios para llegar al tumor y así lograr la remisión del mismo. La inducción de la apoptosis es una de las estrategias más prometedoras para el desarrollo de algún tipo de terapia <sup>(11)</sup>.

Algunos tipos de cáncer de mama agresivos son producto de mutaciones en p53 y, muchos de ellos presentan mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*. El receptor *ACE2* se expresa en estas células de cáncer de mama, este es el receptor usado por el *SARS-CoV-2* a través de la proteína pico o espiga viral (S) y de la proteasa de serina transmembrana 2 (*TMPRSS2*) contribuye al cebado de la proteína S, mientras que la Dipeptidil Peptidasa IV (*DPP-IV*) se cree es un co-receptor para la entrada del *SARS-CoV-2* y el principal receptor para la entrada del coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (*MERS-CoV*) <sup>(12)</sup>.

Los adenovirus oncolíticos (*ONYX015*) se han usado en terapia de tumores sólidos. Este virus tiene una delección de 827 pb (región E1B) y una mutación puntual que genera un codón de parada (*stop*) que impide la expresión de forma truncada de la proteína E1B55K. Estas características lo hacen incapaz de bloquear las funciones de p53 y su degradación en células p53 (+). En células de tumor cuyo p53 no es funcional el *ONYX-015* se replica selectivamente lo que da como resultado la eliminación selectiva de estas células de cáncer <sup>(13)</sup>.

En células de cáncer de mama disminuye la expresión de *ACE2* pero hay un aumento de la expresión de *TMPRSS2* y *DPP-IV*. Aunque *ONYX-015* ha demostrado ser eficaz en terapia contra el cáncer de mama, la entrada de este virus modificado depende de la expresión en la superficie de las células de Coxsackie y, receptor de adenovirus (*CAR*) por las células huésped. Esta lleva a la hipótesis que si *ONYX-015* es restaurado incorporándole la proteína *spike*,

con los genes que codifican la proteína S del *SARS-CoV-2* y *MERS-CoV* se podría mejorar la entrada del *ONYX-015* en esas células de cáncer de mama más agresivas y restaurar la remisión eficiente de células cancerosas (Figura 1) <sup>(12)</sup>.



**Figura 1. Efectos de ONYX-015 y virus reestructurado en varios tipos de células.** Esta figura muestra la respuesta terapéutica de *ONYX-015* en pacientes normales, con cáncer y células agresivas de cáncer de mama. La reestructuración de *ONYX-015* utilizando genes de proteína de pico de *SARS-CoV-2* y *MERS-CoV* puede mejorar la respuesta terapéutica con la entrada viral facilitada <sup>(12)</sup>.

Otro enfoque recientemente en estudio es el planteado por Sun y col. <sup>(14)</sup>, quienes plantean el rol dual de una vacuna contra el *SARS-CoV-2*, orientada a pacientes oncológicos, utilizando un vector viral basado en herpes virus tipo 1 (otro de los virus con potencial oncolítico ya

conocido). En un estudio llevado a cabo en 3 poblaciones distintas de ratones, cada una trasplantada con células tumorales distintas: melanoma, adenocarcinoma (ADC) de colon y ovario, los cuales fueron inoculados con una vacuna, basadas en el virus oncolítico modificado con la proteína *spike* del *SARS-CoV-2*, lograron producir una respuesta inmune satisfactoria creando anticuerpos anti-*SARSCoV2*, en ratones sin y con tumor, y además estos últimos mostraban una reducción de la actividad tumoral (producto de la acción del virus oncolítico usado como vector) lo cual abre la posibilidad de diseñar una vacuna específica para pacientes oncológicos, beneficiándolos con inmunidad contra COVID-19, y al mismo tiempo mantener su actividad terapéutica oncológica.

Concluimos en: la evidencia actual es escasa probablemente por el poco tiempo que ha tenido la comunidad científica para el estudio del *SARS-CoV-2*, sin embargo, respecto a su probable actividad oncolítica parece claro esgrimir que su potencial directo se relaciona con aquellas neoplasias de linaje linfoproliferativo <sup>(7,9)</sup>, apoyado en la patogenia propia del virus y su impacto sobre el número y funcionalidad de la población linfocítica <sup>(8)</sup>, mientras que los mecanismos de infección y estructuras virales abren la puerta, mediante ingeniería genética, para la utilización del genoma del *SARS-CoV-2* como una herramienta para potenciar a otros virus oncolíticos y aumentar su efectividad ante otros tipos de cáncer no relacionados con estirpes linfoides <sup>(10-13)</sup>, pudiendo incluso desarrollarse tecnologías, para potenciar dicha actividad oncolítica, dentro del marco de futuras vacunas dirigidas a la población oncológica como población especial <sup>(14)</sup>.

