



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. 37, No. 2

Abril - Junio 2025

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



SUMARIO

EDITORIAL

Los 36 años de la Revista. Ingrid Nass de Ledo 101

ARTÍCULOS ORIGINALES

Tratamiento del cáncer de laringe avanzado con preservación de órganos. Experiencia de 17 años. Eneimar D' Anna Galindo, Andrés Vera G, Nelson Urdaneta L, María Gabriela Villegas, Carmen Sánchez, María José Sarmiento, Laura Aguirre P. 102

Evitando la linfadenectomía axilar en cáncer de mama N+ triple negativo, her2-positivo tras quimioterapia neoadyuvante. Giovanni Vento, Vincenzo Maisto, Alberto Ríos, María Caballero, Franklin Herrera, Carlos Fuster. 115

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Melanoma cutáneo, perspectivas actuales en tratamiento quirúrgico. Luis J Solórzano Peña, Yihad Khalek Méndez. 125

Cáncer de endometrio: fundamentos prácticos del perfil molecular y nueva clasificación FIGO. Ronald Castillo Guzmán, Liliانا Castillo, Angélica Cuevas, María Cobos, Iraida Daboin. 132

CASOS CLÍNICOS

Primer caso de metástasis renales en paciente pediátrico con carcinoma diferenciado de tiroides en Venezuela. Nathaly Brito, Ana Zárate, Aisa Manzo, Juan Llanos, Franyely Almonte. 140

Carcinoma papilar de tiroides originado en teratoma quístico maduro de una paciente con síndrome Mayer-Rokitansky. Inés C González R, María V Dos Santos G, Javier F Merchán-Buriel. 148

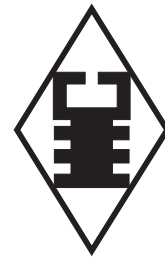
DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA

Parotidectomía guiada por tinción reporte preliminar de nuestra experiencia. Enero a junio 2024. Luis Fagúndez, Jessica Salazar, Aida Sánchez, María Gabriela Sánchez, Esteban Garriga, José Núñez. 155

NOTICIAS

Principales Eventos Nacionales e Internacionales 168

Instrucciones generales para los autores V



SUMMARY

EDITORIAL

The 36 years of the Magazine. Ingrid Nass de Ledo 101

ORIGINAL ARTICLES

Treatment of advanced laryngeal cancer with organ preservation. 17 years experience. Eneimar D' Anna Galindo, Andres Vera G, Nelson Urdaneta L, Maria Gabriela Villegas, Carmen Sanchez, Maria Jose Sarmiento, Laura Aguirre P. 102

Avoiding axillary lymphadenectomy in N+ triple negative, her2-positive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. Giovanni Vento, Vincenzo Maisto, Alberto Rios, Maria Caballero, Franklin Herrera, Carlos Fuster. 115

REVIEW ARTICLES

Cutaneous melanoma, current perspectives in surgical treatment. Luis J Solorzano Pena, Yihad Khalek Mendez. 125

Endometrial cancer: Practical foundations of molecular profiling and new FIGO classification. Ronald Castillo Guzman, Liliana Castillo, Angelica Cuevas, Maria Cobos, Iraida Daboin. 132

CLINICAL CASES

First case of renal metastases in a pediatric patient with differentiated thyroid carcinoma in Venezuela. Nathaly Brito, Ana Zarate, Aisa Manzo, Juan Llanos, Franyely Almonte 140

Papillary thyroid carcinoma originating from a mature cystic teratoma in a patient with Mayer-Rokitansky syndrome. Ines C Gonzalez R, Maria V Dos Santos G, Javier F Merchan-Buriel. 148

INTEREST IN ONCOLOGY

Staining-guided parotidectomy preliminary report of our experience. January to June 2024. Luis Fagundez, Jessica Salazar, Aida Sanchez, Maria Gabriela Sanchez, Esteban Garriga, Jose Nunez. 155

NEWS

Principal National e International Events 168

General instruction for authors. V

Revista Venezolana de Oncología



VOL. 37

ABRIL- JUNIO 2025

Nº 2

EDITORIA:

Dra. Ingrid Nass de Ledo.

EDITORIAASISTENTE:

Dra. Josepmilly Peña Colmenares.

COMITÉ EDITORIAL:

Víctor Acosta Freitas.

Ivo Rodríguez González.

Ana Castañeda de Arcia.

Yihad Khalek Méndez.

Carlos F. Pacheco Soler.

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

EDICIÓN Y PUBLICIDAD:

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

E-mail: ateproca@gmail.com

<http://www.ateproca.com>

DISTRIBUCIÓN:

Sociedad Venezolana de Oncología

DEPÓSITO LEGAL:

Depósito legal: pp 19892DF538

Depósito legal: ppi 201402DC4448

ISSN:

0798-0582

E2343-6239

ÍNDICES:

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

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

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



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

SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA

JUNTA DIRECTIVA. 2024 – 2026

PRESIDENTE:

Dr. Augusto Pereira González

VICEPRESIDENTE:

Dra. Cristina García Sebastián

SECRETARIO:

Dr. José Rafael Prince Duno

DIRECTORA DE PUBLICACIONES:

Dra. María Belén Fuentes

DIRECTORA DE FINANZAS:

Dra. Belkis López Zamora

DIRECTORA DE EDUCACIÓN:

Dra. Sara Ott Itriago

DIRECTOR DE RELACIONES INSTITUCIONALES:

Dr. Ricardo Paredes Hany

DIRECCIÓN:

Torre del Colegio, piso 2, Of. c- 2, Av. José María Vargas, Santa Fe Norte, Caracas 1080, Venezuela. Tel.: (212) 979-8635 – E-mail: svotrabajoslibres@gmail.com. svoncologia@gmail.com. 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

LOS 36 AÑOS DE LA REVISTA

INGRID NASS DE LEDO

EDITORA

Las publicaciones de la SVO comenzaron con Acta Oncológica Venezolana en el año de 1968, sustituyendo al Boletín del Instituto de Oncología “Dr. Luis Razetti” y, fue promovida y desarrollada bajo la inspiración y dirección del “Dr. Alberto Rivero †” con la idea de ser el vocero de las publicaciones de la comunidad oncológica del país; fueron sus editores los Doctores: Luis A Paván Loero †, Oscar Rodríguez Grimán †, Ramón Millán García †; fue el órgano divulgativo de nuestra Sociedad por 20 años, se editaron 21 volúmenes, que se encuentran empastados en la sede de la Sociedad.

Es en el año de 1988 que se cambia a un nuevo diseño liderizado por el Dr. Víctor Acosta F, y en 1989 dentro del marco del IV Congreso Venezolano de Oncología, nace nuestra Revista, en estos 36 años hemos tenido 4 diseños de portada 1968-1987, 1988, 1989-2001, 2002 hasta el presente, las cuales pueden consultar en nuestra página Web.

Desde sus inicios, nuestra Revista ha sido un pilar en la comunidad oncológica, proporcionando un espacio para la difusión de conocimientos y avances en el campo del cáncer, estando en sintonía con los cambios y avances significativos en la comprensión de esta enfermedad, desde la biología molecular, progresos en cirugía, radioterapia, medicina nuclear, inmunoterapia, anatomía patológica etc. En un mundo donde la investigación oncológica avanza rápidamente, la publicación periódica se convierte en un recurso indispensable, y

tenemos 36 años de publicación ininterrumpida y visibilidad en índices bibliográficos de importancia y en la Red de Redes.

En cada número publicado se incluyen una variedad de artículos: originales, de revisión, casos clínicos, comunicaciones breves y de interés en oncología, esta diversidad de contenido, desempeña un importante papel en la educación médica continua. Somos conscientes de que se deben cumplir las instrucciones generales a los autores, incluyendo la búsqueda de las palabras clave en el DeCs y Mesh, y recomendamos utilizar el ICMEJ para las referencias bibliográficas.

Como parte del crecimiento de nuestra publicación y asegurando su continuidad en el tiempo nos hemos propuesto formar una generación de relevo.

En estos 18 años en que he estado al frente de la Revista quiero agradecer a Editorial Ateproca, en la persona del Dr. Rogelio Pérez D´Gregorio, de quien he aprendido muchísimo del oficio de ser editora, por habernos siempre apoyado y acompañado.

Tenemos un largo camino por delante, con fe en el futuro y el apoyo de todos ustedes lograremos permanecer en el tiempo, como pilar de las publicaciones de oncología en el país.

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

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE LARINGE AVANZADO CON PRESERVACIÓN DE ÓRGANOS. EXPERIENCIA DE 17 AÑOS

ENEIMAR D' ANNA GALINDO, ANDRÉS VERA G, NELSON URDANETA L, MARÍA GABRIELA VILLEGAS, CARMEN SÁNCHEZ, MARÍA JOSÉ SARMIENTO, LAURA AGUIRRE P.

CENTRO DE RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA DEL TUY, RADIOTERAPIA ONCOLÓGICA GURVE DEL INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA, SERVICIO DE RADIOTERAPIA LA TRINIDAD "DR. ENRIQUE M. GUTIÉRREZ", DEPARTAMENTO DE FÍSICA MÉDICA.

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar porcentajes de preservación laríngea, sobrevida global, sobrevida causa específica, sobrevida libre de recaídas, sobrevida libre de metástasis, complicaciones agudas y crónicas del tratamiento en pacientes con carcinoma escamoso de laringe enfermedad avanzada tratados en las unidades Radioterapia Oncológica GURVE del Instituto Médico La Floresta y del Centro Médico Docente La Trinidad entre 2000-2017. **MÉTODO:** Se revisaron 614 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de laringe, 111 pacientes cumplieron con nuestros criterios de inclusión, entre ellos: carcinomas escamosos estadio III-IV, ambos sexos, mayores de 18 años, tratados con radioterapia, quimioterapia en cualquiera de sus modalidades. Estudio de cohorte, tipo observacional, longitudinal, descriptivo, analítico. **RESULTADOS:** Se obtuvo la preservación laríngea en 64 pacientes (81,01 %), a los 5 años la sobrevida global 83,1 % en estadio III y 76,7 % estadio IV, la sobrevida causa específica 84,8 % vs. 86,8 % respectivamente, mientras la libre de recaída fue 72,7 % vs. 88,2 % para estadio III, IV, la libre de metástasis 86,4 % vs. 71,4 %. Complicaciones agudas grado I y II dermatitis 51,4%, disfagia 41,4 % fueron estadísticamente significativas (P=0,041 y P=0,011) al compararse con técnicas avanzadas de radioterapia, específicamente radioterapia de intensidad modulada y técnica en arcos vs., convencionales y en

las tardías se presentó xerostomía en 88,3 %, disfonía en 87,4 % (P= 0,032) **CONCLUSIONES:** Tratamiento radio-quimioterapia para la preservación, funcionalidad del órgano ofrece muy buenos resultados sin comprometer la sobrevida global.

PALABRAS CLAVE: Neoplasias, laringe, terapéutica, radioterapia, sobrevida.

SUMMARY

OBJECTIVE: To evaluate the percentages of laryngeal preservation, overall survival, cause-specific survival, relapse-free survival, metastasis-free survival, acute and chronic complications of the treatment in patients with advanced disease laryngeal squamous cell carcinoma treated at the GURVE Radiation Oncology Units of the Medical Institute La Floresta and the Medical Center teaching La Trinidad between 2000-2017. **METHOD:** We reviewed 614 medical records of patients diagnosed with laryngeal cancer, 111 patients met our inclusion criteria, among them: squamous carcinomas stage III-IV, both sexes, older than 18 years, treated with radiation therapy and chemotherapy in any of its modalities. A cohort, observational, longitudinal, descriptive, analytical, descriptive study was performed. **RESULTS:** The laryngeal preservation was obtained in 64 patients (81.01 %), at 5 years the overall survival was 83.1 % in stage III and 76.7 % in stage IV, specific free survival was 84.8 % vs. 86.8 % respectively, while local free survival was 72.7 % vs. 88.2.% for stage III and IV,

Recibido: 12/12/2024 Revisado: 03/01/2025

Aceptado para publicación: 12/03/2025

Correspondencia: Dra. Eniemar D' Anna. Radioterapia Oncológica del Tuy CA, Centro Médico Paso Real, Charallave, Estado. Miranda. Radioterapia Oncológica GURVE Instituto Médico La Floresta, Servicio de Radioterapia La Trinidad "Dr. Enrique M. Gutiérrez".
E-mail: edanna@radioterapia.com.ve

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

metastases free survival was 86.4 % vs. 71.4 %. The grade I and II acute complications such as dermatitis 51.4 % and dysphagia 41.4 % were statistically significant ($P=0.041$ and $P=0.011$) when compared with advanced radiation therapy techniques, specifically intensity modulated radiotherapy and with arc technique versus the conventional, and in late complications, xerostomia was present in 88.3 % and dysphonia in 87.4 % ($P=0.032$). **CONCLUSIONS:** Treatment with radiochemotherapy for organ preservation and functionality offers very good results without compromising overall survival.

KEY WORDS: Neoplasms, larynx, therapeutics, radiotherapy, survival.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de laringe para el año 2023 se registró en 180 000 nuevos casos y 100 000 muertes a nivel mundial, en Venezuela se estimó una proyección de 779 casos y 482 defunciones ⁽¹⁾, mientras que en EE.UU se registró 12 650 casos y 3 880 defunciones ⁽²⁾.

La laringe es una parte del tracto respiratorio superior que desempeña varias funciones, como respirar, hablar y deglutir, por este motivo, la calidad de vida se ve afectada significativamente por el cáncer de laringe y su tratamiento. Estos tumores comúnmente se presentan con disfonía, ocasionalmente en enfermedad avanzada (estadios III y IV) no presentan casi síntomas y en las últimas décadas el tratamiento se ha centrado en preservar la función de la laringe sin comprometer la sobrevida. Este estudio se realizó con el propósito de revisar nuestra experiencia en el enfoque de preservación de órganos con radioquimioterapia concurrente (RTQC) para enfermedad localmente avanzada ^(3,4).

El tratamiento para enfermedad avanzada inicialmente fue la laringectomía radical más radioterapia posoperatoria, obteniéndose cifras de sobrevida alrededor del 60 % a 5 años pero

con una mala calidad de vida, debido a la necesidad de una traqueostomía permanente y en aquellos que se negaban a cirugía recibían radioterapia sola con un control local alrededor del 40 %, pero con cirugía de rescate se lograban sobrevidas similares a la de los pacientes tratados inicialmente con laringectomía ⁽⁵⁾.

El primer estudio prospectivo donde se demostró la posibilidad de preservar la laringe sin comprometer la sobrevida de los pacientes fue el estudio realizado por la Administración de Veteranos de EE.UU en 1991 donde se comparó la quimioterapia (QT) de inducción vs., laringectomía con Radioterapia (RT) posoperatoria ⁽⁶⁾.

Los enfoques de RT y QT no son apropiados para todos los pacientes porque algunos no poseen las condiciones para tolerarlo, una guía realizada por el Comité de Servicios de Salud de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) propuso la radioquimioterapia concurrente como la terapia estándar más adecuada en pacientes con enfermedad T3 o T4, pero sin invasión tumoral a través del cartílago o tejidos blandos para la preservación de la laringe ⁽⁷⁾.

En vista de los diferentes enfoques combinados de RT más QT para mantener la función laríngea, se realiza este trabajo con el objetivo de evaluar el porcentaje preservación laríngea y parámetros de sobrevida tales como sobrevida Global (SG) sobrevida causa específica, (SCE), sobrevida libre de recaída (SLR), Sobrevida libre de metástasis (SLM), además de complicaciones agudas y crónicas del tratamiento según clasificación de la *RTOG*, en pacientes con diagnóstico de carcinoma escamoso de laringe con enfermedad avanzada, tratados en las unidades de Radioterapia Oncológica GURVE del Instituto Médico La Floresta, Servicio de Radioterapia La Trinidad “Dr. Enrique M. Gutiérrez” desde el año 2000 hasta 2017.

MÉTODO

Se revisaron 614 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de laringe, 111 pacientes cumplieron con nuestros criterios de inclusión, los cuales son: pacientes con carcinomas escamosos, estadios avanzados (estadios III-IV), de ambos sexos, mayores de 18 años, tratados con RT y QT en cualquiera de sus modalidades desde el año 2000 hasta el 2017. Fueron excluidos pacientes con laringectomía parcial y radical, pacientes con enfermedad metastásica a distancia (M1), tumores con componentes sarcomatoso, segundos primarios, aquellos irradiados previamente y los que no culminaron tratamiento.

A través de una base de datos, se tabularon datos de identificación del paciente, sexo, edad, localización, tipo histológico, grado de diferenciación celular, signos y síntomas, clasificación por estadios según nomenclatura TNM bajo el manual de la AJCC 8ª edición, tratamiento sistémico recibido incluyendo tipo de medicamento y modalidad de administración (inducción/concurrente), datos asociados a la RT (fecha de inicio y culminación, técnica (2D o puntual/ conformada 3D/ intensidad modulada (IMRT)/ técnica de arcos volumétricos modulados (VMAT), dosis fracción y dosis total, complicaciones agudas y tardías bajo las directrices del Grupo de Oncología Radioterápica (RTOG), respuesta a tratamiento (clínica, nasolaringoscopia o mediante estudios de imagen, fecha y estado del paciente en su último control, recaída local, desarrollo de enfermedad metastásica a distancia y tratamiento empleado de rescate).

Posteriormente se realizó un estudio de cohorte, tipo observacional, longitudinal, descriptivo, analítico, el registro de la data en *Microsoft Excel 2021*, para caracterización de la población se utilizó medidas de tendencia central: media, mediana y rangos, además de frecuencias

relativas de las variables cualitativas. El método estadístico para el análisis de supervivencia se utilizó el de *Kaplan Meier*, la medida de dispersión utilizada fue la desviación estándar y se utilizó para el cálculo el software estadístico *IBM SPSS Statistics 25*.

Se obtuvo curvas específicas para SG, SCE y SLM, además, se realizó una comparación de las complicaciones agudas y crónicas con la técnica de radioterapia utilizada a través de Chi cuadrado para el cálculo de proporciones.

Para determinar el seguimiento se realizó contacto directo al paciente o familiar vía telefónica o por correo electrónico, a los médicos tratantes y además se pudo obtener datos desde la historia clínica de RT o de Oncología Médica.

RESULTADOS

Se revisaron 614 historias con diagnóstico de cáncer de laringe, 501 fueron excluidos, 262 correspondían estadios precoces y 239 no cumplieron con los criterios de inclusión quedando una muestra total de 111 pacientes (Cuadro 1).

Cuadro 1. Población y muestra.

Población	N
Estudio	614
Excluidos	503
Muestra Total	111

La mayoría de los pacientes fueron del sexo masculino 97 (87,4 %) y 14 (12,6 %) femeninos, en relación con el grupo etario la mediana fue de 61 años, con un rango de edad comprendido entre 33 y 87 años (Cuadro 2 y 3).

Cuadro 2. Rangos de edades

Mediana	Edad (años)		
	Promedio	Mínimo	Máximo
61,0	62,4	33,0	87,0

Cuadro 3. Sexo

Sexo	Pacientes	%
Masculinos	97	87,4
Femeninos	14	12,6
Total	111	100,0

El motivo de consulta más frecuente fue la disfonía en 82 pacientes (73,87 %), seguido de disfagia en 17 casos (15,32 %).

El carcinoma de células escamosas fue la histología más frecuente en un 99 %, de los cuales 41 % fueron bien y moderadamente diferenciados (Cuadro 4).

Cuadro 4. Clasificación histológica y grado de diferenciación celular.

Ca. Células escamosas	n	%
Grado 1	46	41,4
Grado 2	46	41,4
Grado 3	12	10,8
Grado x	6	5,4
Total	110	99,0
Ca. Transicional papilar		
Grado 2	1	0,9
Total	111	100,0

En el sistema de estadificación de la octava edición del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* clasifica a la enfermedad local moderadamente avanzada para los T3 como un tumor limitado a la laringe con fijación de cuerdas vocales y/o con invasión del espacio paraglotico o de la corteza interna del cartílago tiroideos; por otra parte al T4a como un tumor

que invade a través de la corteza externa del cartílago tiroides y/o invade tejidos más allá de la laringe (ej. tráquea, cartílago cricoides, tiroides, esófago o tejidos blandos del cuello incluidos los músculos extrínsecos profundos de la lengua y a los músculos infrahioideos “músculos de correa” que conectan el hioides, el esternón, la clavícula y la escápula) y T4b cuando existe invasión al espacio prevertebral, compromete a la arteria carótida o invade mediastino.

Según la clasificación previamente descrita se identificó de los 111 casos evaluados 79 (71,2 %) pertenecían al estadio. III, de ellos 61 (54,9 %) son T3 N0 M0 y 18 (16,2 %) correspondían al T1-T3N1M0; 24 (23,8 %) eran estadios IVA y IVB 8 (7,2 %) (Cuadro 5 y 6).

Cuadro 5. Estadiaje

Estadiaje	Frecuencia	%
III	79	71,2
IVA	24	21,6
IVB	8	7,2
Total	111	100,0

La técnica de radioterapia más utilizada fue la técnica de intensidad modulada y en arcos volumétricos en 45 pacientes (40,5 %) seguida de la conformada tridimensional (RTC-3D) en 32 (28,8 %) y 29 (26,1 %) tratados con la técnica 2D correspondientes a los primeros años de observación del estudio. El fraccionamiento diario más utilizado fue el convencional con una dosis de 200 cGy/día, utilizