



Revista Venezolana de
Oncología

Organo Divulgativo Oficial de la
Sociedad Venezolana de Oncología

Depósito legal: pp 19892DF538

Depósito legal: ppi 201402DC4448

ISSN: 0798-0582

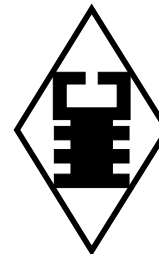
ISSN: E 2343-6239

Vol. 36, No. 3

Julio - Septiembre 2024

Indizada en LILACS, LIVECS,
REVENCYT, LATINDEX

IMBIOMED, REDALYC



SUMARIO

EDITORIAL

La Caverna de Platón. Josepmilly Peña Colmenares 129

ARTÍCULOS ORIGINALES

Correlación pronóstica entre Ki 67 y el score de recurrencia de Oncotype Dx®. Marielena Gómez, Bárbara Martínez A, Carlos Sucre M, Milka González G, Héctor Salazar A, Liliam Vivas C. 131

Cirugía oncoplástica versus cirugía preservadora oncológica en cáncer de mama: un estudio multicéntrico en Venezuela. Víctor Acosta Marín, Víctor Acosta Freites, Alberto Contreras, José Navarro Martínez, Lilian Navarro Campos, Bexaida Navarro Campos, Ana Ramírez Casadiego, Carmen E Marín, Marthelena Acosta Marín, Oscar Martínez, Carolina Albornett. 143

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Comportamiento del cáncer de mama asociado al embarazo. Experiencia 2010-2022. Wladimir José Villegas Rodríguez, Karlen Fanny Pérez Herrera, Luis Antonio Fagúndez Sosa. 155

CASOS CLÍNICOS

Cáncer de mama oculto. Reporte de un caso clínico, analizado según el concepto actual. Álvaro Gómez Rodríguez 163

Sarcoma fibromixioide de bajo grado de malignidad de pared torácica. Reporte de un caso. Juan Araujo-Cuauro, Milagros Sánchez. 171

Leiomioma versus leiomioma atípico de la raíz del mesenterio. Reporte de un caso. Raquel Angeli Mendoza Zerpa, Najwa Yaunid Macuarisma Segnini, Gabriel Enrique Becerra Gómez, Annie Raquel Ollarves Amaro, Yonathan Alfredo Almeida Pedraza, Stewart Sembergman Hernández. 181

COMUNICACIONES BREVES

Cáncer de mama y mutaciones PIK3CA: una mirada a la situación actual en Venezuela. Antonio Reyes Monasterio, Ana K Ramírez C, Víctor Acosta Marín, Adolfo Bremó. 188

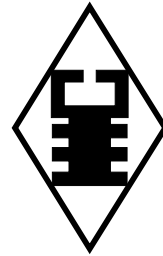
DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA

Inmunoterapia y sus cambios en las imágenes multimodales 18F FDG-PET/CT. Luis Colmener, María Torres, Sergio Zúñiga, Antonio Carmona, Luis Bernal, Javier Vilar, Javier Palomino, Fernando Terán, Hernán Lupera, Alejandro Martí, Adriana Novoa. 192

NOTICIAS

Principales Eventos Nacionales e Internacionales 208

Instrucciones generales para los autores V



SUMMARY

EDITORIAL

The Platon Cave. Josepmilly Pena Colmenares. 129

ORIGINAL ARTICLES

Prognostic correlation between Ki 67 and Oncotyr DX[®] score. Marielena Gomez, Barbara Martinez A, Carlos Sucre M, Milka Gonzalez G, Hector Salazar A, Lilian Vivas C. 131

Oncoplastic surgery versus oncological sparing surgery in breast cancer. Amulticenter study in Venezuela. Victor Acosta Marin, Victor Acosta Freitas, Alberto Contreras, Jose Navarro Martinez, Lilian Navarro Campos, Bexaida Navarro Campos, Ana Ramirez Casadiego, Carmen E Marin, Marthelena Acosta Marin, Oscar Martinez, Carolina Albornett. 143

REVIEW ARTICLES

Behavior of breast cancer associated with pregnancy. Experience 2010-2022. Wladimir Jose Villegas Rodriguez, Karlen Fanny Perez Herrera, Luis Antonio Fagundez Sosa. 155

CLINICAL CASES

Hidden breast cancer. Report a clinical case analyzed according to the current concept. Alvaro Gomez Rodriguez. 163

Low grade fibromyxoid sarcoma of chest wall malignancy. A case report. Juan Araujo-Cuauro, Milagros Sanchez. 171

Leiomyosarcoma versus atypical leiomyoma of the mesentery root. Case report. Raquel Angeli Mendoza Zerpa, Najwa Yaunid Macuarisma Segnini, Gabriel Enrique Becerra Gomez, Annie Raquel Ollarves Amaro, Yonathan Alfredo Almeida Pedraza, Stewart Sembergman Hernandez. 181

BRIEF COMUNICACION

Breast cancer and PIK3CA Mutations: A look at the current status in Venezuela. Antonio Reyes Monasterio, Ana K Ramirez C, Víctor Acosta Marin, Adolfo Bremono. 188

INTEREST IN ONCOLOGY

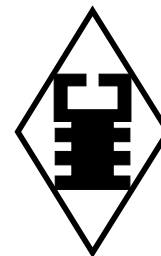
Immunotherapy and its changes in 18 FDG-PET/CT multimodal imaging. Luis Colmenter, Maria Torres, Sergio Zuniga, Antonio Carmona, Luis Bernal, Javier Vilar, Javier Palomino, Fernando Teran, Hernan Lupera, Alejandro Marti, Adriana Novoa. 192

NEWS

Principal National e International Events 208

General instruction for authors. V

Revista Venezolana de Oncología



VOI. 36

JULIO- SEPTIEMBRE 2024

Nº 3

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.

EDICIÓN Y PUBLICIDAD:

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

Fax: +58 (212) 781-1737

E-mail: ateproca@gmail.com

<http://www.ateproca.com>

DISTRIBUCIÓN:

Sociedad Venezolana de Oncología

DEPÓSITO LEGAL:

Depósito legal: pp 19892DF538

Depósito legal:ppi 201402DC4448

ISSN:

0798-0582

E2343-6239

ÍNDICES:

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

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

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



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

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

SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA

JUNTA DIRECTIVA. 2022 – 2024

PRESIDENTE:

Dra. Doris Barboza Dávila

VICEPRESIDENTE:

Dr. Augusto Pereira González

SECRETARIA:

Dra. Cristina García Sebastián

DIRECTORA DE PUBLICACIONES:

Dra. María Belén Fuentes

DIRECTORA DE FINANZAS:

Dra. Belkys López Zamora

DIRECTOR DE RELACIONES INSTITUCIONALES:

Dr. José R Prince Duno

DIRECCIÓN:

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

ESTRUCTURA DE LA REVISTA VENEZOLANA DE ONCOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

INSTRUCCIONES GENERALES PARA LOS AUTORES

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

NORMAS GENERALES DE PUBLICACIÓN

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

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

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

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

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

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

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

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

El ordenamiento general de los manuscritos debe ser el siguiente:

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

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

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

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

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

Método: Describir claramente como se seleccionaron

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

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

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

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

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

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

Artículos en revistas:

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

Libros y monografías:

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

Capítulo de un libro:

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

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

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

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

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

Envíe sus manuscritos a la siguiente dirección:

Revista Venezolana de Oncología

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

Av. José María Vargas, Santa Fe Norte,

Caracas 1080, Venezuela.

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

LA CAVERNA DE PLATÓN

JOSEPMILLY PEÑA COLMENARES

EDITORA ASISTENTE.

Prisioneros encadenados que solo ven sombras proyectadas en una pared, creyendo que son realidad. Solo uno logra escapar, descubre la verdad y regresa para liberar a los demás de la oscuridad. En la alegoría de la Caverna en Platón, este pretende mostrarnos el gran privilegio del hombre de comprender la importancia del conocimiento, siendo caverna la prisión de la apariencia de lo sensible, mientras que el mundo ideal y la idea del bien representa el verdadero conocimiento (mundo inteligible). En la referida alegoría pretende revelarnos que nos encontramos encadenados en una caverna desde que nacemos, y las sombras que vemos reflejadas en la pared componen aquello que consideramos real. Ahora bien, en la actualidad vivimos en un mundo globalizado telemáticamente, siendo las redes sociales las herramientas fundamentales causales de esa globalización, entre otras, Instagram, Facebook, WhatsApp, Tiktok, “X”, etc., las cuales son una nueva generación de herramientas que vinieron para quedarse, ayudarnos a conocer una verdad

teóricamente universal que pasaron a formar parte esencial de nuestra vida.

No obstante, algunas de ellas, respondiendo a intereses sociales, económicos y políticos, proporcionan informaciones parciales y sesgadas en todas las áreas de la vida, y particularmente en el área médica que es la que nos interesa y preocupa, originando una situación que, extrapolándola en el contexto del mito de la Caverna de Platón, coloca a los consumidores de esa información dentro de una “caverna” similar a la de Platón. Es decir, en una oscuridad ontológica, independientemente de nacionalidades, religiones, doctrinas, nivel cultural, etc. que influyen de manera directa o indirecta en el ejercicio de nuestra profesión médica, y lo que es peor que de esa “caverna” causada por esas herramientas no podemos o no queremos salir, aunque se trate de una batalla totalmente desigual, siempre será posible escapar de la misma mediante la construcción de un conocimiento contrastado que resulte de la aplicación rigurosa del método científico el cual deberá ser vertido en publicaciones primarias médicas (revistas, tesis de grado, actas de congresos, etc.) de reconocida solvencia científica, en verbigracia en revistas indexadas.

Cabe advertir, que queramos o no debemos reconocer que el uso de estas tecnologías de la información y la comunicación son una parte

esencial del paisaje de la medicina moderna, razón por cual se impone desde los estudios de Medicina, iniciar su manejo y creación una actitud proclive a suprimir los “*fake news*” en nuestro campo. En fin, queda claro pese a que se nos pretenda mantener en la “caverna” mediante las técnicas de información y comunicación, tenemos una ventaja sobre los “prisioneros” porque disponemos del método científico cuya estricta aplicación constituye un medio para saltar la “pared”, liberarnos de la “oscuridad”, y acceder al conocimiento.

Ese “salto” implica peligros derivados del propio ejercicio de la Medicina, pues a menudo se olvida que es inherente al mismo la privacidad, la confidencialidad, el trato individualizado, el consentimiento informado, lo que no excluye la interdisciplinariedad regida por esas mismas reglas, lo que se resume en el deber de respetar el Código de Deontología Médica (CDM) que rige nuestras acciones el cual cumple 40 años el 20 de marzo de 2025 de haber sido promulgado, siendo propicio la oportunidad para traer a colación algunos de sus artículos emblemáticos: “La Medicina es una profesión noble y elevada y no es un simple comercio. La conducta del

médico debe ajustarse siempre, y por encima de toda consideración, a las normas morales de la justicia, probidad y dignidad. (Artículo 19°). “Son actos contrarios a la moral médica, cualquier publicidad encaminada a atraer la atención del público profano a la acción profesional, con excepción de los avisos en la prensa autorizados por el respectivo colegio de médicos (Artículo 20°. ordinal 1). Sería oportuno que la Federación Médica Venezolana revisara alguno de sus artículos, a los fines de actualizar esas normas deontológicas para adecuarlas a la época de Internet y de las redes sociales omnipresentes en el mundo, pero sin sacrificar por ningún concepto los principios fundamentales de la Deontología Médica. Que quede claro cuando solicitamos una adecuación de las referidas, de ninguna manera propugnamos la rendición ante la fuerza y la omnipresencia de Internet y de las redes sociales.

Busquemos ser ese preso liberado, que ya no puede continuar con un conocimiento basado en la opinión, derivada de las percepciones, busquemos ese conocimiento de la verdad, salgamos de la caverna.

CORRELACIÓN PRONÓSTICA ENTRE KI 67 Y EL SCORE DE RECURRENCIA DE ONCOTYPE DX®

MARIELENA GÓMEZ, BÁRBARA MARTÍNEZ A, CARLOS SUCRE M, MILKA GONZÁLEZ G, HÉCTOR SALAZAR A, LILIAM VIVAS C

GRUPO ARSUVE. CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD, CLÍNICA LA FLORESTA.

RESUMEN

Los datos clínico-patológicos combinados en cáncer de mama temprano, no han sido suficientes para determinar el uso de quimioterapia en enfermedad luminal temprana. Análisis genómico de *Oncotype DX*® predice riesgo de recurrencia y beneficio de una estrategia terapéutica. Ki 67 es un marcador de proliferación celular con valor pronóstico y de respuesta a tratamiento, mucho menos costoso que la determinación genómica del *score* de recurrencia del *Oncotype DX*®. **OBJETIVO:** Buscar correlación pronóstica del Ki67 con el *score* de recurrencia *Oncotype DX*® en pacientes con enfermedad temprana luminal. **MÉTODO:** Estudio descriptivo, de cohorte analítico, unicéntrico, con reclutamiento retrospectivo de 175 pacientes con cáncer de mama luminal, Her2 negativo, estadios I-II, tratadas entre 2011-2022. **RESULTADOS:** La mediana de edad al diagnóstico 58 años (rango 32-83), en la que 65,1 % fueron Luminal A (Ki \leq 20 %), un 49,70 % obtuvo un *score* bajo. La media del Ki 67 fue de 18,25 % (rango 0 %- 90 %) y la media de recurrencia fue de 19,74 (rango 11-34). Hubo 15,70 % con *score* alto y un Ki 67 \leq 20 %; 37,7 % con Ki 67 > 20 %, tenían *score* bajo. Se encontró escasa correlación lineal positiva entre la expresión de Ki 67 y *score* (Correlación de Pearson = 0,3652). La mayoría de los pacientes con Ki 67 alto (34,80 %) tenían *score* intermedio/alto. **CONCLUSIÓN:** En nuestro estudio, no se demostró correlación entre Ki 67 y *score* de recurrencia *Oncotype DX*®.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, receptores, Ki 67, genética, recurrencia.

SUMMARY

The clinic pathologic features of early-stage breast cancer have not been sufficient to determine the use of systemic chemotherapy for early luminal disease. *Oncotype DX*® genomic assay predicts risk recurrence and the benefit of certain types of therapeutic strategies. Conversely, Ki 67 is a marker for cellular proliferation with prognostic value and treatment response estimation that is less costly than determination of the *Oncotype DX*® Recurrence Score. **OBJECTIVE:** To determine if the prognostic correlation between Ki67 and *Oncotype*® score exists in patients with breast cancer and early luminal disease. **METHOD:** This is a single-center, retrospective, descriptive study in which our study sample entailed 175 patients that came to our Service between 2011-2022 with a Her2 negative, stage I-II luminal breast cancer. **RESULTS:** Median age of diagnosis was 58 years (range 32-83), 65.1 % were Luminal A (Ki67 <20 %) of which 49.7 % had a low score. Mean Ki 67 was 18.25 % (range 0 %-90 %) and mean *Oncotype DX* score was 19.74 % (range 11-34). 15.70 % had a high score and a Ki67 < 20 %; 37.7 % had a Ki67 > 20 % and a low score. We found a weak positive linear correlation between Ki 67 scores and recurrence score (Pearson correlation coefficient = 0.3652). The majority of patients with a high Ki 67 (34.80 %) had an intermediate/high score. **CONCLUSION:** In our study, a strong correlation between Ki67 and *Oncotype DX*® score could not be established.

KEY WORDS: Cancer, breast, receptors, Ki 67, genetic, recurrence.

Recibido: 12/11/2023 Revisado: 14/02/2024

Aceptado para publicación: 15/05/2024

Correspondencia: Marielena Gómez. Avenida Intercomunal la Trinidad, El Hatillo. Centro Médico Docente La Trinidad. Tel: 0424-1402827.

E-mail: mgomez.arsuve@gmail.com

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

INTRODUCCIÓN

En término de incidencia, prevalencia y mortalidad, el cáncer de mama ocupa el primer lugar a nivel mundial en mujeres.

La mayoría de los pacientes con cáncer de mama no debutan con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico ⁽¹⁾. El cáncer de mama usualmente es diagnosticado en estadios I-II en un 78 %-87 % y 13 %-21 % en estadios III-IV. En pacientes con cáncer de mama estadios tempranos que son candidatos a intervención quirúrgica, la cirugía es la primera opción de tratamiento y luego de la cirugía, el mayor número de pacientes deben recibir tratamiento adyuvante el cual es determinado según los factores predictivos y pronósticos presentes. El tratamiento adyuvante está basado en radioterapia, terapia endocrina, quimioterapia, terapia antiHer2, según las características clínicas y patológicas de cada paciente entre ellas: tipo y grado histológico, edad al momento del diagnóstico, tamaño tumoral, compromiso ganglionar, expresión de receptores de estrógeno y progesterona, expresión de Her2 y particularidades genómicas, con el propósito de eliminar de manera temprana la diseminación de la enfermedad microscópica, con el fin de reducir el riesgo de recaída. Sin embargo, aproximadamente el 15 % de los pacientes van a presentar recaída locoregional en los siguientes 5 años. En cáncer de mama estadios tempranos, son factores pronósticos para la recurrencia: tamaño tumoral, compromiso ganglionar, tipo y grado del tumor y el índice de la proliferación celular (Ki 67), mientras que los factores predictivos son: la expresión de receptores de estrógeno, receptores de progesterona y la expresión del Her2. Por otro lado, existen histologías que están asociados con mejor evolución de enfermedad como, por ejemplo, la mucinosa y tubular, además existen condiciones clínico-patológicas

de peor evolución, tal como el cáncer inflamatorio de mama ⁽²⁾.

Existen estudios genómicos que aportan información pronóstica y predictiva con el fin de agilizar la decisión de tratamiento en pacientes con cáncer de mama temprano, receptores de estrógeno y/o progesterona positivos y Her2neu negativo. *Oncotype DX*[®] mama es el más utilizado en materia molecular y usado por las guías de tratamiento internacionales con el fin de estimar el riesgo de recurrencia a distancia y predecir el beneficio de quimioterapia adyuvante. *Oncotype DX*[®] evalúa el ARN de 21 genes (16 genes asociados al cáncer y 5 genes de referencia) y usa la expresión de un patrón para calcular el riesgo de recurrencia en el rango entre el 0 y el 100. El *score* de recurrencia (RS) provee dos tipos de información del tumor; información pronóstica: un estimado del riesgo individual de la recurrencia a distancia dentro de los próximos 10 años, e información predictiva: un estimado del beneficio de recibir quimioterapia ⁽¹⁾.

En la práctica clínica, el cáncer de mama está dividido en tres grandes grupos basados en la expresión o no de receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP) y Her2. Los tumores son clasificados en: a. Receptores hormonales positivos y Her2 negativo, b. Her2 positivo y c. Triples Negativos. Aproximadamente el 20 % de los tumores de mama presentan sobreexpresión de la proteína Her2, y además son RE positivos. Esta categorización establece la decisión del tratamiento sistémico. Los pacientes RE positivos son candidatos a tratamiento endocrino. Los tumores RE positivos son clasificados como “Luminal A” (bajo grado, bajo Ki 67, fuerte expresión RE/RP), “Luminal B” (alto grado, alto Ki 67, bajos niveles de expresión RE/RP). El panel de *SaintGallen* aún no tiene una decisión consistente con respecto a la indicación de quimioterapia adyuvante en RE positivo, ganglio linfático negativo, con un Ki 67 entre 10 % y 30 % ⁽³⁻⁵⁾.

El grupo internacional de la evaluación del Ki 67 en cáncer de mama, está de acuerdo que el Ki 67 determinado por inmunohistoquímica, puede ser usado en la decisión de brindar o no tratamiento de quimioterapia, solo si los resultados son menores de 5 % y mayor de 30 %. En atención a esto, con el fin de reducir todas las variables, a través de métodos manuales se han desarrollado coeficientes de correlación. Sin embargo, también recomiendan analizar la expresión genética en pacientes con cáncer luminal donde la reproducibilidad no está garantizada. Acorde al estudio *TAILORx*, se evidenció el beneficio de quimioterapia en pacientes con ganglios linfáticos negativos clasificados como alto riesgo ⁽⁴⁾. Más recientemente en el estudio *RxPONDER* se demostró que el beneficio de la terapia adyuvante debería ser solo a terapia endocrina en mujeres posmenopáusicas, con un riesgo de recurrencia (RS) ≤ 25 , en 1 a 3 ganglios linfáticos positivos ⁽⁵⁾. Basados en el *TAILORx*, se clasificaron las pacientes en tres grupos de riesgo: el punto de corte bajo (RS=0–11), intermedio (RS=12–25) y alto (RS=26–100), quedando incierta la decisión basada en el Ki 67 de si se debe o no brindar tratamiento según el valor del Ki 67, entre más de 5 % y menor de 30 %, en esos casos la decisión debería estar basada en la evaluación de la expresión genética ^(4,6). Según el consenso de *Saint Gallen* 2015, el punto de corte para determinar cómo bajo el valor del Ki 67 %, es aquel ≤ 20 , y un Ki 67 alto, es aquel >20 %.

El Ki 67 es una forma de medir la proliferación celular del tumor, una de las técnicas más utilizadas es a través de la inmunohistoquímica. El gen del Ki 67 se encuentra ubicado en el brazo largo del cromosoma número 10, existiendo varios consensos con respecto a qué niveles de Ki 67 son considerados de peor pronóstico, y por otro lado la determinación de su valor por inmunohistoquímica; es un método que genera mucha variabilidad de interpretación entre

laboratorios y observadores ⁽⁸⁾. El análisis de inmunohistoquímica para la medición de Ki67 está definido según el porcentaje de células tumorales teñidas, entre el número total de células tumorales puntuadas ⁽¹⁾.

El *score* de recurrencia basado en la evaluación de los 21 genes asociados al cáncer de mama, puede predecir el beneficio de quimioterapia si el resultado es alto o bajo; sin embargo, sigue siendo controvertido para pacientes con RS intermedio. La terapia endocrina y la combinación del tratamiento endocrino y quimioterapia tuvieron eficacia similar en mujeres con cáncer de mama receptores hormonales, positivos Her2 negativo, ganglios linfáticos negativos, quienes tuvieron un riesgo intermedio en el *score* de recurrencia por *Oncotype DX*[®], sin embargo, cierto beneficio de quimioterapia se encontró en pacientes de 50 años o más jóvenes en este subgrupo ⁽⁴⁾.

El costo del estudio *Oncotype*[®], en Canadá es de aproximadamente 4 000 dólares. En nuestro país está alrededor de los 3 400 dólares, es decir, es un estudio costoso en un medio en el cual la mayor parte de la población no cuenta con un sistema de salud que permita realizarlo. Mientras que el costo de la determinación del Ki 67 por inmunohistoquímica varía entre 15 a 300 dólares, según el Servicio de Anatomía Patológica en el cual se realice. Con la determinación del valor del Ki 67, en el presente trabajo se busca correlacionarlo con el valor del RS, con el fin de estimar el valor del *score* de recurrencia del *Oncotype DX*[®], y de esta manera, brindar tratamiento de quimioterapia y/o hormonoterapia a quien realmente se beneficie y disminuir la morbilidad física, psicológica y económica que está relacionada con el mismo. Además, sirve para orientar la decisión de brindar el adecuado tratamiento en mujeres con cáncer de mama estadios tempranos, cuyos factores predictivos y pronósticos no son suficientes a la hora de tomar la decisión de brindar o no el tratamiento de quimioterapia adyuvante ^(7,8).

ANTECEDENTES

En el año 2011, Sahebjam y col., publicaron un estudio acerca de la correlación de la medición por inmunohistoquímica de la expresión de la proteína Ki 67 y el RS en pacientes con ganglios linfáticos negativos, RE y RP positivos, Her2 negativo. Examinaron 53 casos, T1/NO/MO, encontrando relación entre el valor del Ki 67 y el riesgo de recurrencia. Todos los pacientes con Ki 67 bajo (≤ 10) tuvieron un RS bajo o intermedio. La mayoría de los pacientes (93,8 %) en el grupo del Ki67 alto (Ki 67 ≥ 25 %) tuvieron un RS alto o intermedio ⁽⁹⁾.

En el año 2016, Mulla y col., evaluaron la relación entre el Ki 67 y el RS por *Oncotype*[®], en un estudio retrospectivo, que incluyó 339 casos de pacientes con cáncer de mama receptores hormonales positivos, Her2 negativo, ganglios linfáticos negativos, pT1-2, clasificados por el valor del Ki 67 según *IWFG*. Encontraron que existe concordancia entre la tasa del RS y el Ki 67: 88 % de los pacientes con RS alto, tuvieron un alto índice de Ki67, mientras que 4 pacientes (1 %) con Ki 67 de < 25 (riesgo bajo e intermedio), tuvieron un RS alto. Concluyeron que había una modesta pero significativa correlación entre el valor del RS y el Ki 67 ($r = 0,488$, $P < 0,001$) ⁽¹⁰⁾.

Satbir y col., en 2018 plantearon el uso automatizado del análisis del Ki 67 para predecir la categoría del riesgo de recurrencia en cáncer de mama temprano, incluyeron 328 mujeres entre el año 2014 y 2016, en Alberta, Canadá, obteniendo de un sistema de base de datos la información del resultado del *Oncotype*[®], y las características clínicas patológicas. Usando como punto de corte del RS de *Oncotype DX*[®], clasificado en bajo (menor de 18), intermedio (18-30) y alto (mayor de 30), reportaron que un valor alto del Ki 67 estuvo correlacionado significativamente con un RS alto ⁽¹¹⁾. Patel y col., diseñaron un estudio de correlación del Ki 67 basado en la clasificación del grupo de trabajo por categorías de riesgo (*IKWG*), con el score de recurrencia en cáncer de mama estadios

tempranos, receptores hormonales positivos, con ganglios negativos, o de 1 a 3 ganglios linfáticos positivos, desde el 2013 a 2021, de tipo retrospectivo; incluyeron 525 pacientes, el 49 % de las pacientes con Ki 67 riesgo intermedio 6 %-29 %, el score de recurrencia bajo (0-10), intermedio (11-25), y alto (26-100) fue 19 %, 66 %, y 15 %, respectivamente. Presentaron una ligera correlación ($\kappa = 0,01-0,20$) entre Ki 67 y RS ($\kappa = 0,027$) en la población, pero no fue significativa. Los pacientes con alto porcentaje de expresión de receptores hormonales, estuvieron asociados con valor bajo de RS, pero no con valor bajo de Ki 67. Ganglios linfáticos positivos y gran volumen del tumor, estuvieron asociados con valor alto de Ki 67, pero no con valor alto de RS. Concluyeron que no hubo una correlación entre el Ki 67 y el RS en el trabajo, sin embargo, sí hubo concordancia entre el alto valor del Ki 67 y el RS ⁽¹²⁾.

Mehmet y col., plantearon en 2022, la correlación entre el RS y el Ki 67 en cáncer de mama estadios temprano, evaluando 43 pacientes posmenopáusicas, pT1-2- N0-1-MO, estableciendo que hubo una correlación lineal estadísticamente significativa entre las dos variables principales evaluadas ⁽¹³⁾.

MÉTODO

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo. Se realizó la revisión de historias médicas de 196 pacientes quienes fueron evaluados en el Servicio de Oncología Médica ARSUVE en el período comprendido entre enero 2011 y junio 2022.

El objetivo principal fue correlacionar el valor de Ki 67 con el score de recurrencia de *Oncotype DX*[®], en pacientes con cáncer de mama Luminal A y B, Her2 negativo, en estadios I y II.

Siendo los objetivos específicos: describir las características clínicas y patológicas de los pacientes.

Establecer la correlación pronóstica del valor del Ki 67 y el score de recurrencia del *Oncotype DX*[®], en pacientes con ganglios linfáticos positivos y negativos. Establecer la correlación pronóstica del valor del Ki 67 y el score de recurrencia de *Oncotype DX*[®], en pacientes pre, peri y posmenopáusicas.

Se seleccionaron 175 pacientes quienes cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: diagnóstico de cáncer de mama, estadios I a II, RE positivos con RP positivos o negativos, histología ductal, lobulillar, papilar o mixto, hombre o mujer, ganglios linfáticos negativos, o de 1 a 3 ganglios linfáticos positivos.

Se excluyeron todos aquellos pacientes con Her2 positivo por inmunohistoquímica. De la revisión de la historia clínica, se obtuvieron los datos clínico-patológicos, valor del Ki 67 y score de recurrencia por *Oncotype DX*[®].

El parámetro del valor del Ki 67 (determinado por inmunohistoquímica) que se utilizó fue el estipulado según el consenso de *Saint Gallen* (Ki 67 elevado = >20 % / Ki 67 bajo = ≤20 %). Y el valor del score de recurrencia es el utilizado por la plataforma genética de *Oncotype DX*[®], y basado en el estudio *TAILORx*: bajo (≤10), intermedio (11-25) y alto (≥26).

Los datos se recogieron en una ficha de recolección de datos y posteriormente la información fue plasmada en *Excel* de *Microsoft Office*, versión 2013.

Se presentaron los datos en distribución absoluta y porcentual, a través de Cuadros y Figuras además de gráficos de dispersión de Pearson, a través de los que se obtuvo el valor de coeficiente de correlación que condujeron al análisis de la muestra y a la discusión de los resultados, empleando el software libre Rstudio.

Para el análisis, la muestra se dividió en subgrupos según el valor de Ki 67: Ki 67 elevado = >20 % / Ki 67 bajo = ≤ 20 %; según fenotipo molecular: Luminal A y Luminal B; de acuerdo al estatus ganglionar: enfermedad ganglios

positivos - enfermedad ganglios negativos y según el estatus hormonal: premenopáusicas - perimenopáusicas - menopáusicas.

RESULTADOS

La muestra recolectada fue de 175 pacientes, con una media de edad de 57,49 ± 9,96 años (rango 32-83 años), de los que 173 casos correspondieron al género femenino y 2 al género masculino; las características clínico-patológicas se recogen en el Cuadro 1.

El 65,1 % de la muestra correspondió a enfermedad Luminal A (Ki 67 ≤20 %), mostrando concordancia en un 84,3 % de los casos con valor de RS bajo/intermedio y discordancia en un 15,7 % de los casos, en los que se obtuvo un RS alto.

Por otra parte, del 34,8 % (61 pacientes) de la muestra correspondiente a enfermedad Luminal B (Ki 67 >20 %), el 39,3 % reflejó RS alto y 62,2 % reportó RS intermedio/alto. El 37,7 % de pacientes con enfermedad Luminal B, obtuvo un RS bajo de *Oncotype DX*[®], El índice de correlación según Pearson para toda la muestra fue de 0,3652 (Figura 1).

La media de Ki 67 fue 18,25 % (rango entre 0-90). La media de RS de *Oncotype DX*[®] fue de 19,4 (rango entre 11-34).

La distribución por grupos de riesgo, según el resultado de RS de *Oncotype DX*[®], y su relación con respecto a pacientes según el fenotipo molecular, se muestra en la Figura 2, evidenciando que había un mayor porcentaje de pacientes Luminal A con RS bajo, intermedio y alto; 64 casos (56,1 %), 32 casos (28 %), 18 casos (15,7 %) respectivamente mientras que los pacientes Luminal B, arrojaron RS bajo, intermedio y alto; 23 casos (37,70 %), 14 casos (22,90 %) y 24 casos (39,3 %), respectivamente.

Con respecto al estatus hormonal, 39/175 pacientes fueron premenopáusicas al momento del diagnóstico, siendo el 66 % (26 pacientes)

Cuadro 1. Distribución de las características clínico-patológicas.

Tamaño de la muestra	175 pacientes	
Edad media	57,49 años (rango 32-83)	
Estatus hormonal	N	%
Hombres	2	1,14
Premenopáusicas	39	22,20
Perimenopáusicas	21	12
Menopáusicas	113	64,50
Estatus receptores		
RE+ con RP+	155	88,50
RE+ con RP-	20	11,40
Ki 67		
≤20	114	65,10
>20	61	34,80
RS <i>Oncotype Dx</i> [®] , Estudio Taylor		
Alto	42	24
Intermedio	46	26,20
Bajo	87	49,70
Estadio		
Estadio I	114	65,10
Estadio II	61	34,80
Tamaño tumoral		
≤ 2 cm	113	64,50
2-5 cm	56	32
> 5 cm	6	3,4
Estatus ganglionar		
Ganglios negativos	151	86,20
1 ganglio +	23	13,10
2 ganglios +	1	0,57
3 ganglios +	0	0
Patrón histológico		
Ductal	145	82,80
Lobulillar	23	13,10
Papilar	1	0,57
Mixto	6	3,40

enfermedad Luminal A y 33,3 % (13 pacientes) enfermedad Luminal B. La mayoría de los pacientes con enfermedad Luminal A, tenían un RS de *Oncotype DX*[®], bajo (≤ 15) y 11,5 % tuvo un RS elevado. En cuanto a las pacientes

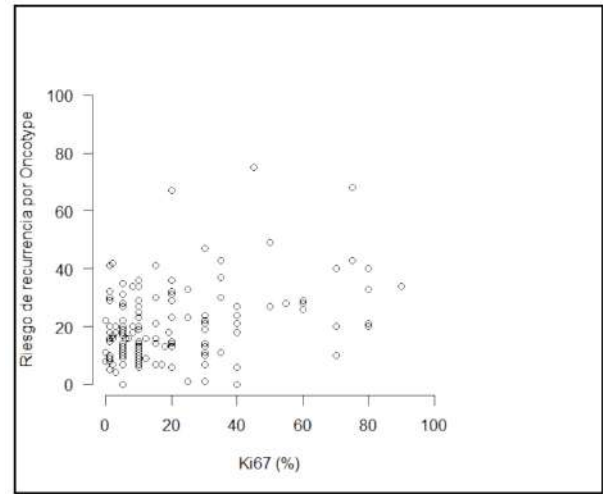


Figura 1. Gráfico de dispersión: correlación entre el valor de Ki 67 y RS de *Oncotype DX*[®].

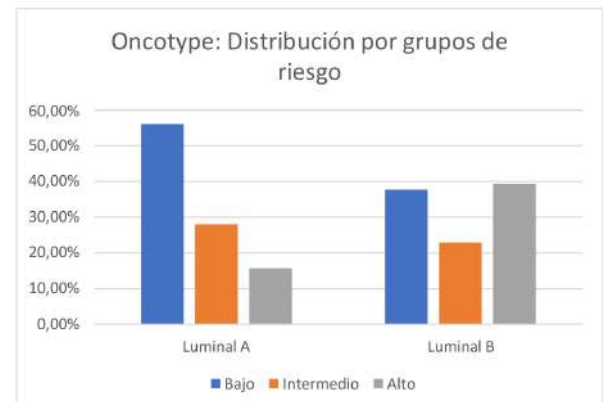


Figura 2. Distribución de la población según grupo de riesgo de acuerdo a RS de *Oncotype DX*[®], y fenotipo molecular.

premenopáusicas con enfermedad Luminal B, 12 % obtuvo un RS elevado y 61,53 % un RS bajo/intermedio. El índice de correlación ($r=$) entre el Ki 67 y *Oncotype DX*[®], en pacientes premenopáusicas fue de 0,2180 (Figura

3). El 64,5 % (113 pacientes) de la muestra estuvo constituida por mujeres menopáusicas al momento del diagnóstico, siendo 67,2 % enfermedad Luminal A (76 pacientes) y 32,7 % enfermedad Luminal B (37 pacientes). Se obtuvo 51,3 % de casos con RS bajo en enfermedad Luminal A y 48,8 % de RS intermedio/alto. En enfermedad Luminal B, 15,9 % concordaron con un RS elevado -aumentando la concordancia a 72,9 % al agrupar el RS en intermedio/alto y 8,8 % obtuvieron un RS bajo. El índice de correlación

($r=$) entre el Ki67 y *Oncotype DX*[®], en pacientes menopáusicas fue de 0,2180 (Figura 3).

El 12 % de la muestra correspondió a mujeres perimenopáusicas al momento del diagnóstico y 1,14 % (2 pacientes) fueron hombres, cuyo RS de *Oncotype DX*[®], fue bajo -1 caso con Ki67 elevado y 1 caso con Ki 67 bajo. La enfermedad Luminal A en perimenopáusicas, concordó en un 72,2 % con un RS bajo de *Oncotype DX*[®], y el 27,7 % en RS intermedio/alto (RS alto = 18,8 %). Para este subgrupo, el índice de correlación ($r=$) fue de -0,051 (Figura 3).

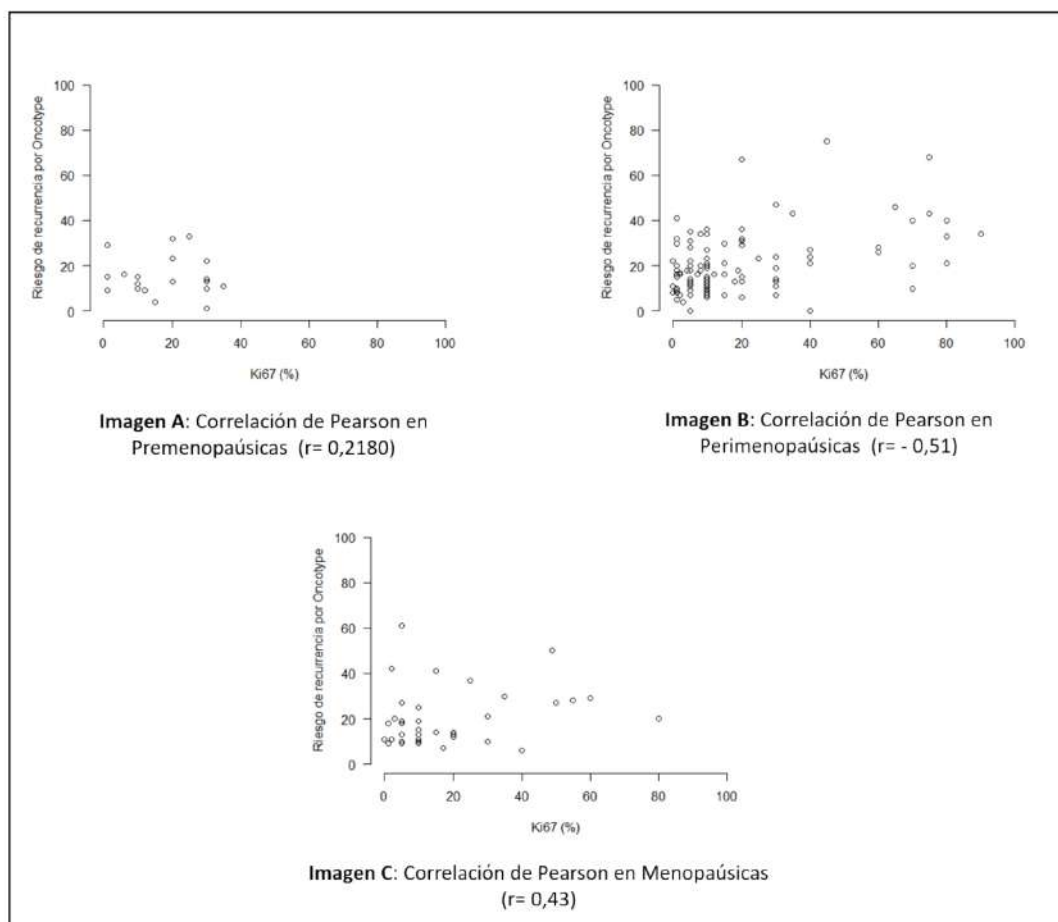


Figura 3. Gráficos de dispersión: correlación entre el valor de Ki 67 y RS de *Oncotype DX*[®], en el subgrupo de análisis, de acuerdo a estatus hormonal.

Se analizó la muestra conforme al estatus ganglionar, buscando la correlación del Ki 67 y el RS del *Oncotype DX*[®], obteniendo que 151 pacientes (86,2 %) fueron ganglios negativos y 24 (13,7 %) ganglios positivos: 23/24 tuvieron 1 ganglio positivo y 1/24 tuvo dos ganglios positivos. No se registraron casos con 3 ganglios positivos. El índice de correlación ($r=$) entre Ki 67 y RS del *Oncotype DX*[®], en pacientes

ganglios negativos, fue de 0,3764 y para ganglios positivos fue $r= 0,1614$ (Figura 4). 38/151 pacientes con ganglios negativos, obtuvo un RS alto (21 pacientes con Ki 67 elevado y 17 con Ki 67 bajo), mientras que 70/151 pacientes, obtuvo un RS bajo. En cuanto a los pacientes ganglios positivos, solo 4/24 obtuvieron RS alto, 3 pacientes con Ki 67 elevado y 1 paciente con Ki 67 bajo.

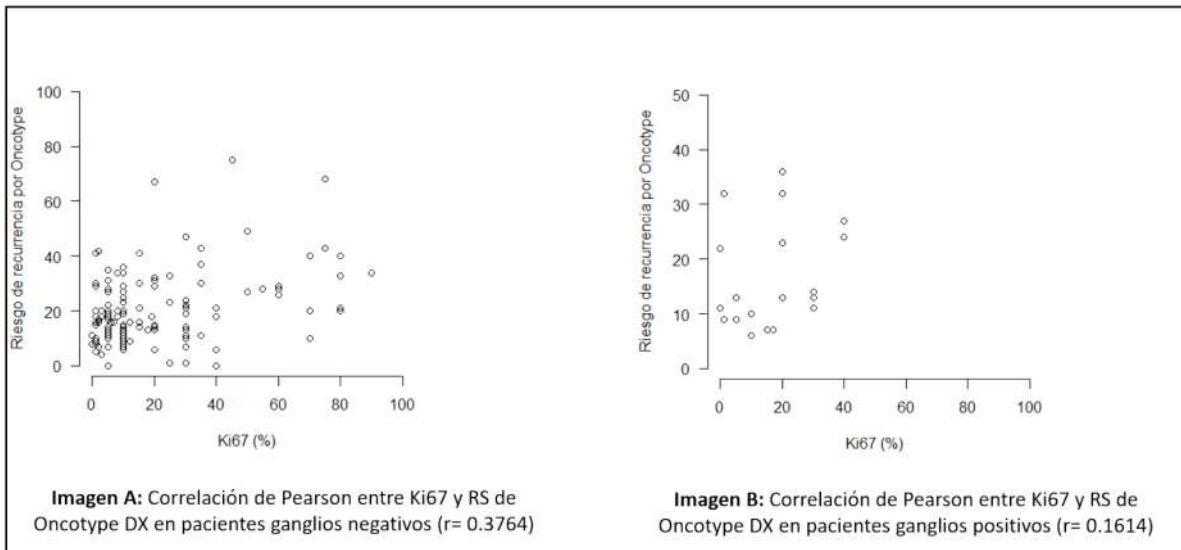


Figura 4. Gráficos de dispersión: correlación entre el valor de Ki 67 y RS de *Oncotype DX*[®], de acuerdo a estatus ganglionar.

DISCUSIÓN

En nuestra población, un 24 % de las pacientes con indicación de realizar *Oncotype DX*[®], presentaron un RS mayor de 20, lo que les otorga un alto riesgo de recidiva y un beneficio de más de 15 %, en términos de reducción de riesgo, si se asocia quimioterapia adyuvante.

El estudio *Oncotype DX*[®], provee información predictiva y pronóstica en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos, desafortunadamente su alto costo limita la realización del

mismo a un gran número de pacientes. De tal manera, son de especial interés aquellos elementos clínico-patológicos que se puedan determinar a un menor costo, y que provean de información valiosa para la toma de decisiones de tratamiento en función de la estimación de probabilidad de recurrencia de la enfermedad, como lo es el Ki 67.

EL Ki 67 es un gen de proliferación celular determinado por inmunohistoquímica en diferentes neoplasias, muchos investigadores han estudiado el valor predictivo y pronóstico en

diferentes estadios en el tratamiento del cáncer de mama. La alta expresión de Ki 67 detectado por inmunohistoquímica, es un factor pronóstico individual importante asociado a la recurrencia o muerte. En pacientes con cáncer de mama T1/ N1/M0, además reportaron que un valor de Ki 67 mayor de 10, está relacionado a muerte o recaída ⁽¹⁴⁾.

En el presente trabajo, la media de edad fue de 58 años (rango entre 32-83), similar a la referida en el estudio de Methmen y col. En nuestro estudio, la media del Ki 67 fue 18,25 (rango entre 0-90), con valor de Ki 67 \leq 20 %, 114 casos (65,10 %) y Ki 67 $>$ 20 %, 61 casos (34,80 %), en comparación con el estudio de Methmen y col., donde la media del Ki 67 fue 17,5 (rango entre 5-60), presentaron Ki 67 bajo, 16 pacientes (37,20 %), Ki 67 intermedio 17 pacientes (39,53 %) y Ki 67 alto 10 pacientes (23,25 %) de su población, por otro lado, Pattel y col., reportaron Ki 67 bajo, en 137 pacientes (29 %), Ki 67 intermedio, en 227 pacientes (49 %) y Ki 67 alto, en 97 pacientes (21 %), respectivamente y Sahebjam y col., reportaron Ki 67 bajo, en 16 pacientes, (30,2 %), Ki 67 intermedio, en 21 pacientes (39,6 %) y Ki 67 alto, en 16 pacientes (30,2 %), respectivamente. En síntesis, la media del Ki 67 fue similar para nuestro trabajo y el de Methmen y col., además, en nuestro estudio, el mayor número de pacientes presentó un valor Ki 67 bajo, sin embargo, cuando lo comparamos con Methmen, Pattel y Sahebjam y col., la mayor parte de su muestra, el valor de Ki 67 arrojó bajo/intermedio, esto podría explicarse, porque en nuestro trabajo usamos como punto de corte del Ki 67, un valor de \leq 20 y $>$ 20, como lo establece el Consenso de *Saint Gallen*, en cambio, en estos estudios emplearon 3 puntos de corte: $<$ 10 (bajo), intermedio (10 a 24) y alto (\geq 25), según el *IKWG* ⁽⁹⁻¹³⁾.

La media del RS en nuestro trabajo fue de 19,4 (rango entre 11-34), evidenciando un RS bajo, en 87 pacientes (49,70 %), RS intermedio, en 46

pacientes (26,20 %) y RS alto, en 42 pacientes (26,20 %), encontrando una escasa relación lineal positiva entre la expresión del Ki 67 y el RS por *Oncotype DX*[®], (Correlación de Pearson = 0,3652). Al comparar estos resultados, con los de Methmen y col., la media del RS fue de 14,4 (rango 3-34), encontrando un RS bajo en 23 pacientes (53,28 %), RS intermedio en 16 pacientes (37,50 %), RS alto en 4 pacientes (9,3 %). En su trabajo, establecieron correlación lineal positiva entre la expresión del Ki 67 y el RS, ellos recomendaron el uso del Ki 67 en ese escenario clínico, sin embargo, sugirieron aumentar la muestra de su población para poder establecer esa correlación ⁽¹³⁾. Pattel y col., evidenciaron RS de 0 a 10, en 85 pacientes (18 %), un RS de 11 a 25, en 311 pacientes (67 %) y RS \geq 26, en 65 pacientes (14 %); ellos no encontraron correlación entre el Ki 67 y el RS. Mulla y col., encontraron una modesta correlación entre el Ki 67 y el RS ($r = 0,488$, $P \text{ value} < 0,001$) ⁽¹⁰⁾. Sahebjam y col., reportaron RS bajo en 25 pacientes (47,20 %), RS intermedio en 20 pacientes (37,70 %), RS alto en 8 pacientes (15,10 %), encontraron una correlación entre la expresión del Ki 67 y el RS (coeficiente de correlación = 0,73, valor de $P < 0,001$). Al comparar estos resultados con el porcentaje del valor de RS de nuestra población y la de Sahebjam y col., hubo similitud de los valores, en cambio, fueron diferentes a lo reflejado en el estudio de Methem y Pattel y col. Consideramos que el resultado de correlación del Ki 67 con RS reflejado en nuestro estudio, pudo verse influenciado, a que incluimos un porcentaje no desestimable de pacientes premenopáusicas (22,20 %), en cambio en el estudio de Methem y col., solo se incluyeron pacientes posmenopáusicas y en el estudio de Pattel y col., solo un 30 % fueron pacientes premenopáusicas, siendo este grupo considerado un grupo de riesgo importante ⁽⁹⁻¹³⁾.

Con respecto al compromiso ganglionar, tuvimos 151 pacientes (86,20 %), ganglios

linfáticos negativos y 24 pacientes (13,67 %), ganglios linfáticos positivos. Al confrontar el resultado de Pattel y col., con respecto al nuestro, ellos reportaron 46 pacientes (10 %) con ganglios linfáticos positivos y Mulla y col., al igual que Sahebjam y col., solamente incluyeron pacientes con ganglios linfáticos negativos. Esto es importante mencionar, ya que la extensión de la enfermedad hacia los ganglios axilares, sigue siendo determinante en términos de sobrevida⁽⁹⁻¹²⁾.

Los tumores Luminales poseen un patrón inmuno fenotípico similar al componente epitelial Luminal de la glándula mamaria; expresan citoqueratinas Luminales, RE. Estos tumores han sido tratados exitosamente con terapia hormonal anti-estrogénica. El subtipo Luminal A es el más frecuente representa el 67 % de los tumores; posee alta expresión de genes relacionados con receptores hormonales, baja expresión de genes de proliferación celular y expresan citoqueratinas 8 y 18. Contrariamente, el subtipo Luminal B, presenta menores niveles de RE y altos niveles de genes de proliferación. A pesar de expresar RE, el Luminal B tiene peor pronóstico y mayor riesgo de recaída temprana con hormonoterapia, comparado con el Luminal A⁽¹⁵⁾. Los tumores Luminal B son genéticamente y genómicamente alterados, en mayor medida que los Luminal A. En nuestro estudio el mayor porcentaje de pacientes eran Luminal A y de éstos, el mayor porcentaje arrojó un RS bajo/intermedio. Mientras que los pacientes Luminal B, tenían mayores niveles de RS, siendo lo que como investigadores esperábamos encontrar.

Múltiples estudios afirman que, en las mujeres más jóvenes, es más frecuente encontrar estadios avanzados, así como características biológicas e histológicas más agresivas, que conducen a un peor pronóstico del cáncer de mama en este grupo de pacientes. No obstante, nuestros resultados no avalan esta afirmación, ya que la mayoría de las pacientes premenopáusicas, presentaron un RS bajo, independiente a la variable fenotípica. Se

podría inferir que no hay relación entre la edad y el valor del Ki 67, en relación con la agresividad de la enfermedad, debido a que en su mayoría las mujeres premenopáusicas presentaron un RS bajo.

Con respecto al estatus hormonal, en nuestro trabajo las mujeres eran premenopáusicas, perimenopáusicas y menopáusicas 39 (22,20 %), 21 (12 %) y 113 (64,50 %) respectivamente y 2 pacientes (1,14 %), eran hombres. Mehmet y col., solo incluyeron pacientes posmenopáusicas. Pattel y col., reportaron 138 pacientes premenopáusicas (30 %)^(12,13).

Una de las limitaciones a nivel mundial del uso del Ki67, es la ausencia de un sistema estandarizado de determinación y de reporte de su porcentaje, siendo también una limitación para nuestra investigación, la determinación del porcentaje del Ki 67 y su reporte, ya que se usaron diferentes laboratorios para procesar las muestras de inmunohistoquímica (33,8 % son de laboratorios de Anatomía Patológica distintos), que podría haber afectado nuestros resultados.

Otra de las limitaciones de este trabajo, es que el mayor porcentaje de la población que no cumplió con los criterios de inclusión, fueron aquellos que no pudieron costear el estudio *Oncotype DX*[®].

Debemos considerar que nuestro estudio es de tipo retrospectivo con un limitado número de pacientes incluidos, lo cual puede influir en la significancia del valor pronóstico del Ki 67.

Concluimos en que: el cáncer de mama es una enfermedad de alto impacto en salud pública a nivel mundial, con grandes avances terapéuticos en los últimos años y con un desarrollo creciente de estrategias para pronosticar su evolución con mayor precisión.

Deberían realizarse las determinaciones de inmunohistoquímica solo en centros especializados con alto volumen de patología mamaria.

En Venezuela la población debería contar con un sistema de salud que permita cubrir los gastos de estudios como por ejemplo el *Oncotype DX*[®],

en pacientes que cumplan con los criterios para realizarlo, con el fin de disminuir la morbilidad asociada al tratamiento de quimioterapia, para poder determinar el porcentaje de recaída a distancia. Nuestro objetivo de establecer una correlación del valor del Ki 67 con el RS, no se demostró, por lo que el *Oncotype DX*[®], debe seguir siendo el instrumento de elección al momento de considerar tratamiento de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama estadios tempranos Luminal, Her2 negativo.

En nuestra población, un 24 % de las pacientes con indicación de realizar *Oncotype DX*[®], presentaron un RS mayor de 20, lo que les otorga un alto riesgo de recidiva y un beneficio de más de 15 %, en términos de reducción de riesgo, si se asocia quimioterapia adyuvante.

En el grupo de premenopáusicas de riesgo intermedio, se debe individualizar la indicación de quimioterapia adyuvante, puesto que el beneficio del tratamiento en pacientes con RS 21-25, es del 6,5 %, en términos de reducción de riesgo. Considerando la indicación establecida de RS ≥ 25 , esto supone un beneficio >15 %, en términos de recurrencia con quimioterapia adyuvante.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por regalarnos a los médicos ser instrumentos en la vida de nuestros pacientes. A todo el personal de ARSUYE, porque son fundamentales para realizar un trabajo en equipo en pro del bienestar de nuestros pacientes, y especialmente al equipo de archivo de historias médicas, pilar fundamental para poder llevar a cabo esta investigación. A nuestros pacientes por confiar en nosotros su salud.

REFERENCIAS

- Selmani Z, Molimard Ch, Overs A, Bazan F, Chaigneu L, Dobi E, et al. Low correlation between Ki 67 assessed by qRT-PCR in Oncotype Dx score and Ki67 assessed by Immunohistochemistry. *Sci Rep.* 2022;12:3617.
- Pelegriño B, Hlavata Z, Migali C, De Silva P, Aiello M Willar-Gallo, et al. Luminal breast cancer: Risk of recurrence and tumor-associated immune suppression. *Molec Diagn Ther.* 2021;25:409-424.
- Burstein H, Curigliano G, Thurlimann B., Weber W, Poortmans P, Regan M. et al. Customizing a local and systemic therapies for women with early breast cancer: The Saint Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021. *Ann Oncol.* 2021;32(10):1216-1235.
- Sparano J, Gray R, Makeover D, Pritchard K, Albain K, Hayes D, et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(2):111-121.
- Kalinsky K, Barlow W, Gralow J, Meric-Bertram F, Albain, K, Hayes N, et al. 21-Gene Assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2021;285(25):2236-2347.
- Pons L, Hernandez L, Altaieb A, Ussene E, Iglesia R, Castillo A, et al. Conventional and digital Ki 67 evaluation with molecular prognosis and morphological parameter in luminal breast cancer. *Sci Rep.* 2022;12(1):8176.
- Selmain Z, Molimard C, Overs A, Bazan F, Chaigneu L, Dobi E, et al. Low correlation between Ki 67 assessed by qRT-PCR in Oncotype Dx score and Ki 67 assessed by immunohistochemistry. *Sci Rep.* 2022;12(1):3617.
- Panal M, Herrera M, Hardisson D, Choqueneira D, Roman A, Santiago F. Correlación entre la expresión de Ki 67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. *Rev Senol Patol Mamaria.* 2014;27(4):163-169.
- Sahebiam S, Aloys R, Pilavdzic D, Brison M-L, Ferrario C, Bougamim C, et al. Ki 67 is a major, but not sole determinant of OncotypeDx recurrence score. *Br J Cancer.* 2011;105(9):1342-1345.
- Mulla N, Alnouri A, Majed AlM, Aleynikava O, Pelmus M, Florea A, et al. Determine the relationship between KI67 and Oncotype Dx. *J Clin Oncol.* 2016;34(15Suppl) https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.e12017
- Singh S, Li H, Chan A, Tudor R, Bigras G, Morris D, et al. The use of automated Ki 67 analysis to predict OncotypeDx risk-of-recurrence categories in early-stage breast cancer. *Plos One.* 2018; 13(1):e0188983.

12. Patel R, Hovstadius M, Wain M, Moshier E, Shulman B, Zimmerman K, et al. Correlation of Ki 67 working group prognostic risk categories with oncotype DX recurrence score (RS) in early breast cancer. *Cancer*. 2022;128(20):3602-3609.
13. Methmet S, Peterson T, Min Tun S, Horn A, Wedel W, Duckert R, et al. The relation of oncotype Dx recurrence score (RS) with Ki 67 in early stage breast cancer patients in a community based cancer center in rural central Nebraska. *J Clin Oncol*. 2022;40(16 Suppl):e12566-e12566.
14. Kronquist P, Kuopio T, Nykaen M, Helenius H, Antinnen J, Klemi P. Predicting aggressive outcome in T1N0M0 breast cancer. *Br J Cancer*. 2004 91(2):277-281.
15. Sturia O, Frascaroli C, Santiso M, Crosbie L, Ursino A, Amato A, et al. Luminal B. Factor pronóstico y predictivo del Ki 67. *Rev Argent Mastol*. 2018;36(3):101-115.

CIRUGÍA ONCOPLÁSTICA VERSUS CIRUGÍA PRESERVADORA ONCOLÓGICA EN CÁNCER DE MAMA: UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO EN VENEZUELA

VÍCTOR ACOSTA M, VÍCTOR ACOSTA F, ALBERTO CONTRERAS, JOSÉ NAVARRO M, LILIAN NAVARRO C, BEXAIDA NAVARRO C, ANA RAMÍREZ C, CARMEN E MARÍN, MARTHELENA ACOSTA M, OSCAR MARTÍNEZ, CAROLINA ALBORNETT

CENTRO CLÍNICO DE ESTEREOTAXIA CECLINES, CARACAS. UNIDAD MASTOLOGÍA FAMILIA. PUERTO ORDAZ, UNIDAD MASTOLOGÍA FAMILIAR, CENTRO MÉDICO SIGMA, MÉRIDA, SERVICIO DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA Y MÍNIMAMENTE INVASIVA CLÍNICA LEOPOLDO AGUERREVERE, SERVICIO DE CIRUGÍA.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar si la cirugía oncoplástica es una opción para pacientes que ameritan una resección amplia con adecuado tratamiento quirúrgico oncológico sin generar defectos y en algunos casos evitando una mastectomía. Comparar cirugía oncoplástica frente a cirugía preservadora de mama con un seguimiento a largo plazo, para evaluar recaídas, supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. **MÉTODO:** Evaluamos de manera retrospectiva información de pacientes registrados de manera prospectiva en la base de datos de 3 centros a nivel nacional de miembros del Grupo Colaborativo Cirugía Oncoplástica Venezuela entre 2010 - 2022. Comparamos pacientes a quienes se le realizó cirugía oncoplástica frente a cirugía preservadora. **RESULTADOS:** 393 pacientes consecutivos de 3 centros de salud a nivel nacional fueron evaluadas en este estudio multicéntrico. Un total de 408 procedimientos: 198 de cirugía oncoplástica del nivel I/II y 210 cirugía preservadora. Las recidivas entre la cirugía oncoplástica y la cirugía preservadora fueron de: local 5,1 % vs. 2,9 % (P=0,417); regional 1 % vs. 0,5 % (P=0,959) distancia 0 % vs. 1,9 % (P=0,147) respectivamente. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de enfermedad (P= 0,471) y supervivencia global (P= 0,651) al comparar ambos grupos. **CONCLUSIÓN:** La cirugía oncoplástica son un conjunto de técnicas oncológicamente seguras en pacientes seleccionadas pudiendo presentar un mayor número de

complicaciones. En nuestro estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas en recaídas, ni sobrevida al comparar los dos grupos.

PALABRASCLAVE: Cirugía, cáncer, mama, multicéntrico, supervivencia.

SUMMARY

OBJECTIVE: To determine if the oncoplastic surgery is an option for those patients who require a wide resection with an adequate oncological surgical treatment without generating defects and in some cases avoiding a mastectomy. To compare oncoplastic surgery versus the breast-conserving surgery with long-term follow-up to assess relapse, the overall survival, and the disease-free survival. **METHOD:** We retrospectively evaluated the information of the patients registered prospectively in the database of 3 centers at the national level of members of the Collaborative Group of Oncoplastic Surgery Venezuela between the years 2010 and 2022. We compared the patients who underwent oncoplastic surgery vs., the conservative surgery. **RESULTS:** In 393 consecutive patients from the 3 health centers nationwide were evaluated in this multicenter study. A total of 408 procedures: 198 level I/II the oncoplastic surgery and 210 the conservative surgery. The recurrences between the oncoplastic surgery and the conservative surgery were: local 5.1% vs. 2.9 % (P=0.417); regional 1 % vs. 0.5 % (P=0.959) distance 0 % vs. 1.9 % (P=0.147) respectively. We did not find statistically significant differences in

Recibido: 12 /01/ 2024 Revisado: 15/05/ 2024

Aceptado para publicación: 10/06/ 2024

Correspondencia: Dr. Víctor Acosta M. Urb. La Florida, Av. Libertador, Edif. Siclar, PB, CECLINES, Municipio Libertador, Caracas, Venezuela. 1050. Tel: +58-4140191550. E-mail: vacosta.ceclines@gmail.com

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

disease-free survival (P= 0.471) and overall survival (P= 0.651) when comparing both groups. **CONCLUSION:** The oncoplastic surgery is a set of oncologically safe techniques in selected patients who may present a greater number of complications. However, in our study there were no statistically significant differences in the relapses or survival when comparing the two groups.

KEY WORDS: Surgery, cancer, breast, multicenter, super life.

INTRODUCCIÓN

La cirugía preservadora (CP) de la mama se ha posicionado como el estándar quirúrgico en el tratamiento del cáncer de mama (CM) temprano. Se han logrado cifras de recaídas y supervivencia similares a aquellas obtenidas con mastectomía cuando la primera es asociada a radioterapia y el resto de tratamientos son realizados en los tiempos adecuados y en pacientes seleccionadas^(1,2). La cirugía oncoplástica (COP) surge inicialmente como una opción para aquellas pacientes que ameritan una resección amplia con la finalidad de obtener un adecuado tratamiento quirúrgico oncológico sin generar defectos y en algunos casos evitando una mastectomía⁽³⁻⁶⁾. Este tipo de procedimientos logra elevados niveles de satisfacción cuando se compara con la cirugía preservadora (CP)⁽⁷⁾.

Varios grupos a nivel internacional han realizado publicaciones comparando COP vs., CP⁽⁸⁻¹²⁾. En Venezuela contamos con algunas experiencias institucionales, pero hasta la fecha no hay publicaciones de estudios multicéntricos^(7,13-15). Este es el primer estudio venezolano multicéntrico sobre COP en comparación con CP con un seguimiento a largo plazo, donde nuestro objetivo principal fue evaluar la evolución oncológica de estas pacientes.

MÉTODO

Evaluamos de manera retrospectiva la información de pacientes registrados de manera prospectiva en la base de datos de tres centros a nivel nacional de miembros del Grupo Colaborativo Cirugía Oncoplástica Venezuela (COP-VZLA) entre los años 2010 y 2022.

Incluimos pacientes con diagnóstico preoperatorio (percutáneo) de CM ductal *in situ* o infiltrante (ductal, lobulillar y otros), estadio (ST) 0 a III, a quienes se les realizó COP niveles I y II (según la clasificación de Clough y col.⁽¹⁶⁾ y excluimos aquellos casos con patología benigna, recaídas o “segundo primario” y metástasis a distancia como presentación inicial, CM inflamatorio, procedimientos del nivel III según la clasificación de Urban⁽¹⁷⁾ o información clínico patológica insuficiente.

La clasificación subrogada de los subtipos moleculares se hizo en base a las recomendaciones del Consenso de expertos en *St Gallen 2015*^(18,19).

El estadio de las pacientes fue calculado según las directrices de la 8ª edición del *AJCC* para CM⁽²⁰⁾.

Las complicaciones posoperatorias fueron divididas en dos categorías: 1. Complicaciones menores como los hematoma, seroma, infección del sitio quirúrgico y epidermolisis parcial de la areola, estas complicaciones no ameritaron una segunda intervención quirúrgica o no alteraron los tiempos adecuados para el inicio de los tratamientos adyuvantes, 2. Complicaciones mayores, como el seroma de más de dos semanas posterior al retiro de drenajes, necrosis grasa, dehiscencia de la herida y necrosis del colgajo; que pudieron haber repercutido en el inicio del tratamiento adyuvante, o que necesitaron estudios posoperatorios adicionales o ameritaron más visitas de lo usual al control posoperatorio. El método diagnóstico, exámenes adicionales para estadiaje y los esquemas de seguimiento

fueron realizados de acuerdo con los protocolos de cada institución.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Se calcularon medidas de tendencia central (media y mediana) a variables cuantitativas, también se calculó medidas de dispersión (desviación estándar). En el caso de las variables cualitativas, se calculó sus frecuencias y porcentajes. Las diferencias entre grupos COP y CP, se realizaron usando la prueba *t* de *Student* para muestras independientes para comparar medias, en el caso de comparación de las medianas, se utilizó la prueba *U de Mann-Whitney*, y en el caso de las frecuencias de eventos entre grupos, la prueba Chi-cuadrado de *Pearson*. El análisis de supervivencia se basó en el modelo de *Kaplan-Meier*, las diferencias de curvas de supervivencia se realizaron usando la prueba logaritmo-rango. Se consideró un nivel como estadísticamente significativo si $P < 0,05$. Los datos fueron tabulados con R Studio versión 2022.12.0

RESULTADOS

Trescientas noventa y tres (393) pacientes consecutivas de 3 centros de salud a nivel nacional fueron evaluadas en este estudio multicéntrico. Se dividieron en 2 grupos, con un total de 408 procedimientos: 198 de COP del nivel I/II (nivel I 43 y nivel II 155) y 210 CP.

La edad promedio del grupo de COP fue de 55 ± 12 y para el grupo de CP de 59 ± 12 ($P < 0,001$). El tipo histológico predominante fue el carcinoma ductal infiltrante (CDI) con 69,7 % para el grupo de COP y 64,8 % para la CP. Luego le siguen carcinoma ductal *in situ* (CDIS) con 13,6 % para COP y 13,3 % para CP, carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) con 7,1 % para COP y 4,3 % para CP ($P = 0,087$). El grado histológico

(GH) más frecuente fue el GH2 con 59,1 % para COP y 47,5 % para CP. El tamaño tumoral fue mayor en el grupo de COP con una media de $27,1 \pm 15,2$ mm para la COP y $18,9 \pm 9,7$ mm para la CP ($P < 0,001$). La axila fue positiva en el 15,2 % del grupo de COP y en 19 % del grupo de CP ($P = 0,297$) (Cuadro 1).

Con respecto al subtipo molecular subrogado vemos que en el grupo de COP estuvo representado de la siguiente manera: Luminal A 42,1 %, Luminal B 35,2 %, HER2+ 0,6 %, Luminal B/HER2+ 8,8 % y CMTN 13,2 %. Por su parte en el grupo de CP estuvo representado de la siguiente manera: Luminal A 30,5 %, Luminal B 51,6 %, HER2+ 1,6 %, Luminal B/HER2+ 5,8 % y CMTN 10,5 % ($P = 0,029$) (Cuadro 1).

En el grupo de COP el estadio IIA con 35,9 % seguido del estadio IA 31,2 %. En el grupo de CP el estadio IA 54,2 % y el estadio IIA 23,2 % fueron los más frecuentes. La terapia neoadyuvante (TNA) fue utilizada en 22,2 % del grupo de COP y en 19,5 % del grupo de CP ($P = 0,502$) (Cuadro 1).

Los procedimientos del nivel II de COP se describen en el Cuadro 2: *Round Block* 30,2 %, y la mamoplastia en T invertida 23,6 %, fueron los más utilizados. Los procedimientos de simetrización se realizaron en 39,9 % del grupo de COP y en ningún caso de CP ($P < 0,001$). Cuando estratificamos por niveles de COP encontramos que todos los procedimientos de simetrización corresponden al Nivel II de COP (Cuadro 3).

La media de resección quirúrgica fue de 128 ± 143 (g) para los casos de COP y de $46,9 \pm 28$ (g) para los de CPS ($P < 0,001$). Cuando hacemos una subdivisión según el nivel de COP vemos que el peso de las piezas para las cirugías de nivel I fue de 53 ± 9 (g) y para aquellas de nivel II fue de 130 ± 145 (g) (Cuadro 3).

El total de complicaciones en el grupo de COP fue de 7 % y 0,95 % en el grupo de CPS. La distribución de las complicaciones resultó de la siguiente manera: en el grupo de COP

Cuadro 1. Características basales de la muestra según tipo de cirugía.

Variables	COP	CP	P
n	198	210	-
Edad (años) (*)	55 ± 12	59 ± 12	< 0,001
Diagnóstico	N (%)	N (%)	0,087
CDI	138 (69,7)	136 (64,8)	
CDIS	27 (13,6)	28 (13,3)	
CLI	14 (7,1)	9 (4,3)	
Otro	19 (9,6)	37 (17,6)	
Grado nuclear			0,026
G1	33 (16,7)	45 (27,8)	
G2	117 (59,1)	77 (47,5)	
G3	48 (24,2)	40 (24,7)	
Tamaño clínico (mm)	27,1 ± 15,2	18,9 ± 9,7	< 0,001
Axila positiva	30 (15,2)	40 (19,0)	0,297
Subtipo molecular subrogado			0,029
Luminal A	67 (42,1)	58 (30,5)	
Luminal B	56 (35,2)	98 (51,6)	
HER2+	1 (0,6)	3 (1,6)	
Luminal B/HER2+	14 (8,8)	11 (5,8)	
CMTN	21 (13,2)	20 (10,5)	
Estadio			< 0,001
IA	53 (31,2)	96 (54,2)	
IB	30 (17,6)	13 (7,3)	
IIA	61 (35,9)	41 (23,2)	
IIB	20 (11,8)	25 (14,1)	
IIIA	3 (1,8)	1 (0,6)	
IIIB	3 (1,8)	1 (0,6)	
Tratamiento neoadyuvante	44 (22,2)	41 (19,5)	0,502

(*) media ± desviación estándar, n (%) CDI: carcinoma ductal infiltrante. CDIS: carcinoma ductal *in situ*. CLI: carcinoma lobulillar infiltrante.

Cuadro 2. Comparación de detalles quirúrgicos según tipo de cirugía.

Variables	COP N (%)	CPS N (%)	P
n	198	210	-
Procedimientos de Simetrización	79 (39,9)	0 (0,0)	< 0,001
Peso de la pieza (g)(*)	128 ± 143	46,9 ± 28	< 0,001

(*) media ± desviación estándar
N (%)

encontramos 5,6 % de complicaciones menores y 1,5 % de complicaciones mayores, mientras que en el grupo de CP 1 % de complicaciones menores y ninguna complicación mayor (P=0,006) (Cuadro 3).

La recaída local en los procedimientos de COP fue de 5,1 % vs. CP 2,9 % (P=0,417); la recaída regional COP 1% vs. CP 0,5 % (P=0,959) y la recaída a distancia COP 0 % vs. CP 1,9 % (P=0,147) (Cuadro 4).

Cuadro 3. Comparación de recidiva y complicaciones según tipo de cirugía.

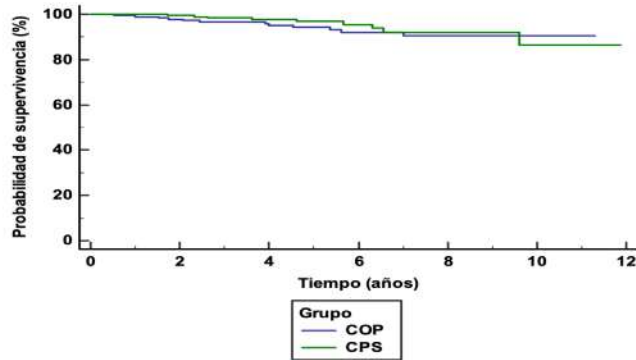
Variables	COP N (%)	CP N (%)	P
n	198	210	-
Recidiva			
Sin recidiva	186 (93,9)	201(95,7)	0,417
Local	10 (5,1)	6 (2,9)	0,254
Distancia	0 (0,0)	4 (1,9)	0,147
Regional	2 (1,0)	1(0,5)	0,959
Complicaciones			0,006
Sin complicaciones	184 (92,9)	208 (99)	
Menores	11 (5,6)	2(1)	
Mayores	3 (,5)	0 (0)	
N (%)			

Cuadro 4. Técnicas de cirugía oncoplástica del nivel II

Variables	COP NIVEL II N (%)
n	152
<i>Round Block</i>	46 (30,2)
Mamoplastia en T invertida	36 (23,6)
Mamoplastia lateral	25 (16,4)
Spair	12 (8)
Mamoplastia vertical de 1 rama	10 (6,5)
Mamoplastia horizontal	9 (6)
Grisotti	9 (6)
Mamoplastia en V	3 (2)
Mamoplastia en J	2 (1,3)

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en las curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de enfermedad (SLE) ($P=0,471$) y la supervivencia global (SG) ($P=0,651$) entre ambos grupos, con una SLE

a 10 años de 90,5 % en el grupo de COP y de 86,4 % en el grupo de CP ($P=0,170$). La SG a 10 años de 92,5 % para COP y 89,9 % para CP ($P=0,356$) (Figura 1 y 2).

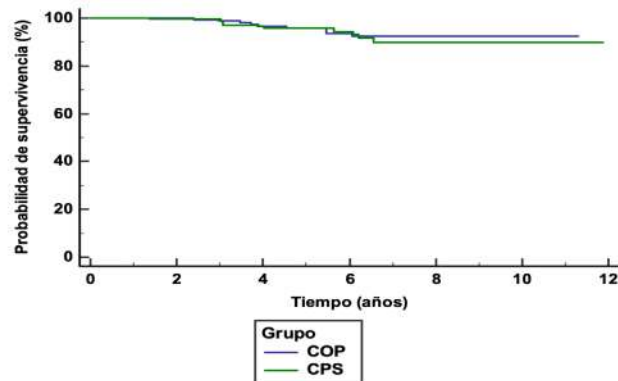


Mediana de supervivencia:
COP: 12 años (IC-95 %: 9 – 13 años)
CPS: 11 años (IC-95 %: 10 – 12 años)

Prueba *log-rank* para diferencia entre curvas de supervivencia:
 $\chi^2 = 0,520$ ($P = 0,471$)

SLE a 10 años:
COP: 90,5 %
CPS: 86,4 %
Diferencia: $P = 0,170$

Figura 1. Curva de supervivencia de SLE en pacientes con cáncer de mama según tipo de cirugía.



Medianas de supervivencia:
COP: 11 años (IC-95 %: 8 – 13 años)
CPS: 10 años (IC-95 %: 9 – 12 años)

Prueba *log-rank* para diferencia entre curvas de supervivencia:
 $\chi^2 = 0,204$ ($P = 0,651$)

SG a 10 años:
COP: 92,5 %
CPS: 89,9 %
Diferencia: $P = 0,356$

Figura 2. Curva de supervivencia de SG de pacientes con cáncer de mama según tipo de cirugía.

DISCUSIÓN

A pesar de la constante evolución de la CP de la mama, sabemos que un 20 % hasta un 30 % de las pacientes pueden presentar deformidades residuales o bajos niveles de satisfacción posoperatoria ^(21,22). Desde la introducción de la COP por Clough K y col. ⁽³⁾ y Audretsch W y col. ⁽⁴⁾, la incorporación de la COP en los grupos dedicados a tratamiento quirúrgico de la patología mamaria ha aumentado considerablemente con el pasar del tiempo ⁽²³⁾. Diversos estudios demuestran la no inferioridad oncológica de estas técnicas en relación con la CP ^(10,23-26) logrando elevados niveles de satisfacción ^(7,8,27). La frecuencia de su aplicación oscila entre 7,6 % hasta un 33 % dependiendo del tipo de centro de salud y el país ^(5,9,28). Clough y col. ⁽²⁹⁾ han resaltado recientemente la necesidad de orientar la utilización de estas técnicas hacia una adecuada selección de las pacientes, ya que existe un mayor riesgo de complicaciones con las técnicas más avanzadas y complejas, sobre todo teniendo en cuenta la posibilidad de lograr los objetivos planteados (tanto estéticos como oncológicos) en la mayoría de los casos con técnicas de baja complejidad como COP del nivel I o CP. Dado el poco número de publicaciones en Venezuela sobre COP, en el año 2022 nos reunimos representantes de varios centros de salud de las diferentes entidades federales (Caracas, Puerto Ordaz y Mérida) para conformar el Grupo Colaborativo COP-VZLA y darle inicio a este proyecto, iniciando así el análisis retrospectivo de tres bases de datos de registro prospectivo en cada centro, para optimizar el conocimiento sobre la práctica de estas técnicas en nuestro país.

Las técnicas más utilizadas en el grupo de COP fue el *Round Block* ⁽³⁰⁾ y la mamoplastia en T invertida ⁽³¹⁾ representando el 50,3 % de las cirugías de ese grupo. La frecuencia del tipo de procedimientos puede cambiar dependiendo de múltiples variables como la localización de la

lesión, del centro de atención, la experticia de los cirujanos involucrados, el país y no menos importante la frecuencia de detección de lesiones tempranas. El *Round Block* o mamoplastia circular es una técnica relativamente sencilla, sirve sobre todo para lesiones ubicadas cerca del CAP pero en realidad puede ofrecer un abordaje a casi todos los segmentos o cuadrantes de la mama, además permite la reubicación del CAP contralateral con un mismo patrón en los casos donde no hay una asimetría acentuada ⁽¹⁵⁾. La mamoplastia en T invertida es una técnica generalmente utilizada en pacientes con mamas voluminosas y es un patrón que permite acceso a prácticamente toda la mama ⁽³²⁾. Coincidiendo con nuestros resultados podemos ver publicaciones como De La Cruz y col. ⁽³³⁾ que realizaron una extensa revisión de la literatura de 55 artículos, evaluando un universo de 6 011 pacientes y encontraron como los procedimientos más utilizados la mamoplastia con patrón de *Wise* y el *Round Block* con el 50,2 % de todos los procedimientos.

Existe una amplia variabilidad en la realización de procedimientos de simetrización en las series que estudian cohortes de COP. Clough y col. ⁽²⁷⁾ estudiaron 175 pacientes consecutivas de *L'Institut du Sein* de Paris en quienes practicaron un procedimiento de COP del nivel II y reportaron una tasa de simetrización del 26,7 %. Por su parte Almeida y col. ⁽³⁴⁾ en Brasil en un estudio retrospectivo de 866 pacientes (98 COP) reportaron una tasa de procedimientos de simetrización del 92 % de las pacientes a quienes les realizaron una mamoplastia. En nuestra serie podemos observar una tasa global de procedimientos de simetrización del 39,9 %, todas en el grupo de COP ($P < 0,001$). Cuando analizamos este dato enfocado exclusivamente en el grupo de COP del nivel II, vemos que los procedimientos de simetrización se realizaron en el 51,9 % de estas pacientes ($P < 0,001$). El porcentaje de simetrización en nuestro estudio

se ubica dentro de los rangos de lo publicado a la fecha. Entre los integrantes del grupo COP-VZLA consideramos que la realización de estos procedimientos hay que evaluarlos cautelosamente. Existe una asimetría fisiológica de la mama *de novo*, de manera que se debe conversar este punto de manera exhaustiva con las pacientes para no caer en procedimientos añadidos innecesarios que eventualmente puedan aumentar la probabilidad de complicaciones y eventual retraso del inicio de tratamientos adyuvantes.

La tasa de recaídas es un factor muy importante para considerar cuando buscamos poner en práctica una técnica que según algunos autores envuelve un “conflicto de intereses” entre reseca suficiente tejido para obtener un control oncológico óptimo y evitar remover tejido en exceso para evitar un defecto posoperatorio o gran asimetría en relación a la mama contralateral ⁽³⁵⁾. En 2008 Acosta F y col. ⁽³⁶⁾ evaluaron 255 pacientes consecutivas tratadas con cirugía preservadora, encontrando una tasa global de recaídas del 5,4 % correspondiendo a recidivas locales (RL) el 2,1 %. Por su parte Clough y col. ⁽³⁷⁾ evaluaron 350 COP del nivel II encontrando una tasa de recaídas luego de un seguimiento de 5 años del 2,2 %. Acea y col. ⁽¹⁰⁾ evaluaron 631 tumorectomías vs. 170 mamoplastias reductoras terapéuticas (MRT) con un período de seguimiento de 10 años. Las recaídas en el grupo de MRT fue casi el doble (10 %) de aquellas en el grupo de tumorectomías (5,1 %) ($P < 0,003$). De Lorenzi y col. ⁽²⁴⁾ del Instituto Europeo de Oncología en Milán luego de evaluar una serie de 454 procedimientos consecutivos de COP no observaron diferencias en recaídas en comparación al grupo control 3,2 % vs. 1,8 % a los 5 años y 6,7 % vs. 4,2 % a los 10 años respectivamente ($P = 0,07$).

En nuestro trabajo encontramos una leve diferencia en las RL en el grupo de COP pero no hubo diferencias estadísticamente significativas

en comparación al grupo control, con 5,1 % para el grupo de COP y 2,9 % para el grupo de CP ($P = 0,254$). Este dato podría evaluarse como un indicador de la correcta selección de la paciente y aplicabilidad de la técnica ajustada a cada caso. Durante la realización de procedimientos de COP desde el grupo colaborativo COP-VZLA manifestamos la importancia de la colocación de los clips antes de la movilización de los colgajos. Esto puede orientar de manera más explícita a los radioterapeutas para la acertada identificación del lecho quirúrgico con repercusión directa en la tasa de RL ⁽³⁸⁾ y para el seguimiento imagenológico subsiguiente.

Sabemos que el tratamiento neoadyuvante proporciona varios beneficios que van desde la evaluación de la respuesta al tratamiento *in vivo*, pasando por la posible disminución en el estadiaje con negativización de la axila hasta la optimización del escenario clínico para lograr una cirugía preservadora ^(39,40). Clough y col. ⁽²⁸⁾ realizaron una encuesta en los 33 principales centros de atención en patología mamaria de Francia, involucrando datos de casi 14 mil pacientes y encontraron un promedio de 16,3 % de pacientes operadas después de recibir quimioterapia primaria (QTP). Mazouni y col. ⁽⁴¹⁾ evaluaron 214 CP vs. 45 COP, con un seguimiento promedio de 46 meses, todas recibieron QTP, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en RL ($P = 0,23$), la SG ($P = 0,38$) o SLE ($P = 0,91$) demostrando los beneficios de la QTP en lesiones “voluminosas”. Broecker y col. ⁽⁴²⁾ de la Universidad de Emory en Atlanta evaluaron 87 pacientes que recibieron QTP (47 OPS vs. 40 CPS) catalogadas como de “alto estadio” ($>T1$ y al menos $N1$), luego de un promedio de 44 meses de seguimiento no encontraron diferencia estadísticamente significativa en RL (5 % vs. 6 %, $P = 1,00$) y la supervivencia cáncer específica (SCE) fue similar en ambos grupos. En nuestro estudio se aprecia como la utilización de terapia neoadyuvante

(TNA) alcanzó cifras del 22,2 % para el grupo de COP, en el grupo de CP la TNA fue utilizada en el 19,5 % de los casos (P=0,502).

La TNA puede asistirnos de manera clara desde el punto de vista de la planificación quirúrgica en vísperas de una CP cuando tenemos una respuesta imagenológica completa o parcial muy buena fundamentalmente concéntrica y en presencia de una relación mama-tumor favorable. La COP puede extender estos beneficios en algunas pacientes que inicialmente cuentan con una relación mama-tumor desfavorable para una CP, pacientes con respuesta en “parche” o parcial con lesión residual aún voluminosa que mediante técnicas convencionales se hubiesen solo beneficiado de una mastectomía total. En nuestro estudio el 46,5 % de las pacientes del grupo de COP que recibieron QTP tenían lesiones >30 mm, muy probablemente siendo candidatas en primera instancia para una mastectomía. Desde el grupo colaborativo COP-VZLA manifestamos de manera categórica la necesidad de una adecuada evaluación de la respuesta al tratamiento mediante imágenes de excelente calidad técnica e interpretadas por imagenólogos especialistas en patología mamaria. La evaluación de la respuesta solo mediante el examen físico es insuficiente para una adecuada estimación de la respuesta al tratamiento y por ende para una acertada planificación quirúrgica.

Kelemen y col. ⁽⁴³⁾ publicaron en 2018 la comparación entre 350 pacientes a las cuales les realizaron una COP vs. 350 CP. En este estudio encontraron 3,1 % de complicaciones menores y 2,6 % de complicaciones mayores en el grupo de COP. En el grupo de CP reflejaron 3,1 % de complicaciones menores y 3,4 % de complicaciones mayores. En nuestro estudio podemos observar que el total de complicaciones para el grupo de COP fue 7 %, superior en comparación al grupo de CP con 1 %. Estas se distribuyeron en 5,6 % de complicaciones menores en el grupo de COP y 1 % en el

grupo de CP, las cuales no repercutieron en el inicio de los tratamientos adyuvantes. Con respecto a complicaciones mayores 1,5 % en el grupo de COP, como el caso de una necrosis grasa que ameritó más visitas al centro para estudios adicionales y la necrosis distal de colgajo (no ameritó reintervención). No hubo complicaciones mayores en el grupo de CP (P=0,006).

Los procedimientos de cirugía oncológica son considerablemente más demandantes desde el punto de vista técnico comparado a CP, se realizan disecciones más extensas, en algunas oportunidades incisiones de mayor longitud, confección de colgajos, movilización del complejo areola pezón, procedimientos de simetrización, solo por nombrar algunas características que de alguna manera elevan la probabilidad de complicaciones cuando lo comparamos con los detalles técnicos a considerar en una CP. Son estos datos muy importantes a tener en cuenta en la selección del mejor procedimiento para cada paciente y cotejarlos con alguna comorbilidad de trascendencia como antecedentes tabáquicos, enfermedades metabólicas de base u obesidad. En el grupo colaborativo COP-VZLA hemos encontrado como un punto crucial para disminuir la tasa de complicaciones la exhaustiva evaluación de las imágenes en el contexto preoperatorio con el fin de una selección de la técnica más adecuada.

En el tratamiento del CM temprano la CPS se ha posicionado como el “gold standard” ⁽²⁾. Un estudio poblacional reciente en Suecia por De Boniface y col. ⁽⁴⁵⁾ demuestra, luego de evaluar casi 50 mil pacientes, que la cirugía preservadora más radioterapia logró mejor supervivencia que los casos sometidos a mastectomía independientemente de la radioterapia. Evidencia como esta hace obligatorio la evaluación de la COP vs. CP a largo plazo en términos de SG y SLE. Carter y col. ⁽⁹⁾ del MD Anderson en Texas-EE.UU evaluaron 117 COP vs. 3 559 CP

y luego de 3,4 años promedio de seguimiento no encontraron diferencias estadísticamente significativas en SG ($P=0,16$) o SLE ($P=0,19$). En un metanálisis publicado recientemente por Rocco N y col. ⁽⁸⁾ donde evaluaron 47 estudios mediante al abordaje *GRADE* no encontraron diferencias entre los grupos de COP vs. CP para SLE ($P=1,15$) (95 % IC: 0,96 a 1,37) o SG ($P=1,01$) (95 % IC: 0,83 a 1,24). En nuestro estudio luego de un período de seguimiento de 12 años, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre SG y SLE entre los grupos estudiados y vemos datos consistentes con lo publicado a nivel internacional con una SG a 10 años de 92,5 % para COP y 89,9 % para CP ($P=0,356$) y SLE a 10 años para COP 90,5 % y 86,4 % para el grupo de CP ($P=0,170$).

Nuestro estudio presenta limitaciones como el carácter retrospectivo del análisis y un leve desbalance de los grupos; pero definitivamente la larga serie y el seguimiento prolongado disminuye los sesgos producto de estos ítems, haciendo las comparaciones más precisas e informativas, siendo un buen punto de referencia para nuestra práctica actual.

Por medio de nuestro estudio, luego de un largo seguimiento y con una muestra suficiente de varios centros del país hemos demostrado que la COP son un conjunto de técnicas oncológicamente seguras en pacientes seleccionadas. Son técnicas que dada su complejidad y extensión anatómica en algunos casos pueden presentar un mayor número de complicaciones, pero la mayoría de estas corresponden a eventos menores que no afectan el inicio de tratamientos adyuvantes. La TNA puede ser de gran utilidad asociada a COP para pacientes que inicialmente solo hubiesen sido candidatas a mastectomía total. Las tasas de recaídas son cercanas a aquellas que tradicionalmente conseguimos con CP. Su aplicabilidad no genera diferencias estadísticamente significativas en SG o SLE cuando se compara con CP.

REFERENCIAS

1. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347:1233-1241.
2. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1227-1232.
3. Clough KB, Soussaline M, Campana F, Salmon RJ. Mammoplasty combined with irradiation: Conservative treatment of breast cancer localized in the lower quadrant. *Ann Chir Plast Esthet.* 1990;35(2):117-122.
4. Audretsch W, Rezai M, Kolotas Ch, Nikolaos Zamboglou, Thomas Schnabel, Hans Boja. Tumor-specific immediate reconstruction in breast cancer patients. *Semin Plast Surg.* 1998;11(01):71-100.
5. Jonczyk MM, Jean J, Graham R, Chatterjee A. Surgical trends in breast cancer: A rise in novel operative treatment options over a 12 years analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173(2):267-274.
6. Niinikoski L, Leidenius MHK, Vaara P, Voynov A, Heikkilä P, Mattson J, et al. Resection margins and local recurrences in breast cancer: Comparison between conventional and oncoplastic breast conserving surgery. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(6):976-982.
7. Acosta V, Acosta V, Contreras A, Ravelo R, Fuenmayor G, Marin C, et al. Oncoplastic breast surgery: initial experience at the Centro Clínico de Estereotaxia-CECLINES, Caracas, Venezuela. *Ecancermedicalscience.* 2014;8:470.
8. Rocco N, Giuseppe C, Cinquini M, Audretsch W, Benson J, Criscitiello C, et al. Should oncoplastic breast conserving surgery be used for the treatment of early stage breast cancer? Using the *GRADE* approach for development of clinical recommendations. *Breast.* 2021;57:25-35.
9. Carter SA, Lyons GR, Kuerer HM, Bassett R, Oates S, Thompson A, et al. Operative and oncologic outcomes in 9861 patients with operable breast cancer: Single - institution analysis of breast conservation with oncoplastic reconstruction. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(10):3190-3198.

10. Acea-Nebril B, Cereijo-Garea C, García-Novoa A, Valera-Lamas C, Builes-Ramírez S, Bouzon A, et al. The role of oncoplastia breast reduction in the conservative management of breast cancer: Complications, survival and quality of life. *J Surg Oncol.* 2017;115(6):679-686.
11. André C, Holsti C, Svenner A, Sackey H, Oikonomou I, Appelgren M, et al. Recurrence and survival after standard versus oncoplastic breast-conserving surgery for breast cancer. *BJS Open.* 2021;5(1):zraa013.
12. Fitzal F, Bolliger M, Dunkler D, Geroldinger A, Gambone L, Heil J, et al. Retrospective, multicenter analysis comparing conventional with oncoplastic breast conserving surgery: Oncological and surgical outcomes in women with high-risk breast cancer from the OPBC-01/iTOP2 Study. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(2):1061-1070.
13. Navarro MJ, Navarro CB, Navarro Campos L. Cirugía conservadora del cáncer de mama con técnica de reducción en mamas voluminosas. *Rev Venez Oncol.* 2016;28(2):78-86.
14. Navarro MJ, Navarro CB, Navarro Campos L. Patronos oncoplásticos en el tratamiento conservador del cáncer de mama y lesiones de riesgo. *Rev Venez Cir.* 2011;64(4):121-129.
15. Acosta-Marín V, Acosta Freitas V. Oncoplastia para el cirujano mastólogo. Conceptos básicos y revisión de las técnicas. Parte I. *Rev Venez Cir.* 2011;64(3):106-112.
16. Clough KB, Kaufman GJ, Nos C, Buccimazza I, Sarfati IM. Improving breast cancer surgery: A classification and quadrant per quadrant atlas for oncoplastic surgery. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(5):1375-1391.
17. Zucca A, da Costa R, Depieri R, Fabri G, Bailao A, Haikel R, et al. The development of an Oncoplastic Training Center e OTC. *Int J Surg.* 2012;10(5):265-269.
18. Coates A, Winer E, Goldhirsch A, Gelber R, Gnant M, Piccart M, et al. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1533-1546.
19. Gnant M, Thomssen Ch, Harbeck N. St. Gallen/Vienna 2015: A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care.* 2015;10(2):124-130.
20. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(7):1783-1785.
21. Clough KB, Cuminet J, Fitoussi A, Nos C, Mosseri V. Cosmetic sequelae after conservative treatment for breast cancer: Classification and results of surgical correction. *Ann Plast Surg.* 1998;41(5):471-481.
22. Jagsi R, Li Y, Morrow M, Janz N, Alderman A, Graff J, et al. Patient-reported quality of life and satisfaction with cosmetic outcomes after breast conservation and mastectomy with and without reconstruction: Results of a survey of breast cancer survivors. *Ann Surg.* 2015;261(6):1198-1206.
23. Shaitelman SF, Jeruss JS, Pusic AL. Oncoplastic surgery in the management of breast cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(20):2246-2253.
24. De Lorenzi F, Hubner G, Rotmensz N, Bagnardi V, Loschi P, Maisonneuve P, et al. Oncological results of oncoplastic breast-conserving surgery: Long term follow-up of a large series at a single institution: A matched-cohort analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42(1):71-77.
25. Losken A, Dugal CS, Styblo TM, Carlson GW. A meta-analysis comparing breast conservation therapy alone to the oncoplastic technique. *Ann Plast Surg.* 2014;72(2):145-149.
26. Oh MY, Kim Y, Kim J, Cheun JH, Jung JG, Kim HK, et al. Comparison of long-term oncological outcomes in oncoplastic breast surgery and conventional breast-conserving surgery for breast cancer: A propensity score-matched analysis. *J Breast Cancer.* 2021;24(6):520-530.
27. Clough KB, Ihrari T, Oden S, Kaufman G, Massey E, Nos C. Oncoplastic surgery for breast cancer based on tumour location and a quadrant-per-quadrant atlas. *Br J Surg.* 2012;99(10):1389-1395.
28. Clough KB, Acosta-Marín V, Nos C, Alran S, Rouanet P, Garbay JR, et al. Rates of neoadjuvant chemotherapy and oncoplastic surgery for breast cancer surgery: A French national survey. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(11):3504-3511.
29. Clough KB, Meredith I. The Oncoplastic Frenzy: Beware the Swing of the Pendulum. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(12):3792-3793.
30. Benelli L. A new periareolar mammoplasty: The "round block" technique. *Aesthetic Plast Surg.* 1990;14(2):93-100.

31. Wise RJ. A preliminary report on a method of planning the mammoplasty. *Plast Reconstr Surg.* (1946).1956;17(5):367-375.
32. McCulley SJ, Macmillan RD. Therapeutic mammoplasty--analysis of 50 consecutive cases. *Br J Plast Surg.* 2005;58(7):902-907.
33. De La Cruz L, Blankenship SA, Chatterjee A, Geha R, Nocera N, Czerniecki BJ, et al. Outcomes after oncoplastic breast-conserving surgery in breast cancer patients: A systematic literature review. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(10):3247-3258.
34. Almeida NR, Brenelli FP, Dos Santos CC, Torresan R, Shinzato J, Cardoso-Filho C, et al. Comparative study of surgical and oncological outcomes in oncoplastic versus non oncoplastic breast-conserving surgery for breast cancer treatment. *JPRAS Open.* 2021;29:184-194.
35. Clough KB, Lewis JS, Couturaud B, Fitoussi A, Nos C, Falcou MC. Oncoplastic techniques allow extensive resections for breast-conserving therapy of breast carcinomas. *Ann Surg.* 2003;237(1):26-34.
36. Acosta V, Contreras A, Ravelo R, Marín E, Pérez J, Longobardi I, et al. Tratamiento preservador del cáncer de la mama. Experiencia en el centro clínico de estereotaxia. *Rev Venez Oncol.* 2008;20(4):174-180.
37. Clough KB, van la Parra RFD, Thygesen HH, Levy E, Russ E, Halabi N, et al. Long-term results after oncoplastic surgery for breast cancer: A 10-year follow-up. *Ann Surg.* 2018;268(1):165-171.
38. Kindts I, Laenen A, Depuydt T, Weltens C. Tumour bed boost radiotherapy for women after breast-conserving surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD011987.
39. Weiss A, King TA, Mittendorf EA. The Landmark Series: Neoadjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(9):3393-3401.
40. Acosta -Marín V, Acosta Freitas V, Ramirez AK, Maldonado V, Acosta M, Contreras A, et al. Neoadjuvant treatment for breast cancer patients in a Venezuelan breast center. Pathologic complete response: is it worth it? *EJC.* 2022;175(1): S62-63.
41. Mazouni Ch, Naveau A, Kane A, Dunant A, Garbay J, Leymarie N, et al. The role of oncoplastic breast surgery in the management of breast cancer treated with primary chemotherapy. *Breast.* 22(6):1189-1193.
42. Broecker JS, Hart AM, Styblo TM, Losken A. Neoadjuvant therapy combined with oncoplastic reduction for high-stage breast cancer patients. *Ann Plast Surg.* 2017;78(6S Suppl 5):S258-262. doi:10.1097/SAP.
43. Kelemen P, Pukancsik D, Újhelyi M, Salvolt A, Kovacs E, Ivády G, et al. Comparison of clinicopathologic, cosmetic and quality of life outcomes in 700 oncoplastic and conventional breast-conserving surgery cases: A single-centre retrospective study. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(2):118-124.
44. McCulley S, MacMillan R. Therapeutic mammoplasty analysis of 50 consecutive cases. *Br J Plast Surg.* 2005;58(7):902-907.
45. de Boniface J, Szulkin R, Johansson A. Survival after breast conservation vs. mastectomy adjusted for comorbidity and socioeconomic status: A Swedish National 6-year follow-up of 48 986 women. *JAMA Surg.* 2021;156(7):628-637.

COMPORTAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA ASOCIADO AL EMBARAZO. EXPERIENCIA 2010-2022

WLADIMIR J VILLEGAS R, KARLEN F PÉREZ H, LUIS A FAGÚNDEZ S.

SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO DEL INSTITUTO VENEZOLANO DE LOS SEGUROS SOCIALES.

RESUMEN

El cáncer de mama asociado al embarazo es infrecuente supone un reto tanto diagnóstico como terapéutico para todas las especialidades involucradas en su conducta.

OBJETIVO: Analizar el comportamiento del cáncer de mama asociado al embarazo en pacientes del Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales período comprendido entre enero 2010 y diciembre 2022. **MÉTODO:** Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal realizado en el Servicio de Patología Mamaria del Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales. 10 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. **RESULTADOS:** Edad media 29 años \pm 3, siendo el 40 % diagnosticados durante el puerperio, en el 100 % de los casos la histología fue carcinoma ductal infiltrante y el subtipo molecular Her2neu+ el más frecuente, representando el 30 %. 70 % de las pacientes recibió quimioterapia neoadyuvante e igual número se realizó mastectomía radical modificada tipo Madden. A 5 años de seguimiento, la supervivencia libre de enfermedad fue del 90 %. **CONCLUSIÓN:** Las estrategias para el diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de mama asociado al embarazo deben ser individualizadas, considerando edad de gestación, deseos de las pacientes, el marco legal vigente y los riesgos y beneficios para la salud materno fetal.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, embarazo, tratamiento, cirugía.

SUMMARY

The breast cancer during the pregnancy is unusual and it is very challenging both for the diagnosis and the therapeutic.

OBJECTIVE: We analyze the breast cancer during the pregnancy behaviors in the patients at the Hospital Oncology Service of the Venezuelan Social Security between January 2010 and December 2022. **METHODS:** A retrospective, descriptive and transversal study was conducted at the Breast Service of the Hospital Oncology Service of the Venezuelan Social Security. 10 patients meet the inclusion criteria. **RESULTS:** The mean age was 29 ± 3 year, the 40 % of the cases were diagnosed during the puerperium, representing the 100 % the infiltrating ductal carcinoma and being Her2neu+ was the most common molecular subtype, in the 30 %. The 70 % of the patients had chemotherapy prior to surgery, and also them in the 70 % of the cases a modified radical mastectomy was performed. After 5 years of follow up, the free survival was around 90 %. **CONCLUSION:** The strategies for the diagnosis, the staging and the treatment for the breast cancer during the pregnancy must be individualized, taking into consideration the gestational age, patient's desire, legal framework, and risk and the benefits for the maternal fetal health.

KEY WORDS: Breast, cancer, pregnancy, treatment, surgery.

Recibido: 05/01/2024 Revisado: 16/02/2024

Aceptado para publicación: 31/03/2024

Correspondencia: Dr. Wladimir Villegas.

Dirección: Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales, Tel:

0414.449.76.38. E-mail: wladimirjvillegasr@gmail.com

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

INTRODUCCIÓN

El embarazo representa múltiples cambios fisiológicos, enfocados en adaptarse a las exigencias del desarrollo de un nuevo ser, ocurriendo varios de estos en las glándulas mamarias, tales como el aumento de su tamaño y vascularización, el oscurecimiento del complejo areola pezón (CAP), sensación de tensión o presión y mayor prominencia de los tubérculos de Montgomery^(1,2), por acción directa del aumento del estrógeno. Dichos cambios tienen implicaciones clínicas, imagenológicas e histológicas en el tejido mamario.

Como consecuencia del influjo hormonal en las mamas, también se pueden desarrollar nuevas lesiones o modificar algunas ya existentes. La mayoría de estas suelen corresponder a patologías benignas⁽³⁾, sin embargo, ante estos hallazgos durante el embarazo la paciente debe ser referida a un especialista en mastología, evaluada desde el punto de vista imagenológico y discutida con un equipo multidisciplinario para la toma de decisiones referente a su conducta⁽⁴⁾.

Toda lesión de la mama identificada durante el embarazo o puerperio, con características sospechosas, deben ser analizadas histológicamente, con el fin de descartar el diagnóstico de cáncer de mama asociado al embarazo (CMAE), el cual se define como aquel cáncer diagnosticado durante la gestación o dentro de 1 año posterior al parto^(5,6), siendo esta la neoplasia más frecuentemente diagnosticada en el embarazo. El CMAE tradicionalmente ha tenido una baja incidencia, representando 1 de cada 3 000 a 10 000 cánceres diagnosticados durante la gestación, variando del 0,2 % al 2,6 % de los casos), no obstante, ha habido un ascenso en su incidencia en las últimas dos décadas, siendo este fenómeno atribuible principalmente a la decisión de las mujeres de retrasar cada vez más la maternidad⁽⁷⁾.

Dada la baja incidencia del CMAE y la consecuente escasez de estudios prospectivos que investiguen el tema, su diagnóstico y manejo constituyen un reto, especialmente al momento de indicar estudios de extensión o tratamiento sistémico, quirúrgico y/o de radioterapia (RT), que puedan suponer un riesgo para el bienestar materno fetal o la seguridad de la lactancia⁽⁸⁾.

Finalmente, en relación con el pronóstico del CMAE tampoco parece haber consenso. Los reportes en la literatura son variados. Algunas investigaciones han concluido una mayor tasa de mortalidad para las pacientes con diagnóstico de CMAE mientras que otros reportan resultados similares en cuanto a período libre de enfermedad (PLE) y supervivencia global (SG)⁽⁸⁾.

OBJETIVO

Analizar el comportamiento del cáncer de mama asociado al embarazo en pacientes del Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (SOHIVSS), en el período comprendido entre enero 2010 y diciembre 2022.

Como objetivos secundarios se han planteado 1. Determinar la incidencia del CMAE en HNE SOH. 2. Identificar el comportamiento clínico patológico del CMAE. 3. Describir los tratamientos indicados en pacientes con CMAE y 4. Estimar el PLE y tasas de recurrencia de pacientes con CMAE.

MÉTODO

Tipo de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal.

Población y muestra

Estuvo representada por las historias clínicas de las pacientes femenina, mayores 18 años con diagnóstico de cáncer de mama, quienes

estuviesen embarazadas o hasta un (1) año de posparto al ser diagnosticadas y tratadas en el Servicio de Patología Mamaria (SPM) del SOH IVSS en el período comprendido entre enero 2010 a diciembre 2022. El muestreo fue intencional y no probabilístico, establecido sobre la base de los casos registrados en el Departamento de Historias Médicas.

Criterios de inclusión

1. Pacientes femeninas, mayores 18 años, embarazadas o hasta un año de posparto con diagnóstico de cáncer de mama.
2. Cirugía realizada en el servicio de Patología Mamaria del HNE SOH.
3. Pacientes que acudieron a seguimiento (control) al HNE SOH por al menos 2 años continuos de consultas sucesivas posterior a la intervención quirúrgica.
4. Biopsias procesadas y/o revisadas por el servicio de Anatomía Patológica.

Criterios de exclusión

1. Historia clínica no disponible o con información incompleta
2. Pacientes no embarazadas o con más de 1 año de posparto al momento del diagnóstico y/o tratamiento.

RESULTADOS

De 13 pacientes con diagnóstico de CMAE, 10 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. La edad promedio de estas fue 29 años ± 3 , siendo el 40 % diagnosticadas durante el puerperio (hasta un año posterior al parto) y el 30 % en el primer trimestre de gestación. El tamaño tumoral promedio por ultrasonido fue de 45 mm ± 26 , siendo la axila ecográficamente negativa en el 70 %. Los estadios clínicos más frecuentes fueron IIA y IIIA representando el 33,3 % cada uno.

Cuadro 1. Distribución de pacientes embarazadas con cáncer de mama de acuerdo a las características clínicas radiológicas

Variables	n	%
N	10	
Edad (años) (*)	29 \pm 3	
Trimestre del diagnóstico		
1 ^{er} trimestre	3	30,0
2 ^o trimestre	2	20,0
3 ^{er} trimestre	1	10,0
Puerperio	4	40,0
Tamaño tumoral US (mm) (**)	45 \pm 26	
Estadio clínico		
IIA	1	11,1
IIB	3	33,3
IIIA	2	22,2
IIIB	3	33,3
Estado axilar por US		
Positiva	3	30,0
Negativa	7	70,0

(*) media \pm desviación estándar

Respecto a las características histopatológicas, el 60 % de los tumores se reportó grado histológico 3. Según el perfil de inmunohistoquímica (IHQ) el 30 % se concluyó Her2 enriquecido, 20 % triple negativo, 20 % Luminal B her2+ y 20 % Luminal B her2 negativo.

En cuanto a las estrategias terapéuticas, en el 70 % de los casos se indicó y cumplió quimioterapia sistémica neoadyuvante (QNAD); la mastectomía radical modificada (MRM) fue la cirugía indicada en el 70 % de las pacientes. Solamente al 10 % de las pacientes se les ofreció cirugía preservadora (CP). Y aunque el 80 % de las pacientes tuvieron indicación de RT adyuvante, solo el 60 % la cumplió.

Cuadro 2. Distribución de pacientes embarazadas con cáncer de acuerdo a variables histopatológicas.

Variables	n	%
Histología		
Carcinoma ductal infiltrante	10	100
Receptores		
RE positivo	4	40,0
RP positivo	5	50,0
Her2+	5	50,0
Inmunofenotipo		
Luminal A	1	10,0
Luminal B (Ki67>20)	2	20,0
Her2 +	3	30,0
TN	2	20,0
Luminal B Her2+	2	20,0
Grado nuclear		
Grado 1	0	0,0
Grado 2	4	40,0
Grado 3	6	60,0

(*) media \pm desviación estándar**Cuadro 3.** Distribución de pacientes embarazadas con cáncer de acuerdo a variables terapéuticas.

Variables	n	%
QT neoadyuvante	7	70,0
Tipo de cirugía		
Parcial	1	10,0
Radical	7	70,0
Total + BGC	2	20,0
RT adyuvante		
Sí cumplió	6	60,0
No cumplió	2	20,0
Sin indicación	2	20,0

(*) media \pm desviación estándar

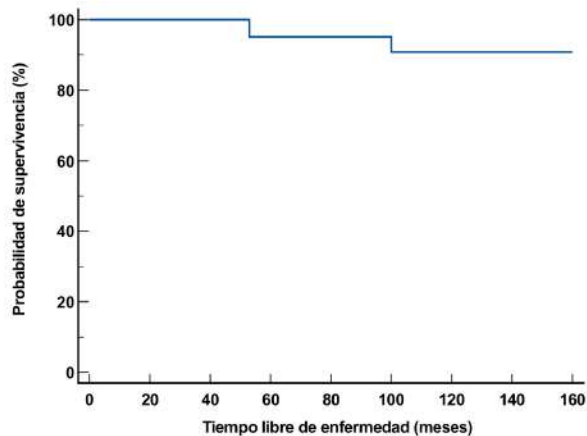
Pese a que la tasa de respuesta patológica no fue reportada en la mayoría de los casos, (60 % sin reporte en la axila y 50 % en la mama), en aquellas donde se registró este parámetro, dominó un grado 3 de Miller y Payne, en el 20 % de los casos, para la mama, y clase B en 20 % para la axila.

Cuadro 4. Distribución de pacientes embarazadas con cáncer de acuerdo a variables terapéuticas.

Variables	n	%
Respuesta patológica mama		
Grado 1	1	10,0
Grado 2	1	10,0
Grado 3	2	20,0
Grado 4	0	0,0
Grado 5	1	10,0
NR	5	50,0
Respuesta patológica axila		
A	1	10,0
B	2	20,0
C	1	10,0
D	0	0,0
NR	6	60,0

(*) media \pm desviación estándar

El tiempo supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 5 años, en promedio fue superior al 90 %.



Tiempo	Probabilidad de supervivencia
24	100,0
48	100,0
72	95,1
96	90,8
120	90,8
144	90,8
153	90,8

Media de supervivencia = 160 (IC-95 %: 151- 170 meses)

Figura 1. Supervivencia libre de enfermedad.

DISCUSIÓN

El CMAE, aunque infrecuente, es la neoplasia maligna más frecuente durante el embarazo. Se ha establecido que hasta el 9,6 % de las pacientes menores de 30 años con cáncer de mama (CM) estarán embarazadas al momento del diagnóstico ⁽⁶⁾, lo cual es consistente con el grupo etario de nuestra revisión, en donde la edad promedio fue 29 años, aunque se ha descrito que, en pacientes mayores de 40 años, puede alcanzar tasas superiores al 10 % ^(7,9). Esto se explica por una tendencia a retrasar la edad de maternidad, por factores sociales, económicos y culturales

en países desarrollados, lo que puede esclarecer la disparidad en cuanto a la edad de diagnóstico del CMAE entre poblaciones anglosajonas o europeas y nuestra población.

Se debe destacar que el 40 % de nuestras pacientes se diagnosticó en el puerperio (hasta 1 año); lo que se ajusta a la definición del CMAE ^(5,6), aunque algunos autores han sugerido que se debe analizar e investigar como entidades separadas aquel CM diagnosticado durante la gestación y el que se diagnostique posterior al parto, planteando incluso extender el tiempo de este último hasta los 5 años posparto, siendo esto sustentado en que solo entre el 0,2 % y 2,6 % de los casos definido como CMAE se dan durante la gestación propiamente, mientras que hasta el 55 % de los CM en pacientes <45 años serán diagnosticados entre 5 a 10 años luego del parto ⁽¹⁰⁾.

En relación con la sintomatología, el 100 % de nuestras pacientes consultaron por un nódulo palpable al autoexamen de mama lo cual suele constituir el signo cardinal en CMAE ^(7,11), siendo evaluadas en primera instancia en centros foráneos, conduciendo a un probable retraso en el diagnóstico al atribuir la presencia de la masa palpable a cambios propios del embarazo o la lactancia, lo que podría justificar que el 50 % de nuestras pacientes fueron diagnosticadas en estadios avanzados (estadios T IIIA, IIIB) ^(2,3,11).

Desde el punto de vista comportamiento clínico e histológico, en nuestras pacientes se evidenció que los estadios más frecuentes fueron IIB y IIIB, cada uno representando el 33,3 % de los casos. Asimismo, el 60 % de los tumores diagnosticados tenían un alto grado histológico (G3) y el 50 % receptores hormonales negativos (30 % tumores Her2+ y 20 % TN). Estos datos son cónsonos con los descritos por Amant F y col., quienes reportaron en su análisis que las pacientes con CMAE, el estadio II fue el más frecuente (60,1 %) y la mayoría fueron G3 (74,0 %), con una tasa de tumores receptores hormonales negativos

del 48,4 %, datos similares a los reportados por Loibel S y col., al evidenciar entre 71 %-100 % de tumores tipo ductales infiltrantes, 49 %-95 % tumores G3 en el CMAE ^(12,13).

Aunque se ha descrito una tendencia a una mayor afectación ganglionar axilar en el CMAE ^(7,13) en nuestro estudio, solamente en el 30 % de las pacientes se evidenciaron adenopatías sospechosas desde el punto de vista ecográfico, y una sola paciente tenía punción y aspiración con aguja fina (PAAF) realizada, la cual reportó positivo para malignidad.

Al abordar el tratamiento del CMAE, algunos aspectos terapéuticos como la interrupción del embarazo, QNAD, CP o reconstrucción inmediata (RI), el ganglio centinela (GC) y la RT pueden ser controversiales, por lo cual, y en concordancia con las guías establecidas se recomienda que cada una de las pacientes sean individualizadas, considerando la edad gestacional, estadio clínico y las preferencias tanto de la paciente como de la familia ^(13,14). Por ende, una vez evaluados y discutidos los riesgos beneficios de las opciones terapéuticas en nuestro servicio, al 70 % de las pacientes se indicó y cumplió QNAD, conducta similar al *MD Anderson*, quienes indicaron QNAD a 24 pacientes, durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, sin evidenciar complicaciones para el feto ⁽¹⁵⁾.

El 40 % de nuestra población expresó Her2+, lo cual concuerda con los perfiles de inmunohistoquímica reportados en el CMAE, pero el uso de terapias anti Her2+ durante el embarazo está contraindicado y debe ser empleado posterior a la gestación ⁽¹⁶⁾.

La resolución quirúrgica como estrategia terapéutica ha demostrado bajas tasas de morbilidad o mortalidad materno fetal en cualquier trimestre del embarazo, siendo recomendada como piedra angular en el tratamiento del CMAE y se sugiere sea realizada según las indicaciones de las guías para pacientes no embarazadas. Asimismo, la CP y/o RI no

están contraindicadas durante la gestación, siendo en esta última opción el uso de prótesis lo recomendado ^(14,15,17).

Respecto a la BGC al menos dos estudios, aunque con muestras pequeñas, han demostrado que realizado con ^{99m}Tc, tiene tasas de detección del 100 %, con nulos efectos sobre el feto y baja o nula tasa de recurrencia axilar ^(18,19).

En consonancia con los reportes del manejo quirúrgico del CMAE el 100 % de las pacientes en nuestra revisión se realizó resolución quirúrgica, incluido el 60 % que se diagnosticó durante la gestación; siendo la MRM la elección en el 70 % de los casos; se ofreció CP en el 10 % de los casos (una paciente diagnosticada 3^{er} trimestre y posterior a QNAD), y el GC se realizó en el 20 %, un caso 3^{er} trimestre y otro en una paciente diagnosticada a los 6 meses del parto. Ninguna paciente se realizó RI.

La RT surge como una de las opciones terapéuticas más controversiales en el CMAE, en la actualidad el ultra fraccionamiento parece ser una opción con mayor seguridad en pacientes embarazadas ⁽⁷⁾. En nuestro estudio al 80 % de las pacientes se les indicó RTE adyuvante, siendo cumplido solo por el 60 % de estas; aquellas que no lo cumplieron recayeron durante el seguimiento.

Aunque en este estudio describimos las tasas de respuesta patológica del CMAE, no se encontraron reportes o estudios en la bibliografía que analicen o describan la implicación clínica ni pronóstica de esta variable.

Finalmente, el PLE de nuestras pacientes durante un seguimiento de más de 10 años en promedio es superior al 90 %, similar a lo reportado por Cardonick y col., quienes reportaron PLE del 86 % para estadios II y III, lo cual sugiere que no existe diferencias con aquellas pacientes con CM no asociado al embarazo ⁽⁹⁾.

En conclusión, el CMAE es una entidad infrecuente, que supone tanto un reto diagnóstico como terapéutico. Las estrategias para el

diagnóstico, estadificación y tratamiento deben ser individualizadas, considerando la edad de gestación, los deseos de la paciente, el marco legal vigente y los riesgos y beneficios para la salud materno fetal, previa discusión con un equipo multidisciplinario.

La resolución quirúrgica es la piedra angular del tratamiento y puede incluir CP, RI con implantes y GC con ^{99m}Tc , asimismo, la quimioterapia (QNAD o adyuvante) y la RT son herramientas que puede disminuir las tasas de recurrencia. Por su parte, tanto las terapias biológicas como la hormonal deben ser indicadas luego del parto (o cesárea) y nunca durante la gestación.

Por último, se plantea analizar a futuro, el comportamiento clínico patológico del CM, en aquellas pacientes diagnósticas durante el embarazo y aquellas cuyo diagnóstico sea posterior a la gestación, con intención de definir si existen diferencias entre estos dos grupos. También se sugiere hacer énfasis y explorar las implicaciones pronósticas y clínicas de la respuesta patológica en el CMAE.

REFERENCIAS

1. Carillo-Mora P, García A, Soto M, Rodríguez G, Pérez J, Martínez D. Cambios fisiológicos durante el embarazo normal. *Rev Facultad Med UNAM*. 2021;64(1):39-48.
2. Alex A, Bhandary E, McGuire KP. Anatomy and physiology of the breast during pregnancy and lactation. *Diseases of the breast during pregnancy and lactation*. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1252(3):3-7.
3. Langer A, Mohallem M, Berment H, Ferreira F, Gog A, Khalifa D, et al. Breast lumps in pregnant women. *Diagn Interv Imaging*. 2015;96(10):1077-1087.
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline No. 12. Pregnancy and Breast Cancer. 2011. Disponible en URL: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/pregnancy-and-breast-cancer-green-top-guideline-no-12/>
5. Knabben L, Mueller M. Breast cancer and update in the management. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2017;32(1):1-7.
6. Anderson BO, Petrek JA, Byrd D, Senie RT, Borgen PI. Pregnancy influences breast cancer stage at diagnosis in women 30 years of age and younger. *Ann Surg Oncol*. 1996;3(2):204-211.
7. Boere I, Lok C, Poortmans P, Koppert L, Painter R, Heuvel-Eibrin M, et al. Breast cancer during pregnancy: Epidemiology, phenotypes, presentation during pregnancy and therapeutic modalities. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022;82:46-59.
8. Schad A, Slostad J, Rao R. Gestational breast cancer: Current challenges in staging and treatment of breast cancer. *BJM Case Rep*. 2020;13(11):e235308.
9. Cardonick E, Dougherty R, Grana G, Gilmandyar D, Ghaffar S, Usmani A. Breast cancer during pregnancy: Maternal and fetal outcomes. *Cancer J*. 2010;16(1):76-82.
10. Amant F, Lafrère H, Borges V, Cardonick E, Lambertini M, Loibl S, et al. The definition of pregnancy-associated breast cancer is outdated and should no longer be used. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):753-754.
11. Yang WT, Dryden MJ, Gwyn K, Whitman GJ, Theriault R. Imaging of breast cancer diagnosed and treated with chemotherapy during pregnancy. *Radiology*. 2006;239(1):52-60.
12. Amant F, Nekliudova V, Maggen C, Seither F, Neven P, Chardonick E, et al. Outcome of breast cancer patients treated with chemotherapy during pregnancy compared with non-pregnant controls. *Eur J Cancer*. 2022;170:54-63.
13. Loibel S, von Minckwitz G, Gwyn K, Ellis P, Blohmer J, Schlegleberger B, et al. Breast carcinoma during pregnancy International recommendations from an expert meeting. *Cancer*. 2006;106(2):237-246.
14. Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. *Lancet*. 2012;379(9815):570-579.
15. Berry D, Theriault R, Holmes F, Parisi V, Booser J, Singletary S, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. *J Clin Oncol*. 1999;17(3):855-861.
16. Pentsuk N, van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: New insights into developmental toxicity testing of

- monoclonal antibodies. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2009;86(4):328-344.
17. Moran BJ, Yano H, Al Zahir N, Farquharson M. Conflicting priorities in surgical intervention for cancer in pregnancy. *Lancet Oncol.* 2007;8(6):536-544.
18. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, Colombo N, Peccatore F, Sironi R, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(1):78-83.
19. Khera S, Kiluk J, Hasson D, Meadde T, Meyers M, Dupont E, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J.* 2008;14(3):250-254.

CÁNCER DE MAMA OCULTO. REPORTE DE UN CASO CLÍNICO, ANALIZADO SEGÚN EL CONCEPTO ACTUAL

ÁLVARO GÓMEZ RODRÍGUEZ

UROLOGICO SAN ROMÁN, CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

OBJETIVO: El cáncer de mama oculto suele presentarse como metástasis axilares sin afectación mamaria en los estudios de imagen y sin evidencia, de lesiones histológicas malignas en la glándula mamaria. Representa entre el 0,3 % y el 1 %, la incidencia no ha disminuido a pesar de los avances en las pruebas de imagen. **CASO CLÍNICO:** Paciente de 62 años, sin antecedentes personales ni familiares de riesgo, remitida en marzo de 2022, para evaluación por sospecha de enfermedad metastásica ganglionar. Ecografía axilar reveló plastrón ganglionar en axila izquierda, se practicó biopsia axilar guiada por ecografía, utilizando aguja cortante calibre 14, concluyó con diagnóstico histológico e inmunohistoquímico de metástasis de adenocarcinoma primario de mama. Estudios adicionales realizados, mamografía, ecografía mamaria, resonancia magnética, no revelaron la presencia de un tumor primario. Con diagnóstico de cáncer de mama oculto izquierdo cToN2Mo, estadio III A, luminal A, se programó tratamiento neoadyuvante con quimioterapia, finalizó en enero de 2022 y fue seguido de cirugía, consistió en disección axilar de los niveles I y II. Con los resultados de patología, concluimos con una impresión diagnóstica de cáncer de mama ypToN3Mo estadio III C, luminal A. Remitida al servicio de radioterapia, recibe radioterapia externa, a glándula mamaria izquierda y áreas drenaje linfático, finalizando en noviembre de 2023. Última evaluación en consulta, en febrero de 2024, no había evidencia clínica o de imagen de recurrencia local o a distancia. Actualmente recibe terapia sistémica adyuvante con anastrozol 1 mg.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama, oculto, mastectomía, disección axilar, resonancia magnética, ganglio, biopsia, inmunohistoquímica, adenopatía.

SUMMARY

OBJECTIVE: Occult breast cancer usually presents as axillary metastases without breast involvement in imaging studies and without evidence of malignant histological lesions in the mammary gland. New cases diagnosed each year represents between 0.3 %- 1 %; the incidence has not decreased despite advances in imaging tests. **CLINICAL CASE:** A 62-year-old patient, with no personal or family history of risk, was referred to us in March 2022, for evaluation for suspected lymph node metastatic disease. Axillary ultrasound was performed revealed lymph node plastron in the left axilla, for which ultrasound-guided axillary biopsy was performed, using a 14-gauge cutting needle, concluded with the histological and immunohistochemically diagnosis of metastasis of primary adenocarcinoma of the breast. Additional studies performed, mammography, breast ultrasound, breast magnetic resonance, not reveal the presence of primary tumor. With the diagnosis of cToN2Mo left occult breast cancer, stage III A, luminal A, neoadjuvant treatment with chemotherapy was scheduled, ended in January 2022 was followed by surgery, which consisted of axillary dissection of levels I and II. With the pathology results, we concluded with a diagnostic impression of ypToN3Mo stage III C, luminal A breast cancer. She was referred to the radiotherapy service, receive radiotherapy, to the left mammary gland and lymphatic drainage areas, completing treatment. in November 2023. Last evaluation in consultation, in February 2024, there was no clinical or imaging evidence of local or distant recurrence. She is currently receiving adjuvant systemic therapy with anastrozole 1 mg.

KEY WORDS: Breast cancer, hidden, mastectomy, axillary dissection, magnetic resonance, node, biopsy, immunohistochemistry, lymph.

Recibido: 14/02/2024 Revisado: 19/03/2024

Aceptado para publicación: 10/04/2024

Correspondencia: Dr. Álvaro Gómez R. Calle Chivacoa
Sector San Román, Las Mercedes, Baruta.

Tel: 0412-2729529.

E-mail: gomezalvaro579@gmail.com

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

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es uno de los cánceres más comúnmente diagnosticados en el mundo, con una incidencia en rápido aumento, que afecta a una de cada ocho mujeres a lo largo de su vida ^(1,2). El cáncer de mama oculto es un tipo especial de cáncer de mama, y su tasa de detección en el cáncer de mama es muy baja. El cáncer oculto de la mama representa un reto para el clínico, la presencia de un ganglio axilar metastásico sin lesiones aparentes en la glándula mamaria plantea discusión y controversias en el tratamiento de esta enfermedad ⁽³⁾.

Representa el cáncer oculto de la glándula mamaria el 0,3 % al 1 % de los casos diagnosticados anualmente por carcinoma mamario, siendo la forma de presentación, la persistencia de un ganglio axilar no doloroso, de crecimiento lento de aproximadamente 2 cm x 3 cm de diámetro, por lo general movable, en una paciente en la cual no hay evidencia clínica ni por imágenes de lesiones malignas en la glándula mamaria ⁽³⁾.

Importante que la paciente no presente tejido mamario ectópico en la axila, tampoco antecedentes de haber sido tratada por un cáncer de mama contralateral, y se haya descartado la presencia de enfermedad primaria maligna de otras localizaciones como pulmón, tiroides, melanomas, entre otras patologías ⁽⁴⁾.

En la literatura autores como Halsted ⁽⁵⁾, Cameron ⁽⁶⁾, Owen y col. ⁽⁷⁾ entre otros, ya habían publicado sus experiencias, pero no es sino a partir de las mejoras en las imágenes en patología mamaria que se establece en definitiva el concepto de cáncer oculto de mama, una vez que no hay evidencia de lesiones tanto en la mamografía, en el eco mamario, como tampoco en la resonancia magnética de mamas con contraste, clasificándose la enfermedad según

la *AJCC*, según la clasificación TNM como cáncer de mama cToN1-2Mo correspondiendo a un estadio II-III .

Debido a que esta es una patología poco frecuente, existe escasa experiencia al respecto y se plantea un dilema terapéutico, sin establecerse, el tratamiento óptimo de la enfermedad ^(8,9).

La disección axilar y el tratamiento sistémico neo y/o adyuvante siempre están indicados en el tratamiento del carcinoma de mama oculto, pero la mayor controversia es cómo tratar la glándula mamaria, ya sea con radioterapia externa o cirugía, y en ocasiones se plantea la observación y seguimiento ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente 53 años, quien consulta refiriendo aumento de volumen en región axilar izquierda de 1 año de evolución. Al examen físico sin evidencia a la palpación de lesiones mamarias, se aprecia en la axila izquierda plastrón ganglionar de 4 cm de diámetro movable, no fijo a estructuras vecinas. En los estudios realizados, como lo son mamografía, eco mamario y resonancia magnética de ambas mamas con gadolinio en marzo 2022, solo se observa, la presencia de lesión de ocupación de espacio en axila izquierda, sugestivo de plastrón ganglionar, sin lesiones subclínicas en las mamas (Figura 1, 2, 3).

Al examen físico mamas grandes asimétricas, presencia de cicatrices de mamoplastia de aumento, portadora de implantes mamarios, no se palpan tumores mamarios, y en la axila izquierda plastrón ganglionar de 4 cm. de diámetro duro movable que no infiltra piel. En vista de los hallazgos clínicos y de imágenes se procedió a realizar biopsia ecoguiada con aguja gruesa de corte, el 11/ 04/ 2022, reportando la anatomía patológica biopsia ap 3542 22, carcinoma ductal invasor grado II, ausencia de componente de carcinoma *in situ*, desmoplasia acentuada, con resultados para inmunohistoquímica biopsia ap.

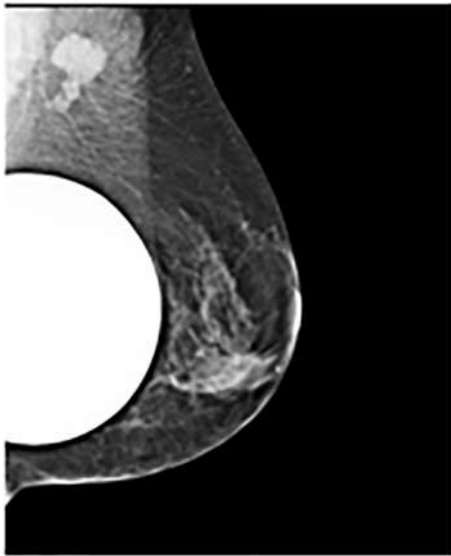


Figura 1. Mamografía medio lateral izquierda.

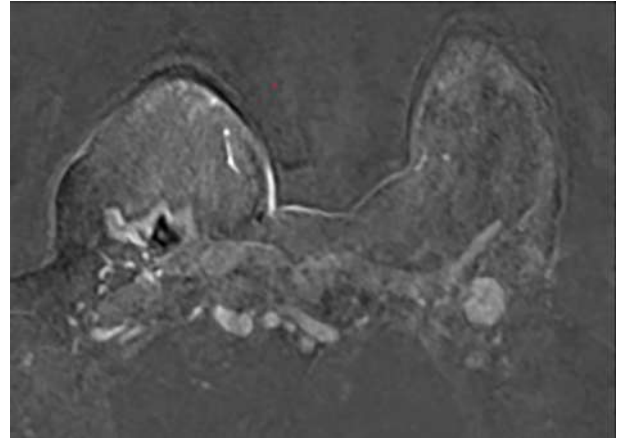


Figura 3. Resonancia magnética axila izquierda.

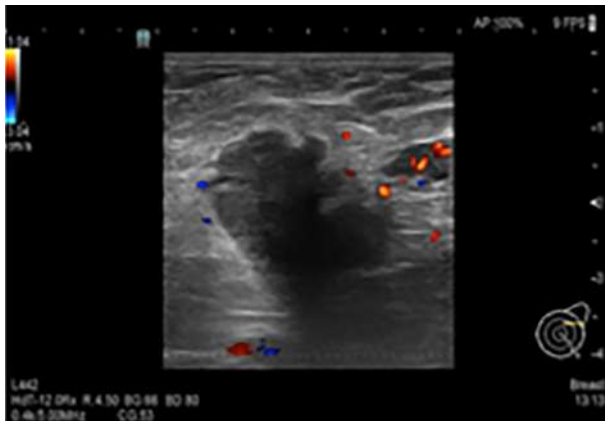


Figura 2. Ecografía axilar izquierda.



Figura 4. Biopsia ecoguiada aguja de corte.

3542 22 RE, + RP + ERB 2 neu negativo KI 67: 10 % subtipo molecular intrínseco tipo luminal A (Figura 4).

Los estudios de extensión realizados, tomografía axial computarizada de tórax sin contraste, ecosonograma abdominal, gammagrama óseo se reportan dentro de límites

normales, y se concluye con el diagnóstico de cáncer de mama oculto izquierdo ct0N2Mo estadio IIIA.

La paciente inicia tratamiento neoadyuvante a base de quimioterapia, la culmina el 24 enero 2023, observándose al examen físico: ausencia de lesiones en la mama izquierda, en la axila izquierda, se palpa ganglio axilar, de menor tamaño, de aproximadamente 2 cm, consistencia dura y movable. Se realizan mamografía,

ecosonograma mamario, resonancia magnética de ambas mamas con gadolinio 2023 los cuales están dentro de límites normales, y sin evidencia de lesiones en la glándula mamaria.

La conducta quirúrgica realizada, fue una disección axilar izquierda de nivel I - II, con los hallazgos, de múltiples adenopatías sospechosas de enfermedad metastásica, indicando el resultado de la anatomía patológica la presencia de 10 ganglios afectados por metástasis de 24 disecados. Los resultados del estudio de inmunohistoquímica informan se trata de enfermedad metastásica de un adenocarcinoma primario de la glándula mamaria, receptores estrógenos +, receptores progesterona +, ERB 2 neu negativo, CK 7 +CK 20 -, mamoglobina + RE y RP + Her 2 neu negativo. La conclusión es paciente femenina con el diagnóstico de cáncer oculto de mama izquierda pToN3Mo estadio III C. Como parte de su tratamiento adicional locorregional, la paciente recibió radioterapia a la glándula mamaria y a las áreas de drenaje, finalizando el tratamiento radiante en noviembre de 2023.

Durante el seguimiento, no se han presentado signos clínicos de una recaída locorregional y/o a distancia. En el examen físico realizado el 16 de febrero de 2024, no se detectaron lesiones en las glándulas mamarias y tampoco en las axilas. Las imágenes de mamografía y ecosonograma mamario de febrero de 2024 fueron normales. Se concluyó con un diagnóstico de BIRADS 2.

DISCUSIÓN

El cáncer de mama oculto constituye una patología poco frecuente del 0,3 al 1 % de los carcinomas mamarios diagnosticados anualmente. Se define actualmente, como aquella neoplasia que se manifiesta con un ganglio homolateral metastásico, de un adenocarcinoma mamario, histológicamente comprobado en ese ganglio axilar, sin evidencia clínica ni por

imágenes de lesiones malignas en la glándula mamaria, a diferencia del antiguo concepto que lo definía como sólo a aquella lesión no palpable^(3,4).

Esté término fue utilizado por primera vez por Halsted⁽⁵⁾, en 1907, al reportar tres casos de pacientes con ganglios linfáticos metastásicos y glándulas mamarias normales por clínica. Les hizo seguimiento a las pacientes tras la resección axilar y a los pocos meses, se manifestó el cáncer de mama de manera evidente. Dos años más tarde, Cameron⁽⁶⁾ reportó tres casos similares.

En 1954, Owen y col.⁽⁷⁾ intentaron estimar la incidencia de cánceres ocultos y encontraron 25 casos en 5 451 pacientes (0,4 %). En estos casos, el método utilizado para el diagnóstico de los tumores de la mama fue tan solo la observación y la palpación.

Posterior a la introducción de la mamografía como método de elección para el diagnóstico del cáncer de mama, la definición cambió a la actualmente conocida⁽¹³⁾.

De todas formas, a pesar de la mejora en las técnicas diagnósticas por imágenes de lesiones mamarias, la incidencia no ha cambiado. El encontrar una adenopatía axilar sospechosa, durante el examen físico, en el 90 % de los casos es de origen mamario, pero debe tenerse presente la posibilidad de que sea una metástasis de origen extra mamario como pulmón, tiroides, melanoma, linfoma, y páncreas entre otros⁽¹²⁾.

El cáncer oculto de mama se presenta con más frecuencia en las mujeres, con una edad promedio de 50 años, la paciente consulta por la presencia de una masa axilar, sugestiva de ganglio, dura, no dolorosa, persistente, por lo general movable, en ausencia de tejido mamario ectópico y muy importante sin antecedentes personales de haber sido tratada la paciente por un cáncer de mama contralateral⁽⁴⁾.

Dentro de la valoración diagnóstica se incluye la mamografía digital, la ecografía mamaria y la resonancia magnética con gadolinio, pasándose posteriormente a la realización de

una punción con aguja fina o en su defecto, y más recomendable realizar una biopsia con aguja gruesa de corte, para así obtener material histológico que nos permita el diagnóstico anatomopatológico y en consecuencia también marcadores de inmunohistoquímica ^(13,14).

En este punto deben incluirse marcadores que orienten al clínico al diagnóstico de un carcinoma primario de glándula mamaria, no existiendo un tipo histológico de carcinoma mamario, más predominante o frecuente en los casos de cáncer de mama oculto ^(8,9).

El protocolo de trabajo en una situación de adenopatía axilar sospechosa sin lesión mamaria palpable, comienza con la historia clínica de la paciente, pasándose a la realización de mamografía bilateral digital, la cual tiene una sensibilidad para el tumor primario de la mama superior al 85 %, complementándose con el ultrasonido mamario, aumentando la sensibilidad por encima del 90 % ^(8,9,13-16).

El método más sensible para analizar la estructura anatómica en pacientes con adenopatía axilar de la mama es la resonancia magnética, que detecta el tumor primario entre un 43 % a 85 % de los casos, según los estudios revisados ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Los resultados de la ultrasonografía convencional son escasamente alentadores, con un elevado número de falsos positivos y falsos negativos ⁽¹⁶⁾. La poca rentabilidad diagnóstica de la mamografía ha elevado el empleo de la resonancia nuclear magnética. Ésta última ha demostrado una alta sensibilidad entorno al 85 %-100 %, pero con una baja especificidad, entorno del 35 %-90 %, oscilando el tamaño de las lesiones que se diagnostican, alrededor de 9 mm y 20 mm, definiendo lesiones malignas mamarias en un 75 % de los casos inicialmente clasificados como cáncer de mama oculto. La resonancia magnética bilateral mamaria, tiene que ser parte de la evaluación de las mujeres con cáncer de mama oculto ⁽¹⁹⁾.

Al analizar la literatura, paciente con diagnóstico de cáncer de mama oculto, al realizarse la resonancia magnética con gadolinio, en los 2/3 de los casos dejaron de serlo, debido al hallazgo imagenológico de la lesión primaria en la glándula mamaria. Parece definido en la bibliografía que el valor de la mamografía vs., la resonancia magnética, en la detección del cáncer de mama oculto es bajo con una sensibilidad del 29 % y una especificidad del 73 % ^(15,16).

Los estudios con radiofármacos, gammagrafía y tomografías de emisión de positrones no suelen estar indicados de manera rutinaria y no están incluidos en las guías de protocolo de cáncer de mama oculto. En los casos publicados que incluyeron el estudio de *PETCT*, se menciona que tiene una elevada sensibilidad, para diagnosticar enfermedad metastásica en la axila y a distancia superior al 90 % ⁽²⁰⁻²³⁾.

El examen histopatológico es esencial para el diagnóstico, incluyendo pruebas para marcadores biológicos por inmunohistoquímica, ya que en más del 50 % de los casos, las células malignas en el ganglio expresan receptores hormonales. Las citoqueratinas como CK7, CK20, factor de crecimiento epidérmico y los marcadores Gata3 y Gcdpf-15 también se expresan lo que sugiere, un diagnóstico de una lesión primaria maligna primaria en la glándula mamaria.

Debido a la complejidad de esta enfermedad, un equipo multidisciplinario debe decidir el tratamiento. Todos los pacientes reciben tratamiento sistémico según el caso, ya sea neoadyuvante o adyuvante, basándose en el subtipo intrínseco molecular del tumor ⁽²⁴⁾.

Desde la época de Cameron ⁽⁶⁾ y Halsted ⁽⁵⁾, la mastectomía radical modificada ha sido la cirugía tradicional en los casos de cáncer de mama oculto. La alternativa actualmente a la conducta anterior, es la linfadenectomía o disección axilar de dos o tres niveles, acompañada de la preservación de la glándula mamaria y

de la aplicación de radioterapia externa a la misma. La cuadrantectomía, la mastectomía parcial del cuadrante superior externo de la mama correspondiente, ha sido abandonada por la mayoría de los autores ^(25,26).

El tiempo libre de enfermedad y la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama oculto, suelen ser similares, al comparar las series de pacientes, a quienes se les realizó mastectomía radical vs linfadenectomía axilar más radioterapia externa a la glándula mamaria, y a las áreas de drenaje. Por eso la tendencia es a la conservación de la glándula mamaria y su consiguiente irradiación externa, más la irradiación a las áreas ganglionares de drenaje ^(27-29,30,31).

Hay series que promueven la observación de la glándula mamaria, no realizar cirugía y tampoco irradiación externa, solo realizar la disección axilar más tratamiento sistémico. En estos casos las recaídas locales y regionales suelen ser mayores, cuando se comparan observación vs., radioterapia a la glándula mamaria, con un período libre de enfermedad y supervivencia superiores, cuando se indica radiaciones externas a la mama y a las áreas ganglionares de drenaje. Autores como Van Oijen y col.⁽³⁰⁾, promueven la actitud expectante, lo cual no es recomendable, debido a la elevada frecuencia con que los tumores primarios acaban apareciendo en la mama en más del 50 % de los casos ⁽²⁹⁾.

La supervivencia fue mayor en aquellas pacientes que recibieron radioterapia externa a la glándula mamaria al comparar observación y recibir tratamiento. Se ha sugerido como método de tratamiento administrar radioterapia externa a la glándula mamaria, y se han publicado resultados de control local de la enfermedad en el 72 % al 100 % de los casos. Después de un seguimiento de 57 meses, Varadarajan ⁽³²⁾ y col., trataron a 8 pacientes con cáncer oculto de la mama mediante radioterapia externa a la glándula mamaria sin cirugía. Ninguno de los pacientes presentó recaídas locoregionales ni metástasis a distancia.

Dado que en un alto porcentaje de las glándulas mamarias bien estudiadas no se encuentran tumores en la pieza operatoria, la cuadrantectomía está totalmente desaconsejada, no debemos realizar cirugías mamarias a ciegas, y también hay más resistencia a realizar mastectomías totales con vaciamiento axilar ^(8,9,11).

En caso de consultar con una adenopatía axilar metastásica de origen mamario, sin otro tumor primario maligno demostrado, el estándar actual indica que se debe realizar linfadenectomía o disección axilar para obtener factores pronósticos (números de ganglios involucrados, estudios de inmunohistoquímica, entre otros) y así lograr control local de la enfermedad en la axila. Cuando se realiza una linfadenectomía axilar, es necesario irradiar las áreas de drenaje, como lo son la fosa supraclavicular, axilar y la cadena mamaria interna. El número de ganglios afectados en estos casos ayuda en el pronóstico. El 91 % de las personas sobreviven a los 5 años si solo hay 1 a 3 ganglios afectados y el 65 % si hay más de 4 ganglios afectados ⁽³³⁾.

Incluir un tratamiento sistémico, como hormonoterapia, quimioterapia adicional y anticuerpos monoclonales, es fundamental. En algunos casos, el tratamiento sistémico será neoadyuvante, especialmente en los subtipos moleculares triple negativo, HER 2 neu positivos, con quimioterapia y terapias ANTIHER 2 neu, así como al presentarse la paciente con plastrón axilar o N2 al momento del diagnóstico, y en los casos de N3. Aunque hay pocos casos publicados, la predicción parece ser más favorable en comparación con pacientes en el mismo estado y con tumores palpables, estadios II, donde se registra una supervivencia del 50 % al 71 % a los 10 años ^(34,35).

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in

- GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(8):E359-386. doi: 10.1002/ijc.29210
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(9):394-424. doi: 10.3322/caac.21492
 3. Walker GV, Smith GL, Perkins GH, Oh JL, Woodward W, Yu TK, et al. Population-based analysis of occult primary breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Cancer*. 2010;116(17):4000-4006. doi: 10.1002/cncr.25197
 4. Cisneros-Reig I, Laguna Sastre M, Sánchez AM, Guinot NJ, Gamón Giner JL, Sanchis JL, et al. Bilateral occult breast carcinoma: ¿A second primary tumour or contralateral tumour metastases? *Eur J Surg*. 2001;167:312-315.
 5. Halsted W. The results of radical operations for the cure of the carcinoma of the Breast. *Ann Surg*. 1907;46(1):1-19.
 6. Cameron HC. An Address entitled Some clinical facts regarding mammary cancer. *Br Med J*. 1909;1:577-582.
 7. Owen HK, Dockerty MB, Gray HK. Occult carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet*. 1954;98(3):302-308.
 8. Luna MA, Sánchez Méndez S, Mariscal A, Vizcaya V, Vallejos M, Solác M, et al. Cáncer oculto de la mama. Caso clínico y revisión de la literatura. *Clín Investig Ginecol Obstet*. 2012;39(1):21-28.
 9. Dávila-Zablah YJ, Kanagusico-Elguezabal BK, Garza-Montemayor ML. Cáncer oculto de mama: reporte de un caso y revisión de la literatura. *An Radiol Méx*. 2018;17:226-233.
 10. Walker GV, Smith GL, Perkins GH, Oh JL, Woodward W, Yu TK, et al. Population-based analysis of occult primary breast cancer with axillary lymph node metastasis. *Cancer*. 2010;116:4000-4006.
 11. Brill KL, Brenin DR. Occult breast cancer and axillary mass. *Curr Treat Options Oncol*. 2001;2:149-155.
 12. Whillis D, Brown PW, Rodger A. Adenocarcinoma from an unknown primary presenting in women with an axillary mass. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1990;2:189-192.
 13. Leibman AJ, Kossoff MB. Mammography in women with axillary lymphadenopathy and normal breast on clinical examination. *Am J Roentgenol*. 1992;159:493-495.
 14. Sibbering DM, Burrell AC, Evans DJ, Yeoman LJ, Wilson ARM, Robertson JFR, et al. On behalf of the breast team. Mammographic sensitivity in women under 50 years presenting symptomatically with breast cancer. *Breast*. 1995;4:127-129.
 15. Scoggins CR, Vitola JV, Sandler MP, Atkinson JB, Frexes-Steed M. Occult breast carcinoma presenting as axillary mass. *Am Surg*. 1999;65:1-5.
 16. Jackson VP. What is the role of sonographic breast imaging for detecting occult cancer in a patient with a strong family history of breast cancer and mammographically dense breasts without obvious masses? *AJR Am J Roentgenol*. 1995;165:1004.
 17. Morris E, Schwartz L, Dershaw D, Van Zee K, Abransom A, Liberman L. MR imaging of the breast in patients with occult primary breast carcinoma. *Radiology*. 1997;205:437-440.
 18. Olson Jr JA, Morris EA, Van Zee KJ, Linehan DC, Borgen PI. Magnetic Resonance Imaging Facilitates Breast Conservation for Occult Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2000;7: 411-415.
 19. Lieberman S, Sella T, Maly B, Sosna J, Uziely B, Sklair-Levy M. Breast magnetic resonance imaging characteristics in women with occult primary breast carcinoma. *Isr Med Assoc J*. 2008;10:448-452.
 20. Nieweg OE, Wong W, Singletary SE, Hortobagay GN, Kimm EE. Positron emission tomography with fluorine-18-deoxyglucose in the detection and staging of breast cancer. *Cancer*. 1993;71:3920-3925.
 21. Avril N, Rose C, Schelling M, Dose J, Kuhn W, Bense S, et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine 18 fluorodesoxyglucose: Use and limitations. *J Clin Oncol*. 2000;18:3495-3502.
 22. Ruiz G, Jiménez A, Pérez MJ, Montz R, González M, Carreras JL. PET-FDG en cáncer oculto de mama. *Cir Esp*. 2001;70(2):105-107.
 23. Taira N, Ohsumi S, Takabatake D, Hara F, Takashima S, Aogi K, et al. Contrast-enhanced CT evaluation of clinically and mammographically occult multiple breast tumors in women with unilateral early Breast cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38:419-425.
 24. He M, Tang L-C, Yu K-D, Cao A-Y, Shen Z-Z, Shoa Z-M, et al. Treatment outcomes and unfavorable prognostic factors in patients with occult breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38:1022-1028.
 25. Sohn G, Son BH, Lee SJ, Kang EY, Jung SH, Cho SH, et al. Treatment and survival of patients with occult breast cancer with axillary lymph node metastasis:

- A nationwide retrospective study. *J Surg Oncol*. 2014;110(3):270-274.
26. Shannon C, Walsh G, Sapunar F, AHern R, Smith I. Occult primary breast carcinoma presenting as axillary lymphadenopathy. *Breast*. 2002;11:414-418.
 27. Masinghe SP, Faluyi OO, Kerr GR, Kunkler IH. Breast radiotherapy for occult breast cancer with axillary nodal metastases-does it reduce the local recurrence rate and increase overall survival? *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011;23:95-100.
 28. Kim BH, Kwon J, Kim K. Evaluation of the benefit of radiotherapy in patients with occult breast cancer: A population-based analysis of the SEER database. *Cancer Res Treat*. 2018;50(2):551-561. doi: 10.4143/crt.2017.189
 29. Vlastos G, Jean ME, Mirza AN, Mirza NQ, Kuerer HN, Ames FC, et al. Feasibility of breast preservation in the treatment of occult primary carcinoma presenting with axillary metastases. *Ann Surg Oncol*. 2001;8:425-431.
 30. Van Ooijen B, Bontenbal M, Henzen-Logmans S C, Koper P C. Axillary nodal metastases from an occult primary consistent with breast carcinoma. *Br J Surg*. 1993;80(10):1299-300.
 31. Ellerbroek N, Holmes F, Singletary E, Evans H, Oswald M, McNeese M. Treatment of patients with isolated axillary nodal metastases from an occult primary carcinoma consistent with breast origin. *Cancer*. 1990;1990(66):1461-1467.
 32. Varadarajan R, Edge SB, Yu J, Watroba N, Janarthanan BR. Prognosis of occult breast carcinoma presenting as isolated axillary nodal metastasis. *Oncology*. 2006;71:456-459.
 33. Wang R, Chen J, Huang JJ, Qing LV. Best Treatment options for Occult breast cancer. A meta-analysis. *Front Oncol*. 2023;13:1051232.
 34. Arlow RL, Paddock LE, Niu XL, Kirstein L, Haffty BG, Goyal S, et al. Breast conservation therapy after neoadjuvant chemotherapy does not compromise 10-year breast cancer specific mortality. *Am J Clin Oncol*. 2018 41(12):1246-1251.
 35. Cohen BL, Collier AL, Kelly KN, Goel N, Kesmodel SB, Yakoub D, et al. Surgical management of the axilla in patients with occult breast cancer (cT0 n+) after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(10):1830-1841.

SARCOMA FIBROMIXOIDE DE BAJO GRADO DE MALIGNIDAD DE PARED TORÁCICA. REPORTE DE UN CASO

JUAN ARAUJO-CUAURO, MILAGROS SÁNCHEZ

UNIDAD DE CIRUGÍA DE TÓRAX, HOSPITAL "DR. ADOLFO PONS", UNIVERSIDAD DEL ZULIA, VENEZUELA

RESUMEN

El fibrosarcoma mixoide de bajo grado de malignidad es un tumor raro, descrito por Evans en 1987, de curso clínico e histológico e inmunohistoquímico de apariencia benigna, pero con comportamiento local y a distancia agresivo, corresponde 0,7 % de todos los tumores de tejido blando. **OBJETIVO:** Presentación de caso de sarcoma fibromixoide de pared torácica de bajo grado de malignidad. **MÉTODO:** Descripción del caso, revisión bibliográfica. **CASO CLÍNICO:** Masculino 46 años de edad presenta masa palpable dolorosa en hemitórax anterolateral derecho de un año de evolución. Examen físico se precisa lesión ocupante de espacio pétreo, fija mal delimitada en hemitórax anterolateral derecho, de 12 cm x 10 cm x 8 cm aproximadamente. Estudios de imagen que evidencian lesión de partes blandas, que no infiltra arcos costales y se insinúa sobre músculo oblicuo lateral derecho. Llevado a mesa operatoria practicándose resección completa de lesión tumoral. Biopsia definitiva concluida como fibrosarcoma mixoide de bajo grado de malignidad de pared torácica con márgenes libres de tumor. **CONCLUSIÓN:** El fibrosarcoma mixoide de bajo grado de malignidad es una rara neoplasia, siendo la presentación costal menos frecuente, su manejo terapéutico representa un desafío para el médico debido a que el tratamiento de elección es quirúrgico y la mayoría de las veces conlleva resecciones amplias y deformantes.

PALABRAS CLAVE: Tumor, fibrosarcoma, mixoide tejidos blandos, malignidad, pared costal.

SUMMARY

The low grade myxoid fibrosarcoma is a rare tumor, described by Evans in 1987, a benign-appearing clinical and histological and immunohistochemical, but with aggressive local and remote behavior, corresponding to 0.7 % of all tissue soft tumors. **OBJECTIVE:** Presentation of a case of fibromyxoid sarcoma of the chest wall of low-grade malignancy. **METHOD:** Case description and the bibliographic review. **CLINICAL CASE:** 46 year old male who presented a palpable painful mass in one year history of the right antero lateral hemithorax. The physical examination requires a lesion occupying the stone space, which is poorly defined in the right anterolateral hemithorax, approximately 12 cm x 10 cm x 8 cm. The imaging studies that show soft tissue injury, which does not infiltrate the rib arches and is shown on the right lateral oblique muscle. He was taken to the operating table, performing a complete resection of the tumor lesion. The definitive biopsy concluded as low grade myxoid fibrosarcoma of the chest wall with tumor free margins. **CONCLUSION:** The low grade myxoid fibrosarcoma is a rare neoplasm, and the rib presentation is less frequent, the therapeutic management of which represents a challenge for the medical doctor because the treatment of choice is surgical and most of the time involves extensive and deforming resections.

KEY WORD: Tumor, fibrosarcoma, soft tissue, myxoid, malignancy, rib wall.

Recibido: 14/10/2023 Revisado: 12/02/2024

Aceptado para publicación: 17/03/2024

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Araujo-Cuauro
Dirección. Dr. Adolfo Pons IVSS. Av. Paul Moreno
antigua Av. Fuerzas Armadas Sector Canchancha.

Apartado postal 4001. Maracaibo-Venezuela. Tel: 0414-6119640. E-mail: jcaraujoc_65@hotmail.com.

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

INTRODUCCIÓN

Las lesiones neoplásicas de la pared torácica son muy raras de encontrar, en estas se incluyen las de los tejidos óseos y/o tejidos blandos, que pueden ser de origen primario o secundario (metástasis). Estas lesiones tumorales primarias de la pared torácica representan aproximadamente entre el 2 % a un 5 % de todos los tumores del tórax, son de manejo difícil diagnóstico y terapéutico por lo que ameritan un estudio minucioso, detallado y exhaustivo para su abordaje su corrección ⁽¹⁾.

El sarcoma fibromixioide de bajo grado (LGFMS) es un tumor infrecuente, con rasgos histológicos de bajo grado y curso clínico paradójicamente agresivo, conocido también como tumor de Evans quien lo describió en 1987 ⁽²⁾. Se trata de un tumor de partes blandas fibroblástico de apariencia histológica aparentemente benigna y un curso clínico indolente y maligno, con recidivas locales tardías y metástasis a distancia tardías, por lo que en la actualidad se puede afirmar que la evolución de este tumor es de predominio lento, pero frecuentemente implacable debido a su potencial metastatizante y al eventual desarrollo de recidivas locales con el paso de los años. A pesar de ello, se han descrito casos de supervivencia a los 50 años del diagnóstico inicial ⁽³⁾.

Afecta por lo general a la población adulta joven, con un ligero predominio del sexo masculino. Son tumores malignos que pueden surgir de los tejidos mesodérmicos en diferentes localizaciones: extremidades (50 %), tronco y retroperitoneo (40 %), cabeza y cuello (10 %).

Asimismo, estos tumores pueden infiltrar a tejidos vecinos, en algunos casos el tumor está confinado a los músculos, aponeurosis o fascia ⁽⁴⁾.

Su origen etiológico es desconocido, pero se ha relacionado e involucrado con

diversos factores como el genético como lo es la neurofibromatosis, síndrome de Gardner, síndrome de Wermer, esclerosis tuberosa, síndrome de nevus de células basales, síndrome de Li-Fraumeni, linfedema posquirúrgico o posirradiación, infección parasitaria, radiación ionizante, trauma en extremidades, exposición a químicos, entre otros ⁽⁵⁾.

Con respecto a su origen embriológico todavía no está claro su mecanismo de aparición, aunque al parecer este se deriva de la hoja embriogénica del mesodermo, debido a esto es que su localización o situación se puede observar en los diferentes tejidos como: tejidos blandos, hueso, piel, órganos internos e incluso vasos y nervios. Los originados en partes blandas son en su gran mayoría benignos y cien veces más comunes que los malignos ⁽⁶⁾.

Su sintomatología más frecuente es presentarse como una aparición de sensación de masa de aparición repentina indolora o con dolor local o referido, que muchas veces pasan desapercibidos ante la vista de los médicos tratantes, o son minimizados por el paciente, no obstante están presentes hasta en un 40 %. Asimismo, puede coexistir historia de trauma reciente, que se asocia incidentalmente, no causalmente con el hallazgo del tumor; la historia clínica, es fundamental, para establecer la duración de la masa, su velocidad de crecimiento, otra sintomatología asociada, ya sea esta local o lejana al sitio de la aparición de la lesión ⁽⁷⁾.

En cuanto a la estrategia diagnóstica esta basada en técnicas de imagen, esencialmente son la tomografía computarizada (TC) o la imagen de resonancia magnética (RMN) particularmente útil porque pueden dar dato más exacto en cuanto a su localización y extensión anatómica, así como permite definir los límites tumorales para determinar su resecabilidad, pero son inespecíficas para la tipificación tumoral.

En la actualidad el único tratamiento viable es la cirugía, la escisión local amplia con un

margen de tejido normal o bordes sanos de 2 cm - 3 cm, más allá de la lesión tumoral palpable, debería ser el tratamiento de elección ⁽⁸⁾.

La periferia de la lesión, usualmente se pierde en forma imperceptible en el tejido muscular vecino, dificultándole al cirujano y al patólogo precisar los límites de la lesión, sin embargo, la tasa de recurrencias locales varía y esto depende de la edad del paciente, de la localización de la lesión tumoral y de los márgenes de resección, es por ello que recurrencia después de la cirugía son de aproximadamente 35 % a 70 % ⁽⁹⁾.

En cuanto el tratamiento con radioterapia puede controlar lesiones irresecables y disminuir el riesgo de recurrencia local cuando el margen de resección está cerca del borde del tumor, cirugía y el uso de radioterapia como adyuvante de la cirugía, el índice de porcentaje de recurrencia son considerablemente bajos (0 % a 30 %) ⁽¹⁰⁾.

La tasa de supervivencia a cinco años se puede observar en el 92 % de los pacientes tratados con intentos curativos (cirugía o cirugía más radioterapia). No obstante muchos pacientes se presentan al inicio con enfermedad irresecable y debido a esto necesitarán otras modalidades terapéuticas ⁽¹¹⁾.

Existen otras alternativas terapéuticas, donde se están incluyendo el uso de drogas antiinflamatorias no esteroideas como la indometacina (que al actuar como inhibidores de las prostaglandinas pueden controlar la proliferación neoplásica), medicamentos antiestrógenos como el tamoxifeno y toremifeno, agentes progestacionales como la medroxiprogesterona o la administración de esteroides como la prednisona.

En la actualidad como complemento en la terapéutica de este tipo de neoplasia se empezó a recomendar el uso de la quimioterapia, la cual debe ser considerada en pacientes sintomáticos con lesiones tumorales irresecables, quienes no han respondido a regímenes menos tóxicos como los mencionados anteriormente ⁽⁹⁻¹²⁾.

El objetivo de este trabajo es el reporte de un caso de un paciente con fibrosarcoma mixoide de bajo grado de malignidad de pared torácica de poca frecuencia; es una neoplasia rara del tejido conectivo y de las aponeurosis de músculos esqueléticos, es una entidad tumoral benigna de origen fibroblástico bien diferenciado que se clasifica como tumor de partes blandas.

Estas lesiones presentan un comportamiento biológico intermedio entre los tumores fibroblásticos benignos y el fibrosarcoma, teniendo la capacidad de presentar recidiva local pero nunca metástasis.

CASO CLÍNICO

Motivo de consulta: “aumento de volumen en hemitórax derecho”. Enfermedad actual: paciente masculino de 46 años de edad, sin antecedentes patológicos, traumáticos ni personales previos de interés, quien refiere inicio de enfermedad actual hace 1 año caracterizado por aumento de volumen progresivo en tercio inferior anterolateral de hemitórax derecho, acompañado de dolor de leve a moderada intensidad sin irradiación, por lo que acude a facultativo quien solicita estudios de imágenes radiografía, ecosonograma y TC.

A la exploración física se aprecia y se palpaba una masa prominente aproximadamente de unos 12 cm x 10 cm x 8 cm de consistencia dura, no adherida a planos profundos y sin signos inflamatorios cutáneos, localizada en la pared costal anterolateral del tercio inferior del hemitórax derecho, resto del examen normal (Figura 1). La analítica de laboratorio realizada resultó normal incluyendo marcadores tumorales (alfafetoproteína, CA 125, CA19 9 y CEA).

En la radiografía de tórax postero anterior y lateral derecha se aprecia una masa sobre la parrilla costal derecha, que no afecta a los arcos laterales de séptima, octava y novena costillas (Figura 2).



Figura 1. Paciente con aumento de volumen en tercio inferior de hemitórax derecho, caracterizado por una masa no dolorosa en la pared costal anterolateral (interlíneas blancas).



Figura 2. Radiografía PA y lateral derecha de tórax: se aprecia una masa sobre la parrilla costal derecha, que no afecta a los arcos laterales de séptima, octava y novena costillas.

Se solicitó TC de tórax de alta resolución hallazgos: se describe la presencia de una lesión hipodensa, homogénea torácica pélvica de unos 100 mm x 110 mm de diámetros transverso y anteroposterior, que se ubica a nivel de la pared antero lateral del hemitórax derecho inferior, que parecía depender del músculo oblicuo externo derecho, que no compromete plano óseo, ni intravisceral. Conclusión: lesión sólida de pared torácica anterior lateral derecha (Figura 3).

Se decide llevar a mesa quirúrgica practicando incisión de toracotomía anterolateral derecha sobre la zona tumoral, se aprecia una gran masa tumoral dura y con firme base de implantación sobre los arcos laterales de séptima, octava y novena costillas. Se realiza resección en bloque de partes blandas con resección oncológica de la masa que involucra músculo oblicuo externo con amplios márgenes (Figura 4).

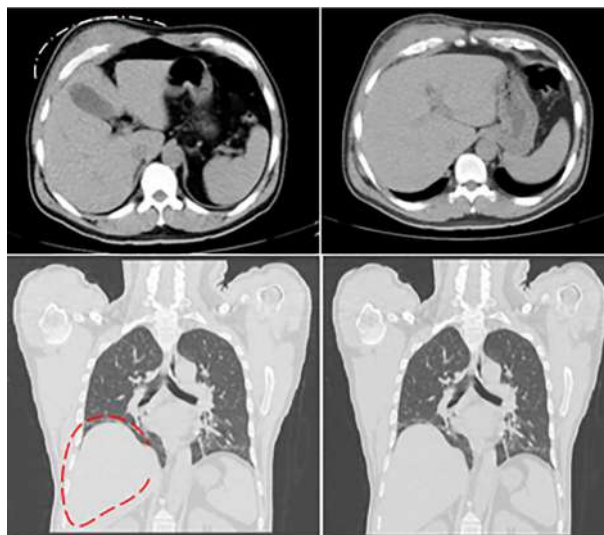


Figura 3. Tomografía computada de tórax de alta resolución. Donde se aprecia una masa de partes blandas en la cara anterolateral del hemitórax derecho sin reacción perióstica de los arcos costales subyacentes.

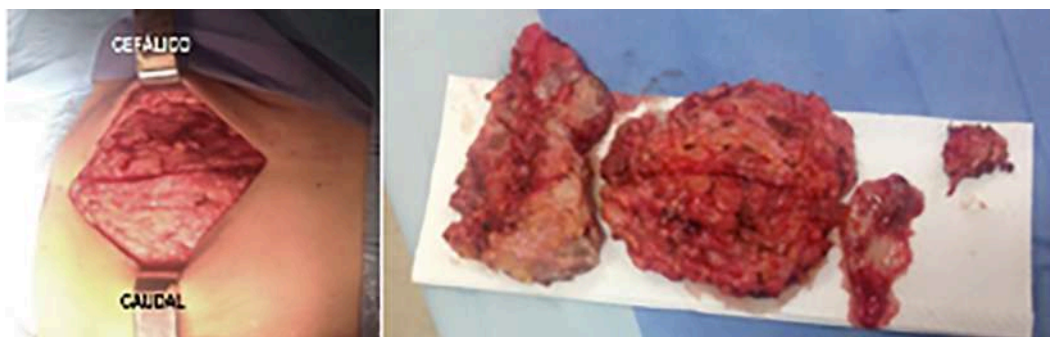


Figura 4. Toracotomía antero lateral derecha a nivel del 9º espacio intercostal con resección quirúrgica de la lesión tumoral en su totalidad muestra patológica macroscópica.

La pieza quirúrgica fue enviada al laboratorio de patología, el estudio anatomopatológico: secciones biópsicas permiten evidenciar neoplasia de aspecto mesenquimal constituida por una baja densidad de células con núcleos ovoides con ligero pleomorfismo e hiper cromatismo, sin figuras mitóticas, con citoplasma eosinofílico claro, en algunas células estrellada, que se

disponen en haces paralelos (“espinas de pescado”), observándose tendencia a disponerse en forma arremolinada en áreas. Dichas células se evidencian inmersas en tejido fibrocolágeno denso, en algunas áreas mixoide, con escaso infiltrado linfoplasmocitario y vasos sanguíneos arciformes, dispuestos alrededor de las áreas mixoides.

Desde el punto de vista inmunohistoquímico las células tumorales mostraron positividad para vimentina (3+), actina de músculo en la pared de los vasos sanguíneos (3+), EMA (3+), el indicador de proliferación celular Ki-67 se expresó en el 8 % de los núcleos de las células tumorales. Negativas para citoqueratina, S-100, desmina, CD117, BCL2. Diagnóstico: hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos compatibles con sarcoma fibromixioide de bajo grado tumor de Evans (Figura 5).

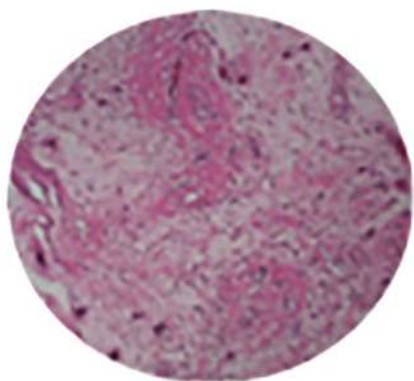


Figura 5. Microfotografía. Corte histológico se evidencia neoplasia mesenquimal de células redondas y ovoides que proliferan de manera difusa con patrón mixoide, carecen de atipia y mitosis, alternando con abundantes haces de colágena hialina. La inmunohistoquímica mostró vimentina positiva y proteína S100 negativa.

La evolución posoperatoria es satisfactoria, y el paciente es dado de alta a los dos días de la intervención. Es remitido al servicio de oncología donde se decide el empleo de radioterapia externa. En la revisión practicada al año de la intervención no se aprecian signos clínicos ni radiológicos de recidiva.

DISCUSIÓN

Los tumores de tejido blando forman un gran grupo heterogéneo de neoplasias; histomorfológicamente e inmunohistoquímicamente, los datos experimentales sugieren que la mayoría de los sarcomas parten de células mesenquimales primitivas multipotenciales, que en el curso de su transformación neoplásica se diferencian en una o más líneas celulares. Los sarcomas de tejidos blandos (STB) representan aproximadamente el 1 % de todos los tumores en la población adulta y el 15 % en la edad pediátrica. El término “tejidos blandos” incluye músculo, tendones, tejido fibroso, graso, sinovial, vasos y nervios. Pueden invadir con frecuencia los territorios circundantes y a su vez pueden presentar metástasis a distancia. Estos tumores suelen aparecer en las extremidades proximales y el tronco, pero esporádicamente se pueden encontrar en lugares inusuales, como el retroperitoneo, la cabeza o la pared torácica ⁽¹³⁾.

El LGFMS es una variante distintiva del fibrosarcoma con un alto potencial de metástasis y, a veces, un largo intervalo entre la presentación del tumor y la metástasis, plantea un gran problema para los patólogos, radiólogos y cirujanos, es por ello que el seguimiento de larga data es el principio fundamental para el manejo del tumor.

La Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas de la OMS (ICD-O), el LGFMS corresponde a una de las variedades de sarcoma de partes blandas incluidas dentro del grupo de los tumores fibroblásticos-miofibroblásticos, en el cual se incluyen igualmente el fibrosarcoma del adulto, el mixofibrosarcoma, el tumor de células especuladas hialinizante y el fibrosarcoma esclerosante. Corresponden a sarcomas de partes blandas situándose su frecuencia en 1 % de todos los tumores son de apariencia histológica benigna, pero con un alto potencial metastatizante, que se caracteriza de

largos intervalos entre la aparición del tumor primario y sus metástasis ⁽¹⁴⁾.

La presentación clínica suele ser prolongada y está relacionada principalmente con la ubicación o localización anatómica de la masa tumoral. El LGFMS generalmente se presenta como una masa indolora de tejidos blandos con una duración previa a la biopsia de más de 5 años en el 15 % de los pacientes. En raras ocasiones pueden presentarse de la forma aguda de la enfermedad, como distress o dificultad respiratoria aguda y dolor torácico en caso de LGFMS en la pared torácica o actividad convulsiva en un paciente con LGFMS intracraneal ⁽¹⁴⁾. Como se presentó nuestro caso con poco o escaso dolor.

El diagnóstico de LGFMS generalmente no es difícil si el tumor se ha extirpado por completo y todas las características morfológicas e inmunofenotípicas características descritas anteriormente están presentes. El diagnóstico basado en técnicas de imagen, fundamentalmente TC y RMN, permite definir los límites tumorales aunque son inespecíficas para la tipificación tumoral.

Sin embargo, los hallazgos en los estudios de imágenes de LGFMS suelen ser en muchos casos inespecíficos, por lo que se han descrito ciertos hallazgos en la TC y en la RMN. En las imágenes tomográficas sin contraste, el componente fibroso de estos tumores se ha descrito como isodenso al tejido muscular y el componente mixoide como hipodenso. Como sucedió en el caso que estamos describiendo ⁽¹⁵⁾.

Mientras que en las imágenes por RMN, el componente fibroso se caracteriza por ser hipointenso en las imágenes ponderadas en T1 y T2, y mejorar ligeramente en las imágenes ponderadas en T1 después de la administración de gadolinio.

Por otro lado, el componente mixoide se ha descrito como hipointenso en las imágenes ponderadas en T1 e hiperintenso en las imágenes ponderadas en T2, y realzando vívidamente en

las imágenes ponderadas en T1 después de la administración de gadolinio. También se pueden encontrar calcificaciones dentro del tumor ⁽¹⁶⁾.

Una vez que se este con una alta sospecha de LGFMS y atendiendo a que existen cincuenta subtipos diferentes, dependiendo del tejido en el que se origine la lesión, algunos subtipos muy concretos poseen características específicas que determinan su terapéutica. Se debe determinar su grado histológico, que permite clasificar los sarcomas de menor (bajo grado) grado I, a mayor agresividad (alto grado) grados II-III, atendiendo sobre todo a la rapidez de división de las células y a su apariencia diferente de las células sanas. Los sarcomas de alto grado crecen rápidamente y poseen mayor tendencia a desarrollar metástasis en el curso de la enfermedad, mientras que en los de bajo grado el crecimiento es lento y se observa una mayor tendencia a la recidiva local que al desarrollo de metástasis a distancia.

Asimismo, se debe realizar su estadificación los SPB pueden clasificarse en dos estados diferentes: aquellos que se encuentran en fase localizada, y los que se encuentran diseminados, debido a la presencia de metástasis a distancia. La localización más frecuente de metástasis es el pulmón, excepto en los sarcomas intraabdominales, en los que predominan las metástasis hepáticas. La diseminación a los ganglios linfáticos regionales es rara en los sarcomas, y sólo se observa ocasionalmente en algunos subtipos determinados (sobre todo sarcoma epitelioides, sarcoma de células claras y sarcoma sinovial), y se asocia a pronóstico desfavorable. Dentro de los SPB localizados, la estadificación se establece tomando en consideración los siguientes factores: tamaño tumoral (mayor o menor de 5 cm), localización superficial o profunda, y grado histológico (bajo o alto). Nuestro paciente en cuanto al grado histológico, es de bajo grado (grado I) y con respecto a su estadificación puede clasificarse en fase localizada ⁽¹⁷⁾.

En el estudio histológico este se caracteriza por presentar una mezcla de zonas hipocelulares colagenizadas y más nódulos mixoides celulares. Las células tumorales suelen ser pequeñas, con escaso citoplasma eosinofílico, núcleos redondos a ovoides y nucleolos ausentes. Aunque se pueden encontrar áreas citológicamente atípicas focales de alta celularidad, aumento de la actividad mitótica, hiperchromatismo nuclear y necrosis en aproximadamente el 10 % de los casos, las células tumorales generalmente se caracterizan por figuras mitóticas ausentes o escasas, anaplasia nuclear o necrosis.

La tinción inmunohistoquímica es positiva para vimentina solamente y negativa con una variedad de anticuerpos, como desmina, queratina, proteína S100, antígeno de membrana epitelial, CD34 y CD31. La actina específica del músculo es positiva en la pared de los vasos pequeños dentro del tumor y muy positiva en la capa fibrosa periférica ⁽¹⁴⁾.

El tratamiento de los SPB es habitualmente multidisciplinario, incluyendo cirujanos especializados (cirujanos ortopédicos y/o cirujanos plásticos), oncólogos radioterapeutas y oncólogos médicos. Debido a la baja incidencia de estos tumores, a su gran heterogeneidad, y a su complejidad terapéutica, se recomienda que los pacientes deberían sean tratados por un equipo multidisciplinario. El tratamiento del sarcoma localizado es quirúrgico se debe conseguir la extirpación del tumor con tejido sano alrededor, asegurando unos márgenes de resección libres de afectación tumoral. Ello puede obtenerse mediante una cirugía amplia (con márgenes libres de tumor) o una cirugía radical (existen dos modalidades: amputación de la extremidad y cirugía compartimental, o resección de todo el compartimento muscular) ⁽¹⁷⁾.

La cirugía amplia es menos mutilante que la radical, y consigue unos resultados similares por lo que ha ido desplazando a esta en la mayoría de casos, sin disminuir las probabilidades de curación. Sin embargo, en algunas localizaciones

no siempre es posible obtener unos márgenes libres de tumor, y en esos casos puede ser necesario recurrir a la amputación para conseguir una extirpación adecuada. En los últimos años, se han incorporado al tratamiento quirúrgico, tratamiento complementario, como la radioterapia posoperatoria y las técnicas reconstructivas de la cirugía plástica, que han permitido reducir considerablemente el número de amputaciones sin comprometer la curación ⁽¹⁸⁾.

A nuestro paciente se le practicó una resección de todo el compartimento muscular del oblicuo externo con márgenes libres de lesión tumoral, con tratamiento complementario con radioterapia posoperatoria.

Se debe hacer un seguimiento periódico de estos pacientes puesto que un 15 %-20 % de los enfermos que recaen pueden ser curados con tratamientos de rescate. La mayoría de las recidivas se producen en los dos primeros años, aunque también existen recidivas muy tardías. El riesgo de recaída está influido por el grado de malignidad, la localización de la lesión primaria y el tratamiento correcto. El seguimiento se realiza habitualmente mediante exploración física y radiografía de tórax o TC de tórax, pero de forma más espaciada se realiza RMN del lecho tumoral, o TC de abdomen en caso de que se trate de un sarcoma retroperitoneal ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Concluimos en que el sarcoma fibromixioide de bajo grado es una neoplasia maligna citológicamente blanda con estroma fibroso y mixoide alternante de bajo grado y potencial maligno, se considera un tumor poco frecuente de tejidos blandos con un alto potencial de metástasis a distancia, a pesar de su aspecto histológico benigno, es probable que este paciente tenga un pronóstico favorable con un seguimiento cercano a largo plazo porque el tumor era solitario, bien encapsulado, confinado en el área localizada y no mostraba mitosis en la histología.

El reporte del caso presentado se llevó a cabo con la finalidad de enriquecer la literatura en cuanto a la información sobre el diagnóstico

por imágenes, diagnóstico histológico e inmunohistoquímico, así como el tratamiento quirúrgico de este tumor raro. Como no existe un protocolo específico con respecto a los exámenes de seguimiento y para diagnosticar tempranamente una posible metástasis, es importante informar a los pacientes sobre el potencial metastásico de larga data de la enfermedad.

Consentimiento. Se obtuvo el consentimiento legítimamente declarado o informado por escrito del paciente para la publicación del caso y las imágenes que lo acompañan.

REFERENCIAS

1. Araujo-Cuauro JC, Fernández F, Solarte J, Sánchez M. Mixofibrosarcoma: fibrohistiocitoma maligno de bajo grado en axila. Reporte de caso, revisión de la literatura. *Rev Venez Oncol*. 2018;30(1):35-42.
2. Evans HL. Low-grade fibromyxoid sarcoma. A report of two metastasizing neoplasms having a deceptively benign appearance. *Am J Clin Pathol*. 1987;88(5):615-619. doi: 10.1093/ajcp/88.5.615.
3. Alfaro-Cervello C, Benavent Casanova O, Nieto G, Mares D, Francisco J. Sarcoma fibromixóide de bajo grado, un diagnóstico diferencial esencial en los tumores mixoides de apariencia benigna. *Rev Esp Patol*. 2018;51(3):178-182. DOI: 10.1016/j.patol.2017.05.004
4. Tinoco Téllez L, Aguirre Trigueros J, Domínguez Gasca L, Domínguez Carrillo L. Sarcoma fibromixóide de bajo grado. *Acta Méd. Grupo Angeles*. 2016;14(4):230-234. Disponible en: URL: Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032016000400230&lng=es.
5. Alfaro-Cervello C, Nieto G, Navarro S. Differential diagnosis of myxoid soft tissue tumors. Experience in the Clinical University Hospital of Valencia. *Rev Esp Patol*. 2017;55(3):185-191. Doi: 10.1016/j.patol.2019.07.005.
6. Citores PM, Tinoco CC, Arenal-VJ, Fernández CB, Torres NM, Zamora MT. Sarcoma fibromixóide de bajo grado: a propósito de 3 casos y revisión de la bibliografía. *Cir Cir*. 2013;81(4):33-339.
7. Lee E, Hwang H, Kwon H, Park H, Choi HS. Low grade fibromyxoid sarcoma originating from the masseter muscle: A case report. *Med Case Rep*. 2015;9:176. <https://doi.org/10.1186/s13256-015-0658-9>.
8. Navarro DJ, Ferrer MM, Barrera CC, Campos M. Mixofibrosarcoma de bajo grado en la mama: una localización inusual *Rev Senol Patol Mamar*. 2014;27(1):54-55. Doi: 10.1016/j.senol.2013.11.002
9. Ballesteros GJ, Casalots CA, Gols RM, Moreno P. Sarcoma fibromixóide de bajo grado intracaneal: a propósito de un caso. *Radiología*. 2011;53(2):171-174. doi: 10.1016 / j.rx.2010.04.009
10. Mike O, Seegenschmiedt MH. Radiation therapy for aggressive fibromatosis (desmoid tumors): Results of national patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;61:882-891: doi: 10.1016/j.ijrobp.2004.07.705.
11. Cruz-Benítez L, Cortés-Cárdenas S, Farías Alarcón M, Tenorio-Torres J, Ramírez-Heredia J, Conde-Vázquez E. Sarcoma fibromixóide de región sacra. Reporte de caso. *GAMO*. 2011;10(5):319-325. Disponible en: URL: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-sarcoma-fibromixóide-region-sacra-reporter-X1665920111894341>
12. Bajpai J, Shukla S, Moazzam J, Singh Alok K, Goel Mohit, Mourya Amit, et al. Low-grade fibromyxoid sarcoma around the knee involving the proximal end of the tibia and patella: A rare case report. *Oncol Lett*. 2014;7(4):1308-1312. doi: [org/10.3892/ol.2014.1888](https://doi.org/10.3892/ol.2014.1888)
13. Ballester-Pomar M, Fernandez-Samos R, Martín-Alvarez M, Barbas-Galindo J, Domínguez-Bahamonde J, Zarco-Castillo J. Extirpación de sarcoma fibromixóide de bajo grado con resección y reconstrucción de arteria femoral. *Angiología*. 2005;57(4):345-351.
14. Folpe A, Van den Berg E, Molenaar WM. Low-grade fibromyxoid tumor sarcoma. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone*. En: Fletcher CD, Unni KK, Mertens F, editores. *Low grade fibromyxoid sarcoma*. Lyon AND IARC Press; 2002.p.104-105.
15. Wu X, Petrovic V, Torode IP, Chow CW. Low grade fibromyxoid sarcoma: Problems in the diagnosis and management of a malignant tumour with bland histological appearance. *Pathology* 2009; 41(2):155-160. doi: 10.1080 / 00313020802579276.
16. Hwang S, Kelliher E, Hameed M. Imaging features of low-grade fibromyxoid sarcoma (Evans tumor).

- Skeletal Radiol. 2012;41(10):1263-1272. doi: 10.1007/s00256-012-1417-
17. Olvia LG, González LM, Araujo SE. Diagnóstico histopatológico de tumores de tejidos blandos. Rev Hosp Niños Buenos Aires. 2011;53(241):94-100. Disponible en: URL: http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2012/03/con379-94-101.Olvi_.pdf.
 18. Vaquero M. Sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio: presentación de un caso y revisión de la literatura. Rev Esp Patol 2008;41(3):223-226. Disponible en: URL: <http://www.patologia.es/volumen41/vol41-num3/pdf%20patologia%2041-3/41-03-11.pdf>.
 19. Sánchez GP, Soler GJF, Lozano R JA, Ruiz MJA. Tumor de Evans de la mano. Una localización excepcional. Rev Iberoam Cir Mano. 2007;35(01):043-047. DOI: 10.1055/s-0037-1606706.

LEIOMIOSARCOMA VERSUS LEIOMIOMA ATÍPICO DE LA RAÍZ DEL MESENTERIO. REPORTE DE UN CASO

RAQUEL ANGELI MENDOZA ZERPA, NAJWA YAUNID MACUARISMA SEGNINI, GABRIEL ENRIQUE BECERRA GÓMEZ, ANNIE RAQUEL OLLARVES AMARO, YONATHAN ALFREDO ALMEIDA PEDRAZA, STEWART SEMBERGMAN HERNÁNDEZ

HOSPITAL VARGAS DE CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

Las neoplasias mesenquimales derivadas de las células musculares lisas de localización extrauterina son escasamente mencionadas en la literatura. Se describen tumores benignos, *borderline* o atípicos, de comportamiento impredecible y malignos o leiomyosarcomas. **OBJETIVO:** Presentar un caso infrecuente. **MÉTODO:** Descripción del caso, revisión bibliográfica. **CASO CLÍNICO:** Paciente femenina de 40 años de edad, quien refiere inicio de enfermedad actual 7 meses previos a su ingreso, caracterizado por aumento progresivo de circunferencia abdominal, náuseas y episodios eméticos posprandiales. Se realizó estudio tomográfico contrastado donde se evidenció tumor de raíz de mesenterio, y también biopsia por *trucut* e inmunohistoquímica que concluyeron hallazgos sugestivos de tumor de músculo liso bajo índice de proliferación celular compatible con leiomioma atípico. La paciente fue intervenida por laparotomía exploradora y se evidenció como hallazgo tumor con tamaño de 20 cm x 20 cm x 20 cm de raíz de mesenterio que se extiende hacia retroperitoneo e hilio renal. Se realizó resección oncológica de la lesión y nefrectomía izquierda. El resultado anatomopatológico e inmunohistoquímico determinaron una lesión de leiomyosarcoma. **CONCLUSIONES:** Establecer el diagnóstico entre leiomioma atípico y leiomyosarcoma extrauterino, precisa el estudio histológico e inmunohistoquímico del tumor. En ambos casos, el tratamiento quirúrgico con resección R0 y

la decisión posterior entre el seguimiento estricto y la quimiorradioterapia adyuvante, según sea el caso, le otorgaran mejor pronóstico a los pacientes y menor porcentaje de recurrencia.

PALABRAS CLAVE: Leiomyosarcoma, leiomioma atípico, raíz del mesenterio, retroperitoneo.

SUMMARY

Mesenchymal neoplasms derived from extrauterine smooth muscle cells are rarely mentioned in the literature. Benign, borderline or atypical tumors with unpredictable and malignant behavior or leiomyosarcomas are described. **OBJECTIVE:** Present an unusual case. **METHOD:** Case description and literature review. **CLINICAL CASE:** A 40-year-old female patient who reported the onset of her current disease 7 months prior to admission, characterized by a progressive increase in abdominal circumference, nausea, and postprandial emetic episodes. A contrast-enhanced tomographic study was performed, showing a mesenteric root tumor, as well as a *trucut* biopsy and immunohistochemistry, which concluded with findings suggestive of a smooth muscle tumor with a low rate of cell proliferation compatible with atypical leiomyoma. The patient was operated on by exploratory laparotomy and the findings revealed a tumor with a size of 20 cm x 20 cm x 20 cm from the root of the mesentery that extended towards the retroperitoneum and renal hilum. Oncological

Recibido: 12/11/2023 Revisado: 13/02/2024

Aceptado para publicación: 18/03/2024

Correspondencia: Raquel A Mendoza Z, Hospital Vargas de Caracas. Tel: 0414-1246054. E-mail: draquelmendozazerpa@gmail.com.

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

resection of the lesion and left nephrectomy were performed. The pathological and immunohistochemical results determined a leiomyosarcoma lesion. **CONCLUSIONS:** Establishing the diagnosis between atypical leiomyoma and extrauterine leiomyosarcoma requires a histological and immunohistochemical study of the tumor. In both cases, surgical treatment with R0 resection and the subsequent decision between strict follow-up and adjuvant chemoradiation therapy, as the case may be, will give patients a better prognosis and a lower percentage of recurrence.

KEY WORDS: Leiomyosarcoma, atypical leiomyoma, mesenteric root, retroperitoneum.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas son un grupo de tumores malignos de origen mesenquimático poco frecuentes, dentro del cual, los leiomyosarcomas son el tipo más común que se descubre en el abdomen, mientras que los liposarcomas y los sarcomas pleomórficos indiferenciados son más comunes en los miembros inferiores^(1,2). A pesar de que se ha reportado en varias localizaciones atípicas, son extremadamente raros en la raíz del mesenterio o el retroperitoneo. Por otro lado, el diagnóstico preoperatorio suele ser difícil en vista de que no puede ser establecido solo por métodos de imagen, pues, usualmente deben acompañarse de una biopsia por *trucut*⁽³⁾. A diferencia de los leiomiomas de partes blandas, el 20 % de los leiomiomas retroperitoneales/abdominales muestran bajos niveles de actividad mitótica (1-5 mitosis por 50HPF) y a pesar de esta característica, menos del 10 % de las lesiones recurren, y ninguno ha hecho metástasis en períodos de seguimiento con un promedio de 42 a 142 meses⁽⁴⁾. El leiomyosarcoma es la neoplasia mesenquimatosa uterina más frecuente⁽⁵⁾. Microscópicamente, la mayoría de los leiomyosarcomas tienen principios de malignidad, como hiper celularidad, atipias mitóticas y celulares o la presencia de

los descritos como criterios de *Stanford*, que establecen la presencia de índice mitótico mayor de 10, atipia celular y necrosis coagulativa; en los que la presencia de al menos dos de ellos, se correlaciona con mayor incidencia de metástasis concurrentes⁽⁶⁾. En ese sentido, cuando estas características son claras, no suelen existir dudas diagnósticas, sin embargo, cuando existen características anatomopatológicas no tan marcadas, la clasificación puede ser más compleja⁽⁷⁾. Los criterios Bell, desarrollados en 1994, determinaron que una proporción de leiomiomas atípicos tenían un riesgo bajo de transformación maligna y, por lo tanto, se clasificaron como tumores de grado intermedio⁽⁸⁾ y la nueva clasificación de la OMS de los tumores de órganos reproductivos femeninos (2014) ha nombrado incluso una variante de leiomioma conocida como leiomioma de núcleos bizarros⁽⁸⁾.

En la experiencia clínica, el diagnóstico y manejo de pacientes con leiomiomas atípicos o leiomyosarcomas, aún sigue siendo un desafío. Al inicio, la presentación es muy similar a la de los miomas, aunque típicamente, la malignidad tradicional, presenta un crecimiento rápido, sin embargo, debido a su baja incidencia, en ocasiones se ve retrasado el diagnóstico y en consecuencia el accionar del tratamiento quirúrgico.

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 40 años de edad, quien refiere inicio de enfermedad actual en octubre 2021, cuando comienza a presentar aumento progresivo de la circunferencia abdominal, náuseas y episodios eméticos posprandiales, motivos por los cuales acude.

Antecedentes personales: Médicos: Niega HTA, DM, asma bronquial. Alergias: Niega. Quirúrgicos: Niega. **Hábitos psicobiológicos:** Niega OH, tabaco o ilícitas. **Antecedentes familiares:** Tía materna con diagnóstico de CA de colon. **Examen funcional:** gastrointestinal:

hiporexia. Hábito evacuatorio con períodos de estreñimiento asociado a enfermedad actual. Evacuaciones con heces normo cólicas, sin moco, sin sangre, niega acolia o rectorragia. Genitourinario: hábito miccional conservado. Niega disuria, hematuria o coluria. Ginecológico: menarquía: 9 años, ciclos 5/28 días, FUR: 11/04/2022, P.R.S. 16 años, N.P.S. 3, I G - I P - 0 C - 0 A.

Examen físico: paciente en estables condiciones generales, afebril, eupneica, hidratada. PA: 110/70 mmHg FC: 67 lpm FR: 16 rpm.

Piel morena, leve palidez cutáneo mucosa, llenado capilar menor a 3 segundos, sin lesiones aparentes. Cardiopulmonar: tórax simétrico, normo-expansible, RsRsPsSs SA, RsCsRsRs SS. Abdomen: globoso a expensas de LOE abdominal, RsHs +, blando, depresible, levemente doloroso a la palpación en relación con presencia de LOE que abarca desde epigastrio hasta hipogastrio, extendiéndose a predominio de hemiabdomen izquierdo, móvil, de superficie lisa, consistencia dura, de aproximadamente 20 cm x 20 cm, sin signos de irritación peritoneal. Tacto rectal: esfínter NT, NT, ampolla rectal de paredes lisas, con presencia de escasas heces normo cólicas, sin lesiones aparentes. Genitales femeninos externos normo configurados, vagina NT, NT, cuello posterior, largo cerrado, a la especuloscopia se evidencia OCE sin lesiones aparentes, Test de *Schiller* (-). Extremidades: simétricas, móviles, sin várices, sin edema. Neurológico: orientado en tiempo, persona y espacio.

Cuadro 1. Laboratorios (18/02/2022):

LDH	624 U/l
AFP	1,6 ng/mL
CA 125	152,5 U/mL
CA 19-9	3,0 U/mL
CEA	1,5 ng/mL
AC ANTI DNA	NEGATIVO

Cuadro 2. Laboratorios (25/05/2022):

Hemoglobina	9,2 g/L
Hematocrito	30,4 %
Leucocitos	4 800 mm ³
Neutrófilos	78 %
Linfocitos	22 %
Plaquetas	350 000 mm ³
Glicemia	103 mg/dL
Urea	25 mg/dL
Creatinina	0,6 mg/dL
TGO	16 UI/L
TGP	19 UI/L
LDH	64 U/L
PT	1,00
PTT	2,00
INR	1,03
Tipiaje sanguíneo	Grupo "O" Factor RH POSITIVO
HIV	NEGATIVO
VDRL	NO REACTIVO

Biopsia por *trucut* de LOE intra abdominal B-202200762 (01/04/2022): lesión fusocelular compatible con sarcoma bien diferenciado grado según *FNCLCC* con diferenciación: bien diferenciado, índice mitótico: 1 mitosis en 10 campos de alto poder, necrosis: ausente. Neoplasia mesenquimática constituida por células fusiformes dispuestas focalmente en patrón arremolinado, citoplasma amplio eosinófilo, núcleos ocasionales irregulares, pleomórficos, algunas con núcleo evidente, áreas hipercelulares, fondo colágeno. Se sugiere inmunohistoquímica.

Inmunohistoquímica de Biopsia por *trucut* de LOE intraabdominal B-202201037 (22/04/2022):

Actina músculo liso: (+) difusa en células tumorales

Proteína S-100: (+) focal en células tumorales

CD34: (-) en células tumorales

CD117: (-) en células tumorales

MDM2: (-) en células tumorales

KI67: (+) en el 3 % de las células tumorales

Hallazgos sugestivos de tumor de músculo liso con bajo índice de proliferación celular compatible con leiomioma atípico.

Endoscopia digestiva superior (26/04/2022): gastropatía erosiva y nodular en cuerpo y antro.

Endoscopia digestiva inferior (26/04/2022): sin alteración.

Ecosonograma pélvico (02/03/2022): fibromatosis uterina: mioma degenerativo en cara posterior, degeneración hialina y cálcica. LOE parauterino ecomixto bilateral a predominio izquierdo Gi-RADS 5.

Ecosonograma abdominal (28/01/2022): lesión sólida a predominio de hipocogénico,

heterogénea, redondeada, contornos definidos, con escasa captación de flujo color. Mide 13,2 cm x 1,6 cm aproximadamente.

Citología endo/exocérvix (28/01/2022): cambios celulares benignos, vaginosis bacteriana sugestiva, cambios celulares asociados a inflamación moderado, % de células superficiales, % de células intermedias

TAC de abdomen y pelvis con doble contraste (11/02/2022): masa tumoral, sólida, homogénea, altamente vascularizada, de aspecto neoproliferativo proveniente de la raíz del mesenterio, que ocupa cuadrante superior izquierdo del abdomen con desplazamiento de bazo, páncreas, riñón izquierdo (Figura 1).

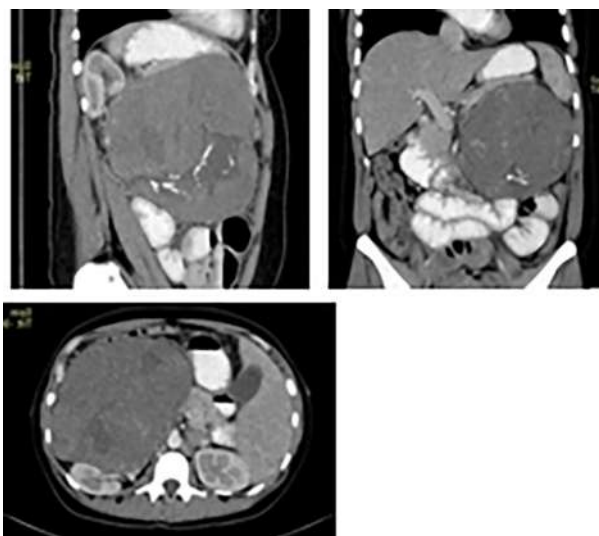


Figura 1. TAC.

Intervención quirúrgica (29/05/2022): TU de 20 cm x 20 cm x 20 cm aproximadamente de raíz de mesenterio que se extiende hacia retroperitoneo, que involucra hilio renal izquierdo y en estrecha relación con cara inferior de páncreas y vasos

mesentéricos superiores. Útero miomatoso de 12 cm x 8 cm x 5 cm aproximadamente con trompas uterinas y ovarios bilaterales sin lesiones aparentes. Se realiza resección de la lesión + nefrectomía izquierda (Figura 2).



Figura 2. Espécimen quirúrgico.

Biopsia MGB-43316 (31/05/2022): TU de raíz de mesenterio y riñón izquierdo, resección: TU mesenquimal de células fusiformes de 20 cm x 15,5 cm x 15,5 cm, densidad celular moderada, necrosis tumoral presente 20 %, índice mitótico 5 mitosis en 10 campos de 400 x, pleomorfismo nuclear marcado, microcalcificaciones presentes, infiltración perineural y angiolinfática no evidente, congestión y hemorragia reciente. Riñón con obsolescencia glomerular focal, fibrosis intersticial leve focal, atrofia tubular focal, congestión, no se observa tumor en los cortes examinados. Los hallazgos morfológicos son sugestivos de leiomyosarcoma se recomienda inmunohistoquímica para precisar histogénesis del tumor.

Inmunohistoquímica 20220728LAB0010 (16/08/2022): Actina de músculo liso (+), cáncer renal (-), Desmina (-), Miogenina (-). Los hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos son compatibles con leiomyosarcoma primario de raíz del mesenterio.

DISCUSIÓN

Existen además del leiomioma y el leiomyosarcoma, los tumores intermedios o *borderline*, que fueron inicialmente descritos por Martin y col. ⁽⁹⁾, en 1960, cuya nomenclatura inicial fue modificada, siendo conocidos desde

leiomiomas raros, leiomioblastoma, leiomiomas de células claras, tumoración plexiforme, entre otros; hasta que la Organización Mundial de la Salud (OMS) los denominó, leiomioma epitelioides y finalmente, de la mano de Kurman y Norris se acuñó la terminología diagnóstica de leiomioma atípico ⁽⁸⁾. Estos diferentes nombres para la misma entidad, reflejan el hecho de que su naturaleza biológica y su relación en el espectro de leiomioma benigno de tipo habitual a leiomyosarcoma maligno es todavía poco entendido ⁽⁸⁾.

Los leiomiomas atípicos, en general, se caracterizan por células tumorales atípicas pleomórficas de moderadas a severas con recuentos mitóticos bajos y sin necrosis de células tumorales coagulativas y suelen tener un comportamiento benigno ⁽¹⁰⁾ y representan menos del 1 % de las neoplasias uterinas ⁽⁹⁾, y en menor porcentaje se pueden encontrar en otras localizaciones como: vagina, bolsa escrotal, cavidad nasal, paredes gástricas y como el caso descrito, raíz del mesenterio, retroperitoneo, etc.

Los síntomas comunes de los tumores abdominales son dolor, con o sin irradiación, sobre todo cuando involucran retroperitoneo, sensación de pesadez y saciedad precoz, especialmente cuando la lesión se encuentra generando compresión extrínseca sobre órganos de hemiabdomen superior como estómago y duodeno; fatiga y pérdida de peso; asimismo,

conforme sea el tamaño del tumor, puede en algunos casos ser asintomático, hasta que crecen y la clínica se hace evidente⁽³⁾.

Las lesiones tumorales abdominales deben ser evaluadas imagenológicamente mediante el empleo de un estudio tomográfico de abdomen y pelvis con doble contraste. Se ha descrito una alta precisión en el diagnóstico diferencial de los leiomiomas atípicos y los sarcomas, mediante el uso de la resonancia magnética con pruebas clínicas estándar a nivel pélvico, tomando en consideración que la principal localización de los mismos es uterina⁽⁵⁾.

El diagnóstico debe ser anatomopatológico y debe describir con precisión, la presencia de atipias, el número de mitosis y la presencia de necrosis tumoral, pues son los principales criterios a considerar en la divergencia entre las dos entidades consideradas⁽⁸⁾. Otras características histológicas asociadas con los leiomiomas son bordes infiltrantes e hiperplasia⁽⁶⁾.

La expresión de proteínas reguladoras del ciclo celular por ensayo inmunohistoquímico tiene utilidad diagnóstica en la distinción del leiomioma y las variantes atípicas del leiomioma⁽¹⁰⁾, en ese sentido, se ha evaluado la expresión de p16 y p21 en tumores de músculo liso uterinos para determinar si estos poseen un valor potencial en el diagnóstico diferencial de casos dudosos⁽¹⁰⁾. Se han descrito diversos marcadores inmunohistoquímicos que están involucrados en el crecimiento tumoral, en la búsqueda de un diagnóstico certero entre los leiomiomas y leiomiomas atípicos⁽⁸⁾.

Inmunohistoquímicamente, los leiomiomas son casi invariablemente fuertemente positivos para actina de músculo liso, la desmina suele ser positiva (70 %-80 %) y presentan alta positividad a caldesmona y miosina de músculo liso. Asimismo, regularmente incluyen estrógeno (ER) y progesterona (PR), p16, p21, p53 y Ki-67^(3,4,8-11).

La modalidad de tratamiento más eficaz para los sarcomas abdominales y retroperitoneales

es la resección quirúrgica completa⁽¹⁾, según el principio de resección compartimental radical, es decir, con escisión completa de la masa junto con resección visceral en bloque de los órganos y tejidos adyacentes que recubren el tumor, sin abrir la cápsula tumoral. La resección radical R0 es la única opción curativa, que es especialmente desafiante en los sarcomas retroperitoneales o intraabdominales^(1,2).

La radioterapia se aplica con frecuencia y ha mostrado algún beneficio, mientras que el papel de la quimioterapia y los agentes molecularmente dirigidos aún no está definido. La recurrencia local es común para los sarcomas abdominales y retroperitoneales y sigue siendo la principal causa de muerte. Los principales factores asociados con la supervivencia global son el grado del tumor, el subtipo histológico, la escisión macroscópica completa y la multifocalidad^(1,2).

La profundidad del tumor es un fuerte factor pronóstico para la recurrencia de la enfermedad y la mortalidad, y los tumores profundos tienen un peor resultado. La recurrencia abdominal extrauterina de los leiomiomas atípicos es de menos de 2 %. La mediana de supervivencia global de los leiomiomas suele ser de 8,3 años, la tasa de recurrencia local a los 5 años es de 21 % y la tasa de metástasis a distancia en 5 años del 47 %. Y las localizaciones más frecuentes suelen ser pulmón e hígado^(12,13), e incluso en el caso de leiomiomas cuando se encuentran en localización uterina, en etapa temprana, se ha informado que la tasa de recurrencia es 53 %-71 %⁽¹⁴⁾.

REFERENCIAS

1. Mantas D, Garmpis N, Polychroni D, Garmpi A, Damaskos C, Liakea A, et al. Retroperitoneal sarcomas: From diagnosis to treatment. Case series and review of the literature. *G Chir.* 2020;41(1):18-33.
2. Kirchberg J, Weitz J. Intraabdominelle und retroperitoneale Sarkome [Intra-abdominal and

- retroperitoneal sarcomas]. *Chirurg*. 2016;87(3):255-266.
3. Dursun P, Salman MC, Taskiran C, Yüce K, Ayhan A. Retroperitoneal leiomyomatosis: A case report. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15(6):1222-1225. doi:10.1111/j.1525-1438.2005.00329.x
 4. McCarthy AJ, Chetty R. Benign Smooth muscle tumors (Leiomyomas) of deep somatic soft tissue. *Sarcoma*. 2018;2018:2071394.
 5. Méndez RJ. MRI to differentiate atypical leiomyoma from uterine sarcoma. *Radiology*. 2020;297:372-373.
 6. Amber I, Kennedy G, Martinez H, Pearson JM, Jimenez E. A Leiomyoma in a cachectic woman presenting as a giant abdominal mass. *Radiology Case*. 2009;3(10):23-29.
 7. Urdampilleta AE, Gabilondo M, Torrejón B, Ruiz E, Urkiola A, Murgiondo A, et al. Leiomyosarcoma retroperitoneal tras tumor de músculo liso de potencial maligno incierto. *Prog Obstet Ginecol*. 2009;52(9):524-528.
 8. Ubago J, Zhang Q, Kim J, Kong B, Wei J. Two subtypes of atypical leiomyoma: Clinical, histologic and molecular analysis. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(7):923-933.
 9. Rodríguez J, Sardiña L, Di Giampietro L, Morales D, De Pace C. Leiomioma uterino atípico a propósito de un caso. *Rev Venez Oncol*. 2013;25(1):49-52.
 10. Manxhuka-Kerliu S, Kerliu-Saliu I, Sahatciu-Meka V, Kerliu L, Shahini L. Atypical uterine leiomyoma: A case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2016;10:22.
 11. Long M, Hu XL, Zhao G, Liu Y, Hu T. Intraparenchymal breast leiomyoma and atypical leiomyoma. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):119.
 12. Ikoma N, Torres KE, Lin HY, Ravi V, Roland CL, Mann GN, et al. Recurrence patterns of retroperitoneal leiomyosarcoma and impact of salvage surgery. *J Surg Oncol*. 2017;116(3):313-319.
 13. Wellings EP, Tibbo ME, Rose PS, Folpe AL, Houdek MT. Treatment outcome of superficial leiomyosarcoma. *J Surg Oncol*. 2021;123(1):127-132. doi: 10.1002/jso.26262.
 14. Chae SH, Shim SH, Chang M, Choi AY, Kang GG, Lee SJ, et al. Effect of adjuvant therapy on the risk of recurrence in early-stage leiomyosarcoma: A meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2019;154(3):638-650. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.07.001.

CÁNCER DE MAMA Y MUTACIONES PIK3CA: UNA MIRADA A LA SITUACIÓN ACTUAL EN VENEZUELA

ANTONIO REYES M, AANA K RAMÍREZ C, VÍCTOR ACOSTA M, ADOLFO BREMO

INSTITUTO FALCONIANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS DE LA SALUD, UNIVERSIDAD NACIONAL EXPERIMENTAL FRANCISCO DE MIRANDA. HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR. ALFREDO VAN GRIEKEN", CORO, ESTADO FALCÓN, LABORATORIO DE PATOLOGÍA MARÍN, CLÍNICA LEOPOLDO AGUERREVERE, CENTRO CLÍNICO DE ESTEREOTAXIA CECLINES, CECLIM, INSTITUTO ANATOMOPATOLÓGICO DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA, CARACAS, VENEZUELA.

El cáncer de mama, siendo una de las causas principales de mortalidad por cáncer en mujeres a nivel global, presenta una heterogeneidad que desafía el diagnóstico y tratamiento. Dentro de los factores genéticos implicados en esta enfermedad, las mutaciones en el gen PIK3CA han ganado relevancia en la última década, observándose en aproximadamente un 36 % de los casos, especialmente en carcinomas receptores hormonales positivos y HER2 negativos (RH+/HER2-) ⁽¹⁾.

El gen PIK3CA es fundamental en la ruta de señalización de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), que regula procesos celulares como el crecimiento y la supervivencia celular. Estas mutaciones suelen estar presentes en exones específicos, siendo los más comunes el H1047R, E545K, E542K, N345K y H1047L, los cuales representan aproximadamente el 73 % de las mutaciones de PIK3CA identificadas. La identificación de mutaciones en PIK3CA es importante para el tratamiento del cáncer de mama en algunas condiciones específicas, ya que

influye en la respuesta a terapias dirigidas, como, por ejemplo, los inhibidores de PI3K, como el alpelisib que han mostrado eficacia en tumores con mutaciones PIK3CA, permitiendo reconocer hoy día al PIK3CA como un biomarcador farmacodinámico. Sin embargo, la variabilidad en la respuesta y los efectos secundarios asociados presentan desafíos significativos en la actualidad y es por ello que es crucial la selección adecuada de los pacientes elegibles a la terapia ⁽²⁻⁴⁾.

Un aspecto crucial en la investigación relacionada con el tema ha sido el análisis de la resistencia a la terapia inducida por la presencia de mutaciones de PIK3CA. Estudios preclínicos han sugerido que las mutaciones de PIK3CA están asociadas con la resistencia a terapias dirigidas a tratamientos endocrinos en modelos de líneas celulares y xenoinjertos de cáncer de mama. Además, se han creado varios modelos de ratones transgénicos para estudiar en profundidad el papel de las mutaciones de PIK3CA en la oncogénesis mamaria y su contribución a la resistencia a terapias comunes lo que ha permitido entender un poco más el rol del mismo en la enfermedad ^(4,5).

Recibido: 23/03/2024 Revisado: 18/04/2024

Aceptado para publicación: 15/06/2024

Correspondencia: Dr. Antonio Reyes M.

E-mail: antoniorafa02@gmail.com.

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

En lo que respecta al cáncer de mama, específicamente al cáncer de mama metastásico (CMm), que generalmente se corresponde con una enfermedad incurable y tiene tasas de supervivencia a 5 años de alrededor del 27 %⁽⁶⁻⁸⁾, cerca del 60 % de los CMm son RH+/HER2. En la literatura es variable el pronóstico de las pacientes con CMm que tienen mutación PIK3CA asociada, a pesar de la heterogeneidad en los resultados, en general se les ha asociado con una menor supervivencia libre de enfermedad en comparación con pacientes que no tienen el PIK3CA mutado en el escenario metastásico, estas pacientes tienen la ventaja de poder beneficiarse de terapias *target*^(9,10).

Esto ha planteado la necesidad de investigar en la paciente con cáncer de mama avanzado o metastásico, como parte del flujograma de trabajo al momento del diagnóstico de la metástasis, el estatus del PIK3CA: en el material de biopsia del tumor inicialmente diagnosticado (si estaba mutado o no para el momento del diagnóstico), así como en el tejido de la metástasis o por ADN tumoral circulante (ctDNA por biopsia líquida) en el momento del diagnóstico de enfermedad metastásica cuando el cáncer de mama inicial fue RH+/HER2- y luego reevaluando el estatus de PIK3CA en las nuevas recidivas con la finalidad de determinar la elegibilidad de la paciente a la terapia *target*, principalmente al evaluar opciones terapéuticas cuando la paciente progresa con la primera línea de tratamiento en la enfermedad metastásica⁽¹¹⁻¹³⁾.

Por otro lado, la situación actual de la investigación sobre las mutaciones del gen PIK3CA en el cáncer de mama en América Latina, no está claramente documentada como en otras regiones. Por ello, es importante destacar que el estudio de las mutaciones de PIK3CA en el cáncer de mama es un tema de interés global, y América Latina, como parte de la comunidad científica internacional, debe estar involucrada en esta investigación, ya que la prevalencia y el impacto de las mutaciones de PIK3CA en el

cáncer de mama pueden variar entre diferentes poblaciones, incluyendo aquellas de ancestro latinoamericano. Por ejemplo, un estudio realizado por Martínez S y col., en 2020 exploró la frecuencia y el espectro de las mutaciones somáticas de PIK3CA en el cáncer de mama, aunque no se centró específicamente en América Latina⁽²⁾. El estudio analizó datos de 6 338 pacientes y encontró que el 35,7 % tenía tumores con mutaciones de PIK3CA. Cinco mutaciones específicas de PIK3CA representaron el 73 % de todas las mutaciones observadas.

En este sentido, es importante tomar en cuenta que la investigación sobre las mutaciones de PIK3CA en el cáncer de mama en países de bajos y medianos ingresos como Venezuela, enfrentan desafíos significativos. En estos países, la atención al cáncer de mama se ve obstaculizada por la falta de recursos para el diagnóstico histopatológico y molecular oportuno y preciso, lo cual es crítico para proporcionar una atención de alta calidad. Aunque la literatura disponible no proporciona detalles específicos sobre la investigación de PIK3CA en Venezuela, es crucial contar con datos completos y detallados de registros de cáncer para evaluar la carga de la enfermedad y guiar la priorización de enfermedades y la asignación de recursos para el tratamiento del cáncer de mama según la necesidad individual de cada paciente⁽¹⁴⁾.

La oncología de precisión en ambientes de recursos limitados, como los que se experimentan en Venezuela, representan un desafío significativo pero esencial para mejorar los resultados en el tratamiento del cáncer. Esta aproximación, que se basa en la adaptación de tratamientos según las características genéticas específicas de cada tumor, puede optimizar la efectividad del tratamiento y reducir los efectos secundarios. Sin embargo, la implementación de la oncología de precisión en entornos con recursos limitados requiere inversiones en infraestructura tecnológica y capacitación profesional, así

como políticas de salud que promuevan el acceso a pruebas genómicas y terapias dirigidas, guiadas por un robusto sistema académico en universidades y centros de salud ⁽¹⁴⁾.

La falta de acceso a pruebas genéticas avanzadas y a medicamentos oncológicos específicos puede limitar las opciones de tratamiento para los pacientes. Por ello, es fundamental desarrollar estrategias para ampliar el acceso a estos recursos, incluyendo la colaboración con organizaciones internacionales, la formación de consorcios regionales y la promoción de la investigación local.

En vista de esta situación, emerge la necesidad de examinar y compilar datos locales sobre las mutaciones de PIK3CA en el cáncer de mama. Esto es crucial por diversas razones: identificar estas áreas no exploradas es el primer paso hacia el fomento de investigaciones que puedan proporcionar información clave para la toma de decisiones, la asignación adecuada de recursos y la formulación de políticas de salud más efectivas. Además, comprender las especificidades de las mutaciones de PIK3CA en el entorno venezolano es fundamental para el desarrollo de tratamientos personalizados que podrían mejorar significativamente los resultados de nuestras pacientes.

La falta de estudios en esta área sigue sumando desventajas significativas para las pacientes con cáncer de mama en Venezuela. Sin una comprensión adecuada de cómo las mutaciones genéticas específicas, como las de PIK3CA, influyen en la progresión del cáncer y la respuesta al tratamiento, las opciones de tratamiento para los pacientes siguen siendo escasas. Esto subraya la importancia de fomentar la investigación local en oncología molecular, lo que podría llevar a una mejor comprensión de la enfermedad y, en última instancia, a tratamientos más efectivos y personalizados.

CONFLICTO DE INTERÉS

En el desarrollo de este estudio, los autores declaran no tener conflictos de interés. Esto implica que no existen relaciones financieras o personales, afiliaciones profesionales, o compromisos que puedan influir o sesgar el trabajo presentado. La integridad y objetividad de la investigación, así como sus conclusiones, se mantienen libres de cualquier influencia externa que pudiera comprometer la calidad y veracidad del estudio.

REFERENCIAS

1. Anderson EJ, Mollon LE, Dean JL, Warholak T, Aizer A, Platt E, et al. A systematic review of the prevalence and diagnostic workup of PIK3CA mutations in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Int J Breast Cancer*. 2020;2020:3759179.
2. Martínez-Sáez O, Chic N, Pascual T, Adamo B, Vidal M, González-Farré B, et al. Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2020;22(1):45. doi: 10.1186/s13058-020-01284-9.
3. Goncalves MD, Hopkins BD, Cantley LC. Phosphatidylinositol 3-kinase, growth disorders, and cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(21):2052-2062.
4. Mayer IA, Abramson VG, Formisano L, Balko J, Estrada M, Sanders M, et al. A Phase Ib study of Alpelisib (BYL719), a PI3Kalpha-Specific Inhibitor, with Letrozole in ER+/HER2- metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2017;23(1):26-34.
5. Moynahan ME, Chen D, He W, Sung P, Samoila A, You D, et al. Correlation between PIK3CA mutations in cell-free DNA and everolimus efficacy in HR (+), HER2(-) advanced breast cancer: Results from BOLERO-2. *Br J Cancer*. 2017;116(6):726-730.
6. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer. Disponible en: URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
7. Cardoso F, Costa A, Norton L, Cameron D, Cufer T, Fallowfield L, et al. 1st International consensus

- guidelines for advanced breast cancer (ABC 1). *Breast*. 2012;21(3):242-252.
8. Fillbrunn M, Signorovitch J, André F, Wang I, Lorenzo I, Ridolfi A, et al. PIK3CA mutation status, progression and survival in advanced HR + /HER2-breast cancer: A meta-analysis of published clinical trials et al. *BMC Cancer*. 2022;22:1002. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10078-5>.
 9. Reinhardt K, Stückerath K, Hartung C, Kaufhold S, Uleer C, Volker Hanf V, et al. PIK3CA-mutations in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;196:483-493 <https://doi.org/10.1007/s10549-022-06637-w>.
 10. Mollon LE, Anderson EJ, Dean JL, Warholak T, Aizer A, Platt EA, et al. A systematic literature review of the prognostic and predictive value of PIK3CA mutations in HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2020;20(3):e232-e243.
 11. Burstein H, Somerfield M, Barton D, Dorris A, Fallowfield LJ, Dharamvir Jain D, et al. Endocrine treatment and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2021;39(35):3959-3977.
 12. Martei YM, Pace L, Brock J, Shulman L. Breast Cancer in Low- and Middle-Income Countries: Why we need pathology capability to solve this challenge. *Clin Lab Med*. 2018;38(1):161-173.
 13. Adesina A, Chumba D, Nelson AM, Orem J, Roberts D, Wabinga H, et al. Improvement of pathology in sub-Saharan Africa. *Lancet Oncol*. 2013;14(4):e152-e157. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70598-3.
 14. Anderson BO, Shyyan R, Eniu A, Smith RA Yip C, Senel Bese N, et al. Breast cancer in limited-resource countries: An overview of the Breast Health Global Initiative 2005 guidelines. *Breast J*. 2006;12 (Suppl 1):S3-15.

INMUNOTERAPIA Y SUS CAMBIOS EN LAS IMÁGENES MULTIMODALES ¹⁸F FDG-PET/CT

LUIS COLMENTER, MARÍA TORRES, SERGIO ZÚÑIGA, ANTONIO CARMONA, LUIS BERNAL, JAVIER VILAR, JAVIER PALOMINO, FERNANDO TERÁN, HERNÁN LUPERA, ALEJANDRO MARTÍ, ADRIANA NOVOA

CLÍNICA SANTA SOFÍA, CARACAS, VENEZUELA, HOSPITAL UNIVERSITARIO. UNIVERSIDAD NACIONAL COLOMBIA, GAMMANUCLEAR LTD CALI, COLOMBIA, PET/CT LIMA, PERÚ, CENTRO DE MEDICINA NUCLEAR MONTEVIDEO, URUGUAY, HOSPITAL METROPOLITANO DE QUITO, CIRUGÍA ONCOLÓGICA Y HEMATOLOGÍA, ECUADOR. INSTITUTO DE DIAGNÓSTICO MÉDICO, BOGOTÁ, COLOMBIA, WOMAN CARE QUITO, ECUADOR.

RESUMEN

OBJETIVO: La interpretación adecuada de estudios morfo/metabólicos ¹⁸F FDG-PET/CT requiere conocimiento preciso sobre la distribución normal y anormal de la absorción del radiofármaco. A esto se suma que debemos estar atentos en la interpretación de las variantes fisiológicas y fisiopatológicas producto de procedimientos en el manejo de pacientes oncológicos que pueden modificar patrones imagenológicos preestablecidos. Comprender las posibles causas de mala interpretación aumenta la confianza en la interpretación de la imagen, reduce el número de estudios de seguimiento innecesarios, optimiza tratamiento y lo que es más importante, reduce la exposición a radiación del paciente. En estos últimos años la inmunoterapia específicamente los fármacos inhibidores de puntos de control inmunitario nos han dado un importante avance en el tratamiento oncológico, sin embargo, su uso no está exento de reacciones no deseadas denominadas efectos secundarios autoinmunes. **MÉTODO:** Estos efectos secundarios también nos han llevado a que las imágenes ¹⁸F FDG-PET/CT están presentando nuevos patrones imagenológicos de respuesta al tratamiento. Consideramos que el paciente posterior a inmunoterapia representa un cambio radical en la interpretación de un estudio ¹⁸F FDG-PET/CT. Revisamos los conceptos actuales sobre la inmunoterapia y sus patrones de efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario con especial énfasis en las imágenes multimodal ¹⁸F-FDG-PET/CT. **CONCLUSIÓN:** El impacto de este artículo es ayudar a minimizar las malas interpretaciones, protocolizar descripciones de los estudios y disminuir diagnósticos

erróneos que pueden afectar al manejo adecuado de los pacientes con consecuencias indeseables.

PALABRAS CLAVE: Inmunoterapia, efectos secundarios autoinmunes, imagen multimodal ¹⁸F FDG-PET/CT.

SUMMARY

OBJECTIVE: The proper interpretation of ¹⁸F FDG-PET/CT morphological and the metabolic studies requires accurate knowledge of the normal and the abnormal distribution of the radiopharmaceutical absorption. Added to this is the fact that we must be vigilant in interpreting the physiological and the pathophysiological variants resulting from procedures in the management of the cancer patients that can modify the pre-established imaging patterns. Understanding the possible causes of the misinterpretation increases confidence in the image interpretation, reduces the number of unnecessary follow-up studies, optimizes treatment, and the most importantly, reduces the radiation exposure to the patient. In recent years, the immunotherapy, specifically immune checkpoint inhibitor drugs, have given us an important advance in the cancer treatment; however, their use is not exempt from unwanted reactions called autoimmune side effects, also known as unwanted reactions called the autoimmune side effects **METHOD:** These side effects have also led us to the fact that ¹⁸F FDG-PET/CT images are presenting new imaging patterns of response to the treatment. We believe that posterior immunotherapy patients represent a radical change in the interpretation of an ¹⁸F FDG-PET/CT study. In this article we review the current concepts on the immunotherapy and its unwanted

Recibido: 28/08/2023 Revisado: 12/01/2024

Aceptado para publicación: 19/03/2024

Correspondencia: Dr. Luis Colmener. Gammanuclear LTD y Gammagrafía del Valle. Cali, Colombia. Grupo Conceptualizando. E-mail: luiscolmener@hotmail.com

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

reactions called autoimmune side effects patterns with special emphasis on the multimodal ^{18}F -FDG-PET/CT imaging. **CONCLUSION:** The impact of this article is to help minimize misinterpretations, standardize study descriptions, and reduce misdiagnoses that can affect proper the patient management with undesirable consequences.

KEY WORDS: Immunotherapy, autoimmune side effects, multimodal ^{18}F -FDG-PET/CT imaging.

INTRODUCCIÓN

El manejo terapéutico de los pacientes oncológicos consiste en cirugía, quimioterapia citotóxica y citostática y radioterapia. En otras palabras, al tumor primario lo cortamos, lo envenenamos y luego lo quemamos. Desde hace varios años nuevas técnicas de tratamiento como la inmunoterapia representan una alternativa y un enfoque diferente que ha proporcionado una forma de manejo de la enfermedad y ha permitido empezar a utilizar términos como cronificación o curación de la neoplasia, incluso en pacientes metastásicos. Sin embargo, estos tratamientos también se asocian con un espectro único de efectos secundarios denominados efectos adversos relacionados con el sistema inmunitario (irAE).

Este escenario nos lleva a definir que el acceso, disponibilidad e interpretación de las imágenes médicas en el paciente oncológico, se vuelve indispensable para la valoración de estos métodos, garantizando decisiones del manejo más precisas y resultados óptimos.

Es bien sabido que los sistemas de imágenes multimodalidad como la tomografía por emisión de positrones (PET)/tomografía computarizada (TC) puede reflejar la información biológica del cuerpo vivo de forma no invasiva y dinámica. Además de ser la más precisa en la valoración de muchos de los tipos de cáncer, sin importar en qué fase de la enfermedad esté el paciente (Cuadro 1).

Uno de los desafíos en el momento de la interpretación de las imágenes PET/CT utilizando su marcador 18 fluordeoxiglucosa (^{18}F FDG) para la valoración del metabolismo de la glucosa, es la diferenciación correcta de la absorción anormal que es potencialmente patológica, de la absorción fisiológica o cambios metabólicos productos de otros factores. Un ejemplo de esto, son los de pacientes que toman metformina, ya que ha demostrado que este fármaco produce un retraso de la absorción intestinal de la glucosa, creando una mayor concentración del ^{18}F FDG en la región intestinal disminuyendo la sensibilidad y especificidad de los estudios PET ⁽¹⁾.

Cuadro 1. Valor del PET/CT en Oncología.

- Diagnóstico, estadificación inicial y pronóstico.
- Evaluación pre y en terapia. Neoadyuvante, adyuvante, posquirúrgica.
- Evaluación postratamiento. Quimioterapia, Terapias biológicas (inmunoterapia). Evaluar la eficacia, respuesta y efectos secundarios relacionados con el sistema inmunológico.
- Control postratamiento.

Fuente: ^(2,3).

Por lo tanto, debemos estar conscientes de que cualquier cambio o modificación de conductas en relación con el manejo terapéutico o no de un paciente oncológico, pueden alterar los patrones de interpretación de la imagen.

En esta revisión, nos centramos en mostrar una visión general sobre la inmunoterapia y sus patrones imagenológicos con especial énfasis en los cambios productos de los irAE y las imágenes ¹⁸F-FDG-PET/CT.

INMUNOTERAPIA QUE TENEMOS

Epidemiología, historia y mecanismo

La inmunoterapia no es quimioterapia. La Sociedad Americana de Oncología Clínica la define como un tipo de tratamiento contra el cáncer que estimula las defensas naturales del cuerpo para combatirlo. Utiliza sustancias producidas por el organismo o en un laboratorio para mejorar el funcionamiento de su sistema inmunológico y destruir las células cancerosas ⁽⁴⁾ Cuadro 2.

Cuadro 2. Tipos de inmunoterapia contra el cáncer.

Hay varios tipos principales de inmunoterapia para tratar el cáncer, y muchos otros están en estudio.

- Inhibidores de puntos de control inmunitarios: (ICI)
- Terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T)
- Citocinas
- Inmunomoduladores
- Vacunas contra el cáncer
- Anticuerpos monoclonales (mABs o Moabs):
- Virus oncolíticos

Fuente: ⁽⁵⁾.

Sus inicios nos llevan a los años 1890, cuando el Dr. William Coley, un cirujano estadounidense del Hospital de Cáncer de Nueva York, ahora llamado *Memorial Sloan Kettering*, inyectó organismos estreptocócicos en un paciente con cáncer para causar erisipelas y estimular el sistema inmunitario. Así consiguió la regresión espontánea de múltiples tumores en más del 50 %. Coley hoy en día es considerado el “padre de la inmunoterapia” ^(6,7).

En estos últimos años debido a los avances que hemos tenido sobre inmunología, genética y cáncer, la inmunoterapia ha tomado un papel fundamental en el manejo de estos pacientes. En EE.UU los pacientes candidatos a ser tratados

con estas drogas aumentaron desde 1,5 % 2011 hasta el 43,6 % en el 2018 ⁽⁸⁾.

Esto se explica ya que la *Food and Drug Administration (FDA)* comenzó a aprobar estos tratamientos a partir de 2011. El primero fue ipilimumab (anti-CTLA-4), indicado para los melanomas metastásicos

Recientemente, la inmunoterapia basada en anticuerpos que inhiben a los puntos de control inmunitarios (ICI) también llamados *check-point* representa un importante paso adelante en la práctica clínica de los oncólogos médicos. Sin embargo, no es solo la eficacia de los ICI lo que los distingue de la quimioterapia ⁽⁹⁾.

INDICACIÓN

El manejo de los pacientes oncológicos basado en inmunoterapia, han comprobado ser efectivas contra el melanoma, cáncer de pulmón de células pequeñas y no pequeñas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama triple negativo, hepatocarcinoma, cáncer renal de células claras, cáncer de vejiga, tumores digestivos, entre otros ⁽¹⁰⁾.

MECANISMOS DE ACCIÓN

La inmunoterapia se refiere a una variedad de terapias que incluye cualquier tratamiento que modula la respuesta inmune. Se ha descrito que las respuestas a la inmunoterapia son más retrasadas con una disminución más lenta de la carga tumoral total, pero con una respuesta duradera ^(11,12). Aunque los ICI solo funcionan en un subgrupo o una minoría de pacientes, pueden inducir respuestas duraderas en el 10 %-20 % de los pacientes tratados, incluso después de la interrupción del tratamiento, proporcionando un beneficio para la supervivencia ^(13,14).

Hay que tener en cuenta que la ICI interviene en el equilibrio del sistema inmunitario lo cual puede conducir a una pérdida de auto tolerancia y a una activación inmune excesiva de los tejidos normales, lo que resulta en irAE ⁽¹⁵⁾.

EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON LA INMUNIDAD. (IRAE)

Aunque generalmente son toxicidades leves manejables, se estima que la incidencia de estos eventos adversos inmunomediados oscila entre el 30 % y el 40 % ⁽¹⁶⁾.

Otros autores han relacionado estos eventos con el tipo de agente utilizado para la terapia, en el caso de los agentes anti-CTLA4 las tasas reportadas son de hasta un 80 % en comparación con anti-PD1 (27 %) y anti-PDL1 (17 %), alcanzando hasta el 55 % con inmunoterapia combinada ^(17,18). Lo que lleva a nuevos perfiles

de toxicidad que requieren un manejo diferente a los efectos tóxicos de las quimioterapias ^(19,20).

NO SE ENTIENDE CLARAMENTE LA FISIOPATOLOGÍA PRECISA QUE SUBYACE A LOS IRAE ⁽²¹⁾.

Se presume que el mecanismo de los irAE son efectos autoinmunes resultantes de una estimulación mal dirigida del sistema inmunitario durante la inmunoterapia ⁽²²⁾.

Generalmente los irAE son condiciones autoinmunes o pseudo-autoinmunes que pueden afectar a cualquier órgano del cuerpo tras la administración de ICI.

Comúnmente la piel, el colon (tracto gastrointestinal), el hígado, los pulmones, glándulas endocrinas y las articulaciones. Otros sitios se ven afectados con menos frecuencia, como el sistema nervioso central, el sistema cardiovascular, el sistema hematológico, los riñones y el sistema ocular. Algunos de estos efectos tóxicos en órganos se diagnostican clínicamente y no requieren más análisis por imágenes ^(23,24).

INICIO Y DURACIÓN DE LOS IRAE

Numerosos estudios relacionan estos efectos adversos con una mejor respuesta al tratamiento con inhibidores de ICI. Estos podrían ser un reflejo de la respuesta antitumoral y también suponer un beneficio en la supervivencia de los pacientes que las experimentan ⁽²⁵⁾. Lo que sugiere que un inicio temprano de eventos adversos inmunorrelacionados podría ser predictivo de una mejor respuesta al tratamiento con los inhibidores de *check-points* ⁽²⁶⁾.

Los irAE comúnmente se manifiestan dentro de los primeros 3 meses de administración de la mayoría de los medicamentos, pero a veces mucho después de que se suspende la inmunoterapia.

Se ha determinado una tendencia a que un patrón temporal de efectos tóxicos se manifieste después del inicio de la terapia ⁽²¹⁾ (Cuadro 3).

Cuadro 3. Tiempos en el patrón temporal de los irAE (ICI).

Efectos	Aparición
Dermatológicos	2-3 semanas
Gastrointestinales	6 a 7 semanas
Hepáticos	6 a 7 semanas
Pulmonares	9 semanas
Endocrinos	9 semanas

Fuente: ⁽²¹⁾.

Con los medicamentos anti-CTLA-4, tales manifestaciones tienden a ocurrir un poco antes que con otros IC. A pesar de tal patrón, varios autores afirman que los irAE pueden ocurrir en cualquier momento durante la terapia ICI ^(27,28).

En los casos de respuesta tumoral, los pacientes que están expuestos al tratamiento con ICI durante un período más prolongado, podrían aumentar la tasa de efectos tóxicos irAE con el tiempo ^(28,29).

MEDICAMENTOS DISPONIBLES

Actualmente existen tres fármacos aprobados por la FDA

Algunas de ellas son ipilimumab, que bloquea CTLA-4; pembrolizumab que bloquea PD-1. O, Atezolizumab, bloquea PD-L1. Sin embargo, al ser un campo relativamente nuevo, otros fármacos se van produciendo, van pasando las diferentes fases clínicas y llegan a ser aprobados, los cuales se resumen en el Cuadro 4.

Además, ya se están aprobando la combinación de estos anticuerpos inmunomoduladores que están dando buenos resultados clínicos (Cuadro 5).

Los efectos adversos de estos componentes por separado ya se están describiendo. Se ha observado que el ipilimumab, sus efectos parecen estar relacionados con dosis-dependientes, pudiendo aparecer de forma súbita o a largo plazo. Uno de los efectos descritos es la elevación de enzimas hepáticas. En referencia a los efectos adversos del nivolumab parece ser que son menos frecuentes que los observados con el anti-CTLA4. Estos efectos adversos no deseados son importantes a tener en cuenta una vez se empieza el tratamiento. Finalmente, es necesario conocer y anticiparse al conjunto de efectos secundarios asociados al uso de inhibidores de *checkpoints*, de forma que se afronte desde una perspectiva multidisciplinar para lograr un trato ideal y lo más personalizado para cada paciente ⁽³¹⁾.

IMÁGENES DE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL SISTEMA INMUNOLÓGICO

irAE: el papel de la imagen ¹⁸F-FDG PET/TC

Las manifestaciones radiológicas de los irAE se pueden encontrar en hasta el 17 % de los pacientes que reciben inmunoterapia, y esto puede preceder a las manifestaciones clínicas ^(32,33).

La ¹⁸F-FDG PET está evolucionando con varios puntos fuertes en la evaluación de la respuesta a la inmunoterapia tumoral. Se ha descubierto que mejoran el rendimiento discriminatorio y pronóstico ⁽³⁴⁾.

Esto no lleva a que la ¹⁸F-FDG PET además de sus indicaciones clínicas basadas en la caracterización del microambiente inmune tumoral, ¹⁸F-FDG PET puede determinar otras características o parámetros que permiten obtener mayor información fundamental en el manejo del paciente oncológico ⁽³⁵⁾ Cuadro 6.

Cuadro 4. Fármacos inmunoterapéuticos aprobados por FD.

Fármaco	Inmunoterapia
Pembrolizumab (Keytruda®)	Inhibidor PD-1
Nivolumab (Opdivo®)	Inhibidor PD-1
Ipilimumab (Yervoy®)	Inhibidor CTLA-4
Atezolizumab (Tecentriq®)	Inhibidor PD-L1
Durvalumab (Imfinzi®)	Inhibidor PD-L1
Atezolizumab (Tecentriq®)	Inhibidor PD-L1
IFN alfa	Citoquinas
IL-2	Citoquinas
Talimogene laherparepvec (Imlygic®)	Virus
Bacille Calmette-Guerin (BCG)	Vacuna (citoquina)
Imiquimod	Tópico (citoquina)
Blinatumomab (Blinicyto®)	Inhibidor CD19 y CD3
Rituximab (Rituxan®)	Inhibidor CD20
Obinutuzumab (Gazyva®)	Inhibidor CD20
Ofatumumab (Arzerra®)	Inhibidor CD20
Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®)	Inhibidor CD20
Lumoxiti (moxetumomab pasudotox®)	Inhibidor CD22
Inotuzumab ozogamicina (Besponsa®)	Inhibidor CD22
Brentuximab vedotin (Adcetris®)	Inhibidor CD30
Alemtuzumab (Campath®)	Inhibidor CD52
Polatuzumab vedotin-piiq (Polivy®)	Inhibidor CD79b
Talidomida (Thalomid®)	Inmunomodulador
Lenalidomida (Revlimid®)	Inmunomodulador
Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®)	Terapia adaptativa
Tisagenlecleucel (Kymriah®)	Terapia adaptativa
Sipuleucel-T (Provenge®)	Terapia adaptativa

Fuente: ⁽¹⁰⁾.**Cuadro 5.** Agentes combinados aprobación por la FDG

1.	2011: primera aprobación de un anticuerpo anti CTLA-4 (ipilimumab, para el tratamiento del melanoma).
2.	2014: primera aprobación de anticuerpos anti PD-1 (nivolumab y pembrolizumab, para el tratamiento del melanoma).
3.	2016: primera aprobación de una combinación de anticuerpos anti PD-1 y CTLA-4 (nivolumab e ipilimumab, para el tratamiento del melanoma).
4.	2017: primera aprobación de un tratamiento basado en células CAR-T (tisagenleucel, para la leucemia aguda linfoblástica).

Fuente: ⁽³⁰⁾.

Cuadro 6. Indicaciones 18F-FDG PET no relacionados directamente con el tumor.

Valora eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (irAE).
 Determina la eficacia terapéutica.
 Define una predicción del pronóstico. (antes, en y postterapia)

Fuente: ⁽³⁵⁾.

Recientemente, el informe del simposio sobre inmunoterapia de la Asociación Europea de Medicina Nuclear indicó que se deben informar los hallazgos incidentales relacionados con irAE. Aunque los irAE pueden no estar necesariamente

asociados con síntomas clínicos, los médicos deben ser conscientes de su presencia y garantizar un seguimiento clínico que, sin embargo, podría conducir a una intervención clínica ⁽³⁵⁾.

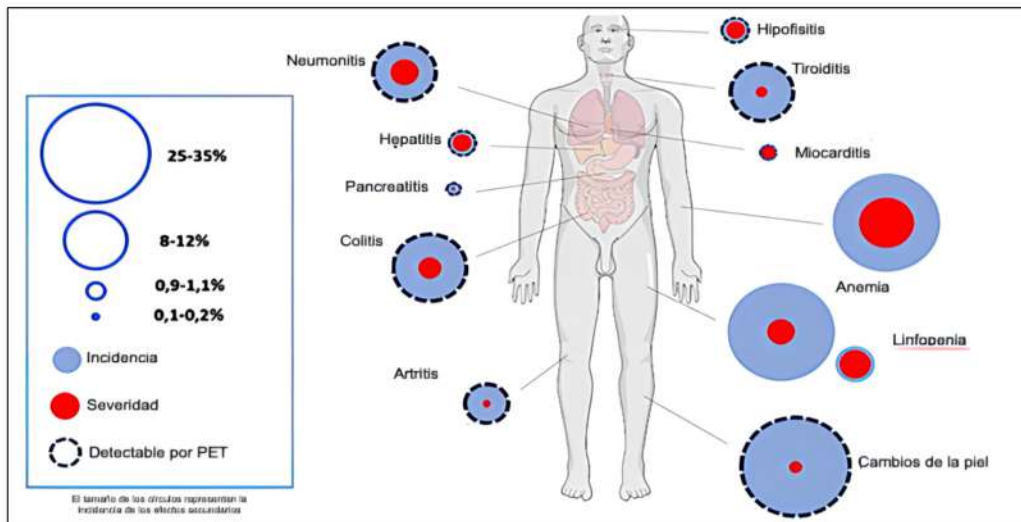


Figura 1. Fuente: ⁽²¹⁾.

En la terapia celular CAR-T, sin embargo, hay otro conjunto de efectos adversos bastante inmediatos, como el síndrome de liberación de citoquinas, las toxicidades neurológicas relacionadas con las células CAR-T y la aplasia de células B, que no son directamente detectables usando ¹⁸F-FDG-PET ^(36,37). Además, los eventos adversos relacionados con las células CAR-T ocurren incluso antes que los irAE, incluso horas y días después de la primera solicitud imagenológica.

CABEZA Y CUELLO

Los irAE más frecuentes son la tiroiditis e hipofisitis. Estos efectos tóxicos endocrinos son quizás los irAE más difíciles, poco diagnosticados o mal diagnosticados asociados con la terapia ICI ⁽³⁷⁾. Esto podría explicarse en parte porque son en su mayoría subclínicos u oligosintomáticos y también porque no están claramente clasificados en los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos, como referencia estándar para los médicos. Sin embargo, es fácil representar

estos irAE con la PET porque el proceso de inflamación de la glándula afectada aumenta la captación del FDG ⁽²⁴⁾ (Cuadro 7).

Cuadro 7. Tiroiditis.

Frecuencia	5 % al 23 %
Dx	Son los irAE más difíciles y poco diagnosticados o mal diagnosticados asociados con la terapia ICI ⁽³⁸⁾ . Las pruebas de laboratorio permiten confirmar el diagnóstico.
Síntomas	Son asintomáticos. Sin embargo, la manifestación clínica más común es la tiroiditis inflamatoria aguda e indolora, que puede causar síntomas de hipertiroidismo (por ejemplo, temblor, agitación y palpitaciones).
Imagen PET/CT	Puede representar la inflamación de la tiroides incluso antes de que se observen cambios de laboratorio y permiten predecir el desarrollo de la disfunción tiroidea ⁽⁴⁰⁾ . Principalmente con un tamaño normal en la TC ⁽³⁹⁾ . La glándula tiroides mostrará una absorción difusa de FDG (normalmente, la tiroides no muestra ninguna absorción de FDG) ⁽³⁹⁾ . Tiende a desaparecer en el seguimiento de la PET.

Fuente: ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

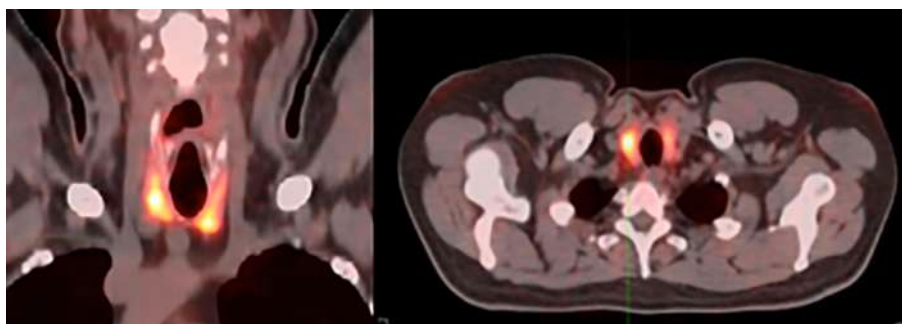


Figura 2. Cabeza y cuello.

Cuadro 8. Hipofisitis.

Frecuencia	Poco comunes, 0,5 % al 7 % más a menudo durante la terapia anti-CTLA-4 o de doble bloqueo ⁽³⁸⁾ .
Diagnóstico	La mayoría de los casos son oligosintomáticos. Pruebas hormonales pueden confirmar el diagnóstico.
Síntomas	Fatiga, dolor de cabeza y cambios en el campo visual, ⁽⁴¹⁾ . insuficiencia suprarrenal secundaria.
Imagen PET	Absorción difusa de FDG en la hipófisis.
Imagen CT	La glándula a veces puede agrandarse.

Fuente: ^(38,41).

TÓRAX

Aunque es relativamente raro, la irAE más común en la región torácica es la inflamación pulmonar (neumonitis). A diferencia de otros irAE, es más frecuente con los medicamentos anti-PD-1 y con la terapia combinada ⁽⁴²⁾. La neumonitis es muy variable en su inicio y gravedad: radioterapia pulmonar previa y la

fibrosis son factores de riesgo para la neumonitis anti-PD-1 ⁽²⁷⁾.

Los informes iniciales de neumonitis relacionadas con los inhibidores del punto de control inmunológico han descrito un espectro de manifestaciones radiológicas con diferentes patrones morfológicos de neumonías intersticiales ^(43,44).

Cuadro 9. Neumonitis.

Frecuencia	1 % al 10 %.
Diagnóstico	1/3 de los pacientes son asintomáticos.
Síntomas	Síntomas disnea tos seca; fiebre, el dolor en el pecho y la hemoptisis son poco comunes ⁽²⁷⁾ .
Imagen PET	Diferentes intensidades de absorción de FDG, tanto en el parénquima pulmonar como en ganglios.
Imagen CT	Cuatro patrones más comunes de neumonitis inducida por inmunoterapia. A, la neumonía criptogénica (COP) implica regiones multifocales de consolidación y opacidades de vidrio esmerilado (GGO) con una distribución periférica y basilar. B, La neumonía intersticial no específica (NSIP) implica GGO y opacidades reticulares con una distribución subpleural. C, la neumonitis por hipersensibilidad implica GGO multifocales con una distribución centrilobular y atenuación de mosaico. D, La neumonía intersticial aguda/síndrome de dificultad respiratoria aguda (AIP/ARDS) implica GGO difusas y bronquiectasias de tracción.

Fuente: ^(27,45).

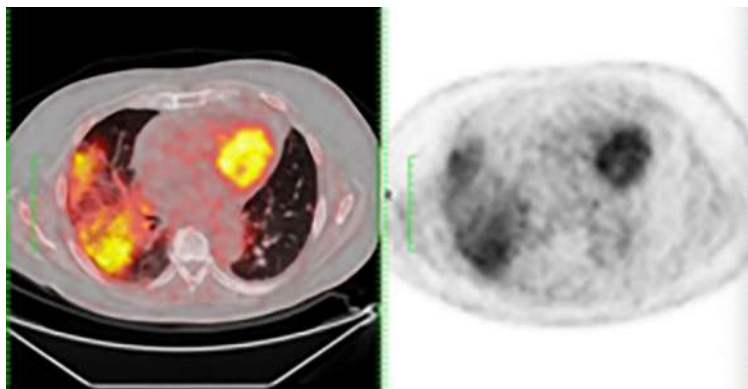


Figura 3. Tórax.

En el tórax también se pueden observar linfadenopatía y granulomatosis similares a los sarcoides también se reconocen como un irAE,

más comúnmente observado en los ganglios linfáticos mediastínicos e hiliares. El tiempo medio desde el inicio de la terapia fue de 3,2 meses

(rango, de 0,2 a 9,1 meses) en pacientes con melanoma tratados con ipilimumab. También se pueden observar cambios parenquimatosos pulmonares con engrosamiento nodular de los haces peribroncovasculares y el tabique interlobular. El muestreo histológico de estos casos reveló una inflamación granulomatosa en una distribución interlobular, peribronquiolar

y subpleural que se asemeja a la sarcoidosis. Un informe reciente demostró que esta entidad también puede ocurrir como un hallazgo aislado en el pulmón, con un foco de consolidación pulmonar en ausencia de linfadenopatía o síntomas. Estos hallazgos se resuelven después de que se retengan los inhibidores del punto de control inmunitario ^(46,47).

Cuadro 10. Linfadenopatía y granulomatosis.

Frecuencia	5 %
Diagnóstico	Asintomáticos.
Síntomas	
Imagen PET	Captación variable de ganglios.
Imagen CT	Linfadenopatía mediastínica reactiva y posiblemente derrames pleurales.

Fuente: ⁽⁴⁸⁾.

ABDOMEN

La colitis durante la terapia con inhibidores de puntos de control inmunológico es uno de los irAE específicos de órganos más comunes.

Estos están más fuertemente asociados con la terapia combinada (hasta el 50 %) o la terapia anti-CTLA-4 sola (hasta el 22 %) ⁽²⁷⁾.

En pacientes tratados con ipilimumab, la colitis generalmente se desarrolla de 6 a 7 semanas después del inicio del tratamiento y se resuelve en un plazo de 6-8 semanas ⁽⁴⁶⁾.

A pesar de que los pacientes a menudo no lo informan, la colitis es la razón principal por la que los pacientes sometidos a tratamiento con ICI llegan al departamento de emergencias ⁽⁴⁵⁾.

Los casos graves probablemente requerirán la interrupción de la terapia con ICI, y las causas infecciosas (específicamente *Clostridium difficile*) deben descartarse con pruebas de heces ^(27,42).

Cuadro 11. Colitis.

Frecuencia	Terapia combinada 50 % CTLA-4 22 %.
Diagnóstico	Clínico.
Síntomas	Dolor abdominal diarrea, vómitos, fiebre y hematoquecia.
Imagen PET	Captación difusa de FDG en paredes intestinales variable.
Imagen CT	Engrosamiento difuso o segmentario de la pared intestinal ⁽⁴⁹⁾ .

Fuente: ⁽⁴⁹⁾.

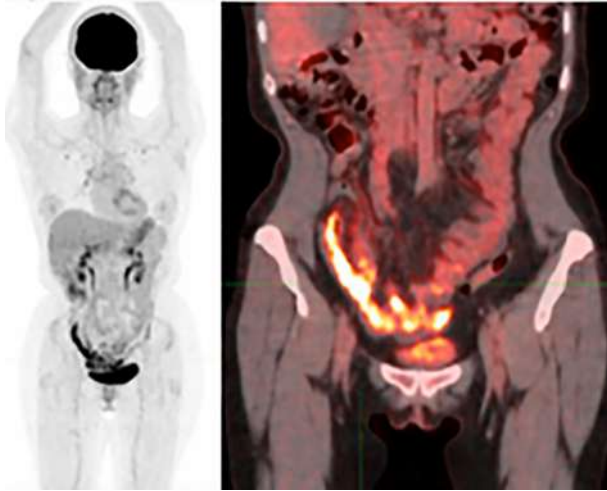


Figura 4. Abdomen.

HEPATITIS

Los efectos tóxicos hepáticos causados por la terapia ICI son relativamente comunes. El tiempo entre el inicio de la terapia y la hepatitis es de 5 semanas (rango, de 1 a 49 semanas) en pacientes tratados con monoterapia con inhibidor de PD-1/PD-L1 o CTLA-4 ⁽⁵⁰⁾. La hepatitis tiene un espectro de manifestaciones. En el examen histológico, se observan dos patrones de lesión: un patrón de hepatitis aguda con lesiones predominantes en los hepatocitos y un patrón biliar con lesiones predominantes en los conductos biliares ⁽⁵¹⁾.

Cuadro 12. Hepatitis.

Frecuencia	19 %
Diagnóstico	Clínico, pruebas de función hepática altamente elevadas.
Síntomas	Asintomáticos. Sin embargo, pueden presentar fatiga, náuseas, fiebre o ictericia ⁽²¹⁾ .
Imagen PET	Con o sin absorción difusa de FDG ^(42,51) .
Imagen CT	Los casos graves a menudo van acompañados de hepatomegalia, edema periportal y linfadenopatía periportal ^(52,53) .

Fuente: ⁽²¹⁾.

PANCREATITIS

La pancreatitis también se puede ver en

respuesta a la terapia con ICI, aunque con baja incidencia.

Cuadro 13. Pancreatitis.

Frecuencia	4 %
Diagnóstico	Clínico. elevación de enzimas pancreáticas (amilasa y lipasa).
Síntomas	Asintomáticos pueden referir dolor abdominal superior, náuseas, vómitos y niveles.
Imagen PET	Absorción de FDG.
Imagen CT	Agrandamiento pancreático con o sin tejido de grasa peripancreática ^(52,53) .

Fuente: ^(52,53).

DISFUNCIÓN SUPRARRENAL

La disfunción suprarrenal primaria relacionada con la terapia ICI es rara y puede manifestarse como insuficiencia suprarrenal

primaria relacionada con la inflamación (adrenalitis). También podría poner en peligro la vida debido a la falta de cortisol ⁽²¹⁾.

Cuadro 14. Disfunción suprarrenal.

Frecuencia	Raro
Diagnóstico	Clínico. Cortisol bajo
Síntomas	Clínico
Imagen PET	Absorción de FDG (dependiendo del nivel inflamatorio).
Imagen CT	Agrandamiento leve y difuso de la glándula.

Fuente: ⁽²¹⁾.

EFFECTOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y REUMATOLÓGICOS

Los síntomas musculoesqueléticos son relativamente comunes durante la terapia con ICI. Los procesos musculoesqueléticos inflamatorios son irAE inusuales. También pueden

ocurrir juntos en síndromes reumatológicos específicos (incluidas enfermedades del tejido conectivo), como la artritis reumatoide, la polimialgia reumática, el lupus eritematoso y el síndrome de Sjögren ^(54,55).

Cuadro 15. Musculoesqueléticos y reumatológicos.

Frecuencia/Síntomas	Artralgia (hasta un 43 %) mialgia (hasta un 21 %) ⁽⁵⁴⁾ . Artritis/tenosinovitis (1 %-7 %) siendo más prevalentes que la mios/fasciitis (<1 %).
Diagnóstico	Clínico
Imagen CT	Los procesos inflamatorios musculoesqueléticos tienden a ser simétricos e implican múltiples articulaciones (poliartritis) o tendones/músculos. Derrame articular, engrosamiento sinovial o edema de tendón/muscular.
Imagen PET	Mayor absorción de FDG en estas estructuras.

Fuente: ⁽⁵⁴⁾.

OTROS IRAE ESPECÍFICOS DE ÓRGANOS Y NECESIDADES CLÍNICAS NO SATISFECHAS

Se han descrito otros irAE específicos de órganos en pacientes tratados con inhibidores de puntos de control inmunológico,

incluyendo encefalitis, mielitis, artritis, nefritis, dermatológicos, sarcoidosis o reacción similar a un sarcoide y miocarditis, por nombrar algunos.

El concepto y el conocimiento de los irAE siguen evolucionando a medida que experimentamos más casos en el entorno clínico.

Muchos de los irAE requieren un enfoque multidisciplinario basado en hallazgos clínicos, imagenológicos y a veces, histológicos para un diagnóstico y un manejo precisos. desarrollar métodos de diagnóstico precisos y establecer estrategias óptimas de gestión y monitoreo para tipos específicos de irAE. Los radiólogos están en primera línea para la detección, el diagnóstico y el monitoreo de muchos de estos nuevos irAE y pueden hacer contribuciones sustanciales como miembros clave de la atención multidisciplinaria del cáncer en la era de la inmunooncología.

En resumen, solo hay una pequeña cantidad de literatura que describe toxicidades tardías diferentes de las irAE hasta ahora. Por lo tanto, se necesita más experiencia clínica y, en particular, literatura que evalúe el uso de imágenes de PET en la terapia celular CAR-T^(56,57).

Concluimos en: una comprensión profunda de los mecanismos subyacentes de la inmunoterapia contra el cáncer es un desafío en la práctica clínica diaria que necesita un entrenamiento específico para poder ampliar los beneficios del tratamiento de ICI. Queda establecido que identificar los irAE, bajo la guía de las imágenes moleculares ¹⁸F-FDG PET/TC, complementa y define paradigma que pueden definir decisiones clínicas.

Por lo tanto, no solo los enfoques de diagnóstico serán prioritarios en la interpretación de las imágenes moleculares ¹⁸F-FDG PET/TC, estas deben desarrollarse con un enfoque amplio para ofrecer una valoración integral que oriente a identificar a los pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento de ICI.

Podemos afirmar que, con la amplia disponibilidad de protocolos estandarizados, varios agentes de imagen asequibles y plataformas de análisis cuantitativos fáciles de usar con soporte de la inteligencia artificial, las imágenes ¹⁸F-FDG PET/TC desempeñarán un papel más importante en la era de la inmuno-oncología.

REFERENCIAS

1. Sancho Rodríguez L, Guillén Valderrama E, Pérez Pevida B, Escalada San Martín F, García GaB, Ribelles Segura M, et al. Estudio PET/CT con ¹⁸F-FDG en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: optimización de la pauta de metformina. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2015;34(Supl 1):S79.
2. Unterrainer M, Ruzicka M, Fabritius MP, Mittelmeier K, Winkelmann M, Rübenthaler J, et al. PET/CT imaging for tumour response assessment to immunotherapy: Current status and future directions. *Eur Radiol Exp.* 2020;4(1):63. <https://doi.org/10.1186/s41747-020-00190-1>
3. Kibrom BG, Rebaud L, Cottreau A, Meignan M, Clerc J, Vercellino L, et al. ¹⁸F-FDG PET Maximum-Intensity Projections and Artificial Intelligence: A Win-Win Combination to Easily Measure Prognostic Biomarkers in DLBCL Patients. *J Nucl Med.* 2022;12:1925-1931.
4. ¿Que es la Inmunoterapia?. Disponible en: URL: <https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atención-del-cáncer/cómo-se-trata-el-cáncer/inmunoterapia-y-vacunas/qué-es-la-inmunoterapia>
5. ACS Reviewers/Subject Matter Experts. Disponible en: URL: www.cancer.org/cancer/acs-medical-content-and-news-staff.html
6. McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J.* 2006;26:154-158.
7. Hoption Cann SA, van Netten JP, van Netten C. Dr. William Coley and tumour regression: A place in history or in the future. *Postgrad Med J.* 2003;79(938):672-680.
8. Haslam A, Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who are eligible for and respond to checkpoint inhibitor immunotherapy drugs. *JAMA Netw Open* 2019;2(5): e192535.
9. Pérez Gago M, Saavedra SG, de la Cruz-Merino. Advances in the immunobiological therapies for advanced melanoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(8):721-728.
10. Reyes SJ, González KB, Rodríguez C, Navarrete-Muñoz C, Salazar AP, Villagra A, et al. Actualización general de inmunoterapia en cáncer. *Rev Méd Chile.* 2020;148(7): 970-982.
11. Wolchok JD, Hoo sA, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune

- therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009;15:7412-7420.
12. Larkin J, Minor D, D'Angelo S, Neyns B, Smylie M, Miller WJr, et al. Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in CheckMate 037: A randomized, controlled, open-label phase III trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:383-390.
 13. Robert C, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, Joshuaet AM, et al. Durable complete response after discontinuation of pembrolizumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2018;36:1668-1674.
 14. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer: Two-year outcomes from two randomized, open-label, phase III trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol.* 2017;35:3924-3933.
 15. Morad G, Helmink BA, Sharma P, Wargo JA. Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade. *Cell.* 2021;184:5309-5337. doi: 10.1016/j.cell.2021.09.020
 16. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: Consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer.* 2017;5(1):95.
 17. Martins F, Sofiya L, Sykietis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: Epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16:563-580.
 18. Sun X, Roudi R, Dai T, Chen S, Fan B, Li H, et al. Immune-related adverse events associated with programmed cell death protein-1 and programmed cell death ligand 1 inhibitors for non-small cell lung cancer: A PRISMA systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2019;19:558.
 19. Cousin S, Italiano A. Molecular pathways: Immune checkpoint antibodies and their toxicities. *Clin Cancer Res.* 2016;22:4550-4555.
 20. Nishijima TF, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB. Safety and tolerability of PD-1/PD-L1 inhibitors compared with chemotherapy in patients with advanced cancer: A meta-analysis. *Oncologist.* 2017;22:470-479.
 21. Larissa BC, Queiroz MA, Barbosa FG, Nunes R, Zaniboni, Mazo RM, et al. *RadioGraphics* 2021;41(1):120-143.
 22. Baxi S, Yang A, Gennarelli RL, Khan N, Wang Z, Boyce L, et al. Immune-related adverse events for anti-PD-1 and anti-PD-L1 drugs: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2018;360:k793.
 23. Naidoo J, Page DB, Li BT, Connell L, Schindler K, Lacouture M, et al. Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol.* 2015;26(12):2375-2391. [Erratum in *Ann Oncol.* 2016;27(7):1362.]
 24. Kottschade LA. Incidence and management of immune-related adverse events in patients undergoing treatment with immune checkpoint inhibitors. *Curr Oncol Rep.* 2018;20(3):24.
 25. Teraoka S, Fujimoto D, Morimoto T, Kawachi H, Ito M, Sato Y, et al. Early immune-related adverse events and association with outcome in advanced non-small cell lung cancer patients treated with Nivolumab: A prospective cohort study. *J Thorac Oncol.* 2017;(12):1798-805.
 26. Ricciuti B, Genova C, De Giglio A, Bassanelli M, Dal Bello MG, Metro G, et al. Impact of immune-related adverse events on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nivolumab: Long-term outcomes from a multi-institutional analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019;145 (2):479-485.
 27. Chan KK, Bass AR. Autoimmune complications of immunotherapy: Pathophysiology and management. *BMJ.* 2020;369:m736.
 28. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2018;378(2):158-168.
 29. June CH, Warshauer JT, Bluestone JA. Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy? *Nat Med.* 2017;23(5):540-547. [Erratum in *Nat Med.* 2017;23(8):1004.]
 30. [No Author's list]. La inmunoterapia en algunos tipos de tumores es tratamiento de primera elección. Disponible en :URL: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/NdP_HITOS_EN_InmunoOncologia_2018.pdf
 31. Bartoló A. Doble toxicidad en paciente con melanoma tratada con nivolumab-ipilimumab *Inmunología.* 2022;41(3):53-54.

32. Carter BW, Halpenny DF, Ginsberg MS, Papadimitrakopoulou VA, de Groot PM. Immunotherapy in non-small cell lung cancer treatment: Current status and the role of imaging. *J Thorac Imaging*. 2017;32:300-312.
33. Wang GX, Kurra V, Gainor JF, Sullivan R, Flaherty K, Lee S, et al. Immune checkpoint inhibitor cancer therapy: Spectrum of imaging findings. *Radiographics*. 2017;37:2132-2144.
34. Ito K, Teng R, Schöder H, Humm JL, Ni A, Michaud L, Nakajima R, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT for monitoring of Ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma. *J Nucl Med*. 2019;60(3):335-341.
35. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke F, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15:47-62.
36. Wang J, Hu Y, Yang S, Wei G, Zhao X, Wu W, et al. Role of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in predicting the adverse effects of chimeric antigen receptor t cell therapy in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:1092-1098.
37. Sznol M, Postow MA, Davies MJ, Pavlick A, Plimack E, Shaheen M, et al. Endocrine-related adverse events associated with immune checkpoint blockade and expert insights on their management. *Cancer Treat Rev*. 2017;58:70-76.
38. Karantanis D, Bogsrud TV, Wiseman GA, Mullan B, Subramaniam R, Nathan M, et al. Clinical significance of diffusely increased ¹⁸FDG uptake in the thyroid gland. *J Nucl Med*. 2007;48(6):896-901.
39. Eshghi N, Garland LL, Nia E, Betancourt R, Krupinski E, Kuo PH. ¹⁸F-FDG PET/CT can predict development of thyroiditis due to immunotherapy for lung cancer. *J Med Technol*. 2018;46(3):260-264.
40. Sosa A, Lopez Cadena E, Simon Olive C, Karachaliou N, Rosell R. Clinical assessment of immune-related adverse events. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;1758835918764628.
41. Kottschade LA. Incidence and management of immune-related adverse events in patients undergoing treatment with immune checkpoint inhibitors. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(3):24.
42. Nishino M, Sholl LM, Hodi FS, Hatabu H, Ramaiya NH. Anti-PD-1-related pneumonitis during cancer immunotherapy. *N Engl J Med*. 2015;373(3):288-290.
43. Nishino M, Chambers ES, Chong CR, Ramaiya N, Gray S, Marcoux J, et al. Anti-PD-1 inhibitor-related pneumonitis in non-small cell lung cancer. *Cancer Immunol Res*. 2016;4(4):289-293.
44. Cooksley T, Gupta A, Al-Sayed T, Lorigan P. Emergency presentations in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Cancer*. 2020;130:193-197.
45. Tirumani SH, Ramaiya NH, Keraliya A, Bailey N, Ott P, Hodi S, et al. Radiographic profiling of immune-related adverse events in advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Cancer Immunol Res*. 2015;3(10):1185-1192.
46. Berthod G, Lazor R, Letovanec I, Romano E, Noirez L, Mazza Stalder JM, et al. Pulmonary sarcoid-like granulomatosis induced by ipilimumab. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):e156-e159.
47. Khunger M, Rakshit S, Pasupuleti V, Hernandez A, Mazzone P, Stevenson J, et al. Incidence of pneumonitis with use of programmed death 1 and programmed death-ligand 1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of trials. *Chest*. 2017;152(2):271-281.
48. Kwak JJ, Tirumani SH, Van den Abbeele AD, Koo PJ, Jacene HA. Cancer immunotherapy: Imaging assessment of novel treatment response patterns and immune-related adverse events. *RadioGraphics*. 2015;35(2):424-437.
49. De Martin E, Michot JM, Papouin B, Champiat S, Mateus C, Lambotte O, et al. Characterization of liver injury induced by cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors. *J Hepatol*. 2018;68(6):1181-1190.
50. Kim KW, Ramaiya NH, Krajewski KM, Jagannathan J, Tirumani S, Srivastava A, et al. Ipilimumab associated hepatitis: Imaging and clinicopathologic findings. *Invest New Drugs*. 2013;31(4):1071-1077.
51. Okada H, Weller M, Huang R, Finocchiaro G, Gilbert M, Wick W, et al. Immunotherapy response assessment in neuro-oncology: A report of the RANO working group. *Lancet Oncol*. 2015;16(15):e534-e542.
52. Naidoo J, Wang X, Woo KM, Iyriboz T, Halpenny D, Cunningham J, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol*. 2017;35(7):709-717.
53. Cappelli LC, Gutierrez AK, Bingham CO 3rd, Shah AA. Rheumatic and musculoskeletal immune-related

- adverse events due to immune checkpoint inhibitors: A systematic review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(11):1751-1763.
54. Le Burel S, Champiat S, Mateus C, Marabelle A, Michot J, Robert C, et al. Prevalence of immune-related systemic adverse events in patients treated with anti-programmed cell death 1/anti-programmed cell death-ligand 1 agents: A single-centre pharmacovigilance database analysis. *Eur J Cancer*. 2017;82:34-44.
55. Hu Y, Wang J, Pu C, Zhao K, Cui Q, Wei G, et al. Delayed terminal ileal perforation in a relapsed/refractory B-cell lymphoma patient with rapid remission following chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Cancer Res Treat*. 2018;50:1462-1466.
56. Wang Y, Zhang W-Y, Han Q-W, Liu Y, Dai H, Ye-lei, Guo Y, et al. Effective response and delayed toxicities of refractory advanced diffuse large B-cell lymphoma treated by CD20-directed chimeric antigen receptor-modified T cells. *Clin Immunol*. 2014;155:160-175.

PRINCIPALES EVENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES

1. ESMO Preceptorship on Uterine Cancer 2024. Del 11 de julio 2024 al 12 de julio 2024. Lugano, Suiza- Mayor información: <https://www.esmo.org/meeting-calendar/esmo-preceptorship-on-uterine-cancer-2024-lugano>
2. ESMO Preceptorship on Breast Cancer 2024. Del 26 de julio 2014 al 27 de julio 2024. Munich, Alemania. Mayor información: <https://www.esmo.org/meeting-calendar/esmo-preceptorship-on-breast-cancer-2024-munich>
3. SNO/ASCO CNS Metastases Conference. Del 08 de agosto 2025 al 10 de agosto 2024. Denver, Colorado. Mayor información: <https://society.asco.org/calendar>
4. ESMO Congress 2024. El 13 de septiembre 2024 al 17 de septiembre 2024. Barcelona, España. Mayor información: <https://www.esmo.org/meeting-calendar/esmo-congress-2024>
5. ASCO Quality Care Symposium. Del 27 de septiembre 2024 al 28 de septiembre 2024. San Francisco, California. Mayor información: <https://conferences.asco.org/quality/attend>
6. XXI Congreso Venezolano de Oncología. Cambiando paradigmas. Del 14 de noviembre 2024 al 16 de noviembre 2024. Isla de Margarita, Estado Nueva Esparta. Venezuela. Mayor información: www.oncologia.org.ve
7. 32 Simposio Internacional TTD avances en el tratamiento de tumores digestivos. Del 11 de diciembre 2024 al 13 de diciembre 2024. Pamplona. Mayor información: <https://www.ttdgroup.org/formacion/simposios-ttd/xxxii-simposio/detalle>
8. Gastrointestinal Cancers Symposium. Del 23 de enero 2025 al 25 de enero 2025. San Francisco, California. Mayor información: <https://conferences.asco.org/gi/attend>

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