No cabe duda de que el camino por descubrir respecto a las posibles propiedades oncolíticas del *SARS-CoV-2* está aún en sus etapas iniciales, sin embargo, queda claro el potencial beneficio de explorar su actividad oncolítica intrínseca, así

como la obtenida mediante ingeniería genética recombinante con otros virus oncolíticos más conocidos. Todo esto podría generar un beneficio a futuro en la lucha contra el cáncer, aun cuando, en el recuerdo, debamos mirar hacia a la pandemia vivida y sus consecuencias.

## DECLARACIÓN DE DIVULGACIÓN O CONFLICTO DE INTERESES

Todos los autores no tienen ningún conflicto de interés real o potencial, incluidas las relaciones financieras, personales o de otro tipo con otras personas u organizaciones del trabajo presentado que podría influir de manera inapropiada en su trabajo.

## REFERENCIAS

1. Mui U, Haley C, Tying S. Viral Oncology: Molecular Biology and Pathogenesis. J Clin Med [Internet]. 2017 [citado 23 febrero 2022];6(12):111. Disponible en: URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/6/12/111>.
2. Liao J. Viruses and human cancer. Yale J Biol Med [Internet]. 2006 [citado 23 febrero 2022];79(3-4):115-22. Disponible en: URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1994798/pdf/yjbm\\_79\\_3-4\\_115.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1994798/pdf/yjbm_79_3-4_115.pdf).
3. Cassady K, Haworth K, Jackson J, Markert J, Cripe T. To infection and beyond: The multi-pronged anti-cancer mechanisms of oncolytic viruses. Viruses [Internet]. 2016 [citado 23 febrero 2022];8(2):43. Disponible en: URL: <https://doi.org/10.3390/v8020043>.
4. Prado Hidalgo M, Llanos Méndez A. Seguridad y eficacia de los virus oncolíticos en el cáncer avanzado. Revisión sistemática informe de síntesis de tecnologías emergentes [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2012 [citado 23 febrero 2022]. Disponible en: URL: <https://www.aetsa.org>.
5. Polack F, Thomas S, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. N Engl J Med [Internet]. 2020 [citado 24 febrero 2022];383(27):2603-2615. Disponible en: URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2034577>.

6. Baden L, El Sahly H, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 [citado 24 febrero 2022];384(5):403-416. Disponible en: URL: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2035389>
7. Pasin F, Mascacchi M, Calabrese A, Pizzarelli G, Bongiovanni I, Andreoli M, et al. Oncolytic effect of SARS-CoV2 in a patient with NK lymphoma: Spontaneous remission in NK/T-cell Lymphoma during Covid-19. *Acta Biomed* [Internet]. 2020 Sep. 7 [citado 2022 febrero 24];91(3):e2020047. Disponible en: URL: <https://www.mattioli1885journals.com/index.php/actabiomedica/article/view/10141>
8. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular & Molecular Immunology* [Internet]. 2020 [citado 23 febrero 2022];17(5):533-535. Disponible en: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203188/>
9. Challenor S, Tucker D. SARS-CoV-2-induced remission of Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* [Internet]. 2021 [citado 23 febrero 2022];192(3):415-415. Disponible en: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33386647/>
10. Donia A, Shahid R, Nawaz M, Yaqub T, Bokhari H. Can we develop oncolytic SARS-CoV-2 to specifically target cancer cells? *Therapeutic Advances in Medical Oncology* [Internet]. 2021 [citado 24 febrero 2022];13:17588359211061988. Disponible en: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34880954/>
11. Singh PK, Doley J, Kumar GR, Sahoo AP, Tiwari AK. Oncolytic viruses & their specific targeting to tumour cells. *Indian J Med Res.* [Internet]. 2012 [citado 23 febrero 2022];136(4):571-584. Disponible en: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23168697/>
12. Parmar H, Nayak A, Kataria S, Tripathi V, Jaiswal P, Gavel P, et al. Restructuring the ONYX-015 adenovirus by using spike protein genes from SARS-CoV-2 and MERS-CoV: Possible implications in breast cancer treatment. *Medical Hypotheses* [Internet]. 2022 [citado 24 febrero 2022];159:110750. Disponible en: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8723760/>
13. Kelly E, Russell S. History of oncolytic viruses: Genesis to genetic engineering. *Molecular Therapy* [Internet]. 2007 [citado 24 febrero 2022];15(4):651-659. Disponible en: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17299401/>
14. Sun Y, Dong W, Tian L, Rao Y, Qin C, Jaramillo S, et al. Dual roles of a novel oncolytic viral vector-based SARS-CoV-2 vaccine: preventing COVID-19 and treating tumor progression. [Internet]. 2021 [citado 24 febrero 2022]; 447286. Disponible en: URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34127971/>

## PRINCIPALES EVENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES

1. 54 Annual SIOP Congress. 2022. Del 28 de septiembre al 01 de octubre 2022. Barcelona, España. Mayor información: <https://siop-congress.org/>
2. The Molecular Analysis for Precision Oncology Congress 2022. Del 14 de octubre 2022 al 16 de octubre 2022. Amsterdam. Mayor información: <https://www.esmo.org/meetings/map-2022>
3. The 64<sup>th</sup> ASTRO Anual Meeting. Del 23 de octubre 2022 al 26 de octubre 2022. San Antonio. EE.UU. Mayor información: <https://www.astro.org/Meetings-and-Education/Micro-Sites/2022/Annual-Meeting>
4. XX Congreso Venezolano de Oncología “Oncología de precisión”. Del 09 al 11 de noviembre 2022. Caracas. Mayor información: [www.oncologia.org.ve](http://www.oncologia.org.ve)
5. The ESMO Asia Congress. Del 02 de diciembre 2022 al 04 diciembre 2022. Singapore. Mayor información: <https://www.esmo.org/meetings/esmo-asia-congress-2022>
6. 30 Simposio Internacional TTD Avances en el tratamiento de tumores digestivos. Del 14 de diciembre 2022 al 16 de diciembre 2022. España. Mayor información: [simposiottt@ttdgroup.org](mailto:simposiottt@ttdgroup.org)

ÍNDICE DE AUTORES

ROGELIO PEREZ D'GREGORIO

ATEPROCA

**A**

Acosta Freites V. Ver Acosta Marin V.	184
Acosta Freites V. Ver Acosta Marín V.	58
Acosta Marín V. Carcinoma ductal <i>in situ</i> con microinvasión ¿Necesario biopsia del ganglio centinela?	58
Acosta Marin V. Manejo de axila posneoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama y axila previamente positiva.	184
Acosta-M M. Ver Acosta Marin V.	184
Acosta-M M. Ver Acosta Marín V.	58
Acosta-M V. Ver Duque A.	2
Acosta-MM. Ver Duque A.	2
Acosta-PLM. Ver Villasmil-B SA.	217
Albarran G. Ver Valls Puig JC.	32
Álvarez-H LF. Ver Martínez-S LM.	131
Araujo-Cuauro JC. Adenocarcinoma mucinoso con patrón de crecimiento “lepídico”. Término a actualizar. A propósito de un caso.	152

**B**

Barrios Lugo GR. William Halsted: su vida, su obra y su legado. A cien años de su muerte.	141
Beltrán-Flores S. Ver Jeri-Yabar A.	212
Betancourt Á. Ver Cardozo NM.	12
Blanco A. Ver Valls Puig JC.	32
Briceño-V M. Ver Fernández-B MS.	25
Bucaram Leverone R. Ver García Regalado J.	38

**C**

Calle-Villavicencio A. Ver Martínez A.	124
Campos L. Ver Gómez Rodríguez AL.	174
Cardona-Q RA. Ver Martínez-S LM.	131
Cardozo NM. Maxilectomía: experiencia en el Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” (2000-2019).	12
Cobos MI. Ver Luzardo-F JG.	99
Contreras-S A. Ver Acosta Marin V.	184
Contreras-S A. Ver Acosta Marín V.	58
Cordero-G A. Ver Mata-I JF.	18
Correa-S MA. Ver Martínez-S LM.	131
Cuartas-A YS. Ver Martínez-S LM.	131

**D**

De La Cruz-Vargas JA. Ver Martínez A.	124
Del Castillo Pácora R. Ver Delgado Villaverde SM.	75

Delgado Villaverde SM. Comparación de radioterapia intraoperatoria y radioterapia externa en cáncer de mama temprano.	75
Dorfman S. Ver Fernández-B MS.	25
Duque A. Punción aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido de nódulos mamarios de alta sospecha.	2

**F**

Fernández-B MS. Adenocarcinoma umbilical primario seroso de alto grado. A propósito de un caso.	25
Filippi-Arriaga F. Respuesta a Folfiri-Bevacizumab en adenocarcinoma anal avanzado. Tumor histológicamente frecuente en un lugar poco habitual.	93

**G**

García de Barriola V. Ver Sánchez Anaya RE.	109
García R. Ver Valls Puig JC.	32
García Regalado J. Valoración económica del impacto en la morbilidad del cáncer cervicouterino “sistema de salud del Ecuador”.	38
Gómez Rodríguez AL. Experiencia en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama durante COVID-19. Enero 2020 diciembre 2021.	174
Gómez-R Á. Ver Pifano-D V.	193
Gordillo A. Ver Acosta Marin V.	184
Gordillo A. Ver Acosta Marín V.	58
Gotera González G. Fraude en la investigación médica.	165

**H**

Hernando J. Ver Filippi-Arriaga F.	93
Herrera-A L. Ver Martínez-S LM.	131

**J**

Jeri-Yabar A. Carcinomatosis leptomeníngea como debut de carcinoma lobular de mama Luminal tipo A.	212
Juárez-Coello P. Ver Sarria-Bardales G.	67

**L**

Lachira Yparraguirre LA. Ver Delgado Villaverde SM.	75
---	----

Longobardi-T I. Ver Acosta Marin V.	184	Pérez-F J. Ver Acosta Marin V.	184
Longobardi-T I. Ver Acosta Marín V.	58	Pérez-F J. Ver Acosta Marín V.	58
López-L L. Ver Martínez-S LM.	131	Pérez-F J. Ver Duque A.	2
Lozada Zingoni C. Ver Jeri-Yabar A.	212	Pérez-Ramos C. Ver Martínez A.	124
Luzardo-F JG. Reconstrucción de pared costal en condrosarcoma clásico de arcos costales. A propósito de un caso.	99	Perfetti-C W. Ver Cardozo NM.	12
<b>M</b>		Pifano-D V. Tratamiento quirúrgico del tumor primario en pacientes con cáncer de mama en estadio IV.	193
Machado Rivas AM. Ver Sánchez Anaya RE.	109	Prado-Núñez S. Ver Jeri-Yabar A.	212
Maldonado J. Ver Valls Puig JC.	32	<b>Q</b>	
Maldonado V. Ver Acosta Marin V.	184	Quevedo-Ramírez A. Ver Jeri-Yabar A.	212
Maldonado V. Ver Acosta Marín V.	58	Quinde Rosales V. Ver García Regalado J.	38
Manrique-Hinojosa J. Ver Sarria-Bardales G.	67	<b>R</b>	
Manzo Porras A. Editorial.	57	Ramírez AK. Ver Duque A.	2
Marín CE. Ver Duque A.	2	Ramírez-C A. Ver Acosta Marin V.	184
Marín-M C. Ver Acosta Marin V.	184	Ramírez-C A. Ver Acosta Marín V.	58
Marín-M C. Ver Acosta Marín V.	58	Redondo De Oro K. Ver Montes Arcón P.	160
Martínez A. Factores asociados a cáncer de mama Her2 positivo: análisis retrospectivo de un hospital en Perú.	124	Rivadeneira-Romero R. Ver Martínez A.	124
Martínez O. Ver Acosta Marin V.	184	Roa-Meggo Y. Ver Sarria-Bardales G.	67
Martínez O. Ver Acosta Marín V.	58	Roca M. Ver Filippi-Arriaga F.	93
Martínez-S LM. Caracterización de pacientes con linfoma de Hodgkin en una institución de salud en Medellín, Colombia.	131	Rodríguez-A J. Ver Gómez RodríguezAL.	174
Mata-I JF. Carcinoma con diferenciación ecrina/apocrina vulvo perineal. Caso clínico y revisión de la literatura.	18	Ruiz-M C. Ver Martínez-S LM.	131
Matheus MA. Ver Luzardo-F JG.	99	<b>S</b>	
Mejía-P GS. Ver Martínez-S LM.	131	Saavedra G. Ver Valls Puig JC.	32
Montes Arcón P. Microcarcinoma papilar de tiroides: a propósito de un caso.	160	Sánchez Anaya RE. Inmunohistoquímica para evaluación de la sobre-expresión de EGFR, PD-L1 y reordenamiento ALK en carcinomas pulmonares.	109
Mora EV. Ver Luzardo-F JG.	99	Sánchez Giler S. Ver García Regalado J.	38
Mora-Alfárez A. Ver Sarria-Bardales G.	67	Sánchez M. Ver Araujo-Cuauro JC.	152
Mosquera J. Ver Luzardo-F JG.	99	Sarria-Bardales G. Detección del Virus Papiloma Humano por captura de híbridos 2 en mujeres de Lima, Perú.	67
<b>N</b>		Slopera-V J. Ver Martínez-S LM.	131
Nass de Ledo I. Los Tesauros.	123	Sosa E. Ver Cardozo NM.	12
Nass de Ledo I. Nuevo comienzo.	1	Sotelo MJ. Ver Martínez A.	124
Nass de Ledo I. Una Nueva imagen.	173	<b>T</b>	
Noda R. Ver Valls Puig JC.	32	Tangel F. Ver Cardozo NM.	12
<b>Ñ</b>		Torres E. Ver Fernández-B MS.	25
Núñez-Terán MD. Ver Sarria-Bardales G.	67	Tortolero I. Ver Luzardo-F JG.	99
Nuño A. Ver Filippi-Arriaga F.	93	<b>U</b>	
<b>O</b>		Uribe-P JÁ. Ver Villasmil-B SA.	217
Olmos Torres EP. Fisioterapia en el linfedema. Experiencia de 13 años, reporte de dos casos.	204	<b>V</b>	
<b>P</b>		Valls Puig JC. Identificación intraoperatoria de las variantes anatómicas del nervio laríngeo recurrente.	32
Peña J. Ver Gómez RodríguezAL.	174	Vela-Ruiz JM. Ver Martínez A.	124
Pérez D'Gregorio R. Índice del Volumen 34.	223	Velásquez Y. Ver Gómez RodríguezAL.	174
Pérez Montiel C. Ver Montes Arcón P.	160	Verdecchia D. Ver Cardozo NM.	12

Villarreal L. Ver Mata-I JF.	18	Villegas-R W. Ver Pifano-D V.	193
Villasmil M. Ver Villasmil-B SA.	217	Viloria De Alvarado ME. Ver Fernández-B MS.	25
Villasmil-B SA. ¿Es el Sars-CoV-2 oncolítico?			
Villegas W. Ver Gómez Rodríguez AL.	174		
Villegas-Á JD. Ver Martínez-S LM.	131		

**Y**

Yáñez L. Ver Luzardo-F JG.	99
----------------------------	----

**ÍNDICE DE MATERIA****A**

Adenocarcinoma mucinoso con patrón de crecimiento "lepídico". Término a actualizar. A propósito de un caso. Araujo-Cuauro JC.	152	Villasmil-B SA.	217
Adenocarcinoma umbilical primario seroso de alto grado. A propósito de un caso. Fernández-B MS.	25	Captura de híbridos. Sarria-Bardales G.	67
Adenocarcinoma.		Carcinoma con diferenciación ecrina/apocrina vulvo perineal. Caso clínico y revisión de la literatura. Mata-I JF.	18
Araujo-Cuauro JC.	152	Carcinoma de mama.	2
Fernández-B MS.	25	Carcinoma ductal <i>in situ</i> con microinvasión ¿Necesario biopsia del ganglio centinela? Acosta Marín V.	58
Filippi-Arriaga F.	93	Carcinoma ductal <i>in situ</i> . Acosta Marín V.	58
Adenocarcinomas. Mata-I JF.	18	Carcinoma.	
ALK. Sánchez Anaya RE.	109	Araujo-Cuauro JC.	152
Anal. Filippi-Arriaga F.	93	Mata-I JF.	18
Anatomía. Valls Puig JC.	32	Carcinomas. Sánchez Anaya RE.	109

**B**

Bevacizumab. Filippi-Arriaga F.	93	Carcinomatosis leptomeníngea como debut de carcinoma lobular de mama Luminal tipo A. Jeri-Yabar A.	212
Biopsia con aguja gruesa.	2	Carcinomatosis leptomeníngea. Jeri-Yabar A.	212
Biopsia de ganglio centinela. Acosta Marín V.	58	Células no pequeñas. Sánchez Anaya RE.	109
Biopsia.		Cérvicouterino. García Regalado J.	38
Acosta Marín V.	184	Cirugía del tumor primario. Pifano-D V.	193
Luzardo-F JG.	99	Cirugía.	
Bronquiolo alveolar. Araujo-Cuauro JC.	152	Barrios Lugo GR.	141

**C**

Cáncer de mama.		Gómez Rodríguez AL.	174
Acosta Marín V.	184	Luzardo-F JG.	99
Jeri-Yabar A.	212	Valls Puig JC.	32
Martínez A.	124	Cirujano. Barrios Lugo GR.	141
Olmos Torres EP.	204	Citología.	2
Cáncer de tiroides. Montes Arcón P.	160	Clasificación. Cardozo NM.	12
Cáncer.		Comparación de radioterapia intraoperatoria y radioterapia externa en cáncer de mama temprano. Delgado Villaverde SM.	75
Acosta Marín V.	58	Condrosarcoma. Luzardo-F JG.	99
Araujo-Cuauro JC.	152	Costo efectividad. García Regalado J.	38
Delgado Villaverde SM.	75	COVID-19. Gómez Rodríguez AL.	174
Filippi-Arriaga F.	93		
García Regalado J.	38		
Gómez Rodríguez AL.	174		
Pifano-D V.	193		

**D**

Detección del Virus Papiloma Humano por captura de híbridos 2 en mujeres de Lima, Perú. Sarria-Bardales G.	67
--	----

<b>E</b>		<b>L</b>	
Editoriales		Lepídico. Araujo-Cuauro JC.	152
Editorial. Manzo Porras A.	57	Linfedema. Olmos Torres EP.	204
Los Tesoros. Nass de Ledo I.	123	Linfocitos. Martínez-S LM.	131
Nuevo comienzo. Nass de Ledo I.	1	Linfoma. Martínez-S LM.	131
Una Nueva imagen. Nass de Ledo I.	173		
EGFR. Sánchez Anaya RE.	109	<b>M</b>	
Enfermedad de Hodgkin. Martínez-S LM.	131	Mama.	
Enfermedad de Paget extra-mamaria. Mata-I JF.	18	Acosta Marín V.	58
¿Es el Sars-CoV-2 oncolítico? Villasmil-B SA.	217	Barrios Lugo GR.	141
Estadio IV. Pifano-D V.	193	Delgado Villaverde SM.	75
		Gómez Rodríguez AL.	174
		Pifano-D V.	193
<b>F</b>		Manejo de axila posneoadyuvancia en pacientes con cáncer de mama y axila previamente positiva.	
Factores asociados. Martínez A.	124	Acosta Marín V.	184
Factores asociados a cáncer de mama Her2 positivo: análisis retrospectivo de un hospital en Perú.		Marcadores. Sánchez Anaya RE.	109
Martínez A.	124	Martínez-S LM. Caracterización de pacientes con linfoma de Hodgkin en una institución de salud en Medellín, Colombia. Martínez-S LM.	131
Factores de riesgo. Olmos Torres EP.	204	Mastectomía. Barrios Lugo GR.	141
Fisioterapia en el linfedema. Experiencia de 13 años, reporte de dos casos. Olmos Torres EP.	204	Maxilar. Cardozo NM.	12
FOLFIRI. Filippi-Arriaga F.	93	Maxilectomía: experiencia en el Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño" (2000- 2019). Cardozo NM.	12
Fraude en la investigación médica. Gotera González G.	165	Maxilectomía. Cardozo NM.	12
		Metastásico. Fernández-B MS.	25
		Microcarcinoma papilar de tiroides: a propósito de un caso. Montes Arcón P.	160
<b>G</b>		Morbimortalidad. García Regalado J.	38
Ganglio centinela. Acosta Marín V.	184	Mortalidad. García Regalado J.	38
Glándula tiroides. Montes Arcón P.	160	Mucinoso. Araujo-Cuauro JC.	152
Gómez Rodríguez AL. Experiencia en el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama durante COVID-19. Enero 2020 diciembre 2021.	174	Mujeres. Sarria-Bardales G.	67
		Mutaciones. Sánchez Anaya RE.	109
		<b>N</b>	
<b>H</b>		Neoplasias de glándulas sudoríparas. Mata-I JF.	18
Hematología. Martínez-S LM.	131	Nervio laríngeo recurrente. Valls Puig JC.	32
HER2 negativo. Jeri-Yabar A.	212		
Hipertiroidismo. Montes Arcón P.	160	<b>O</b>	
		Oncolítico. Villasmil-B SA.	217
<b>I</b>			
Identificación intraoperatoria de las variantes anatómicas del nervio laríngeo recurrente. Valls Puig JC.	32	<b>P</b>	
Índice del Volumen 34. Pérez D'Gregorio R.	223	Pandemia. Gómez Rodríguez AL.	174
Infecciones genitales. Sarria-Bardales G.	67	Pared costal. Luzardo-F JG.	99
Inmunidad. Villasmil-B SA.	217	PD-L1. Sánchez Anaya RE.	109
Inmunohistoquímica para evaluación de la sobre- expresión de EGFR, PD-L1 y reordenamiento ALK en carcinomas pulmonares. Sánchez Anaya RE.	109	Prevención. Olmos Torres EP.	204
Inmunohistoquímica.		Primario. Fernández-B MS.	25
Fernández-B MS.	25	Principales Eventos Nacionales e Internacionales	55,122,171,222
Mata-I JF.	18	Pulmón. Araujo-Cuauro JC.	152
Sánchez Anaya RE.	109	Pulmonares. Sánchez Anaya RE.	109
Instrucciones generales para los autores	V		
Intraoperatoria. Delgado Villaverde SM.	75		

Punción aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido de nódulos mamarios de alta sospecha. Duque A.	2		
Punción aspiración con aguja fina.	2		
<b>Q</b>			
Quimioterapia. Filippi-Arriaga F.	93		
<b>R</b>			
Radioterapia. Delgado Villaverde SM.	75		
Reconstrucción de pared costal en condrosarcoma clásico de arcos costales. A propósito de un caso. Luzardo-F JG.	99		
Reconstrucción mandibular. Cardozo NM.	12		
Recurrencia. Delgado Villaverde SM.	75		
Respuesta a Folfiri-Bevacizumab en adenocarcinoma anal avanzado. Tumor histológicamente frecuente en un lugar poco habitual. Filippi-Arriaga F.	93		
SARS-CoV-2. Villasmil-B SA.	217		
<b>S</b>			
Subtipo HER2 positivo. Martínez A.	124		
Supervivencia.			
García Regalado J.	38		
Pifano-D V.	193		
<b>T</b>			
Tamizaje. García Regalado J.	38		
Terapia neoadyuvante. Acosta Marin V.	184		
Tiroidectomía. Montes Arcón P.	160		
Tratamiento quirúrgico del tumor primario en pacientes con cáncer de mama en estadio IV. Pifano-D V.	193		
Tratamiento. Olmos Torres EP.	204		
Tumor. Luzardo-F JG.	99		
<b>U</b>			
Umbilical. Fernández-B MS.	25		
<b>V</b>			
Vacunas. Villasmil-B SA.	217		
Valoración económica del impacto en la morbimortalidad del cáncer cérvicouterino "sistema de salud del Ecuador". García Regalado J.	38		
Variantes anatómicas. Valls Puig JC.	32		
Virus papiloma humano. Sarria-Bardales G.	67		
VPH. Sarria-Bardales G.	67		
Vulva. Mata-I JF.	18		
<b>W</b>			
William Halsted: su vida, su obra y su legado. A cien años de su muerte. Barrios Lugo GR.	141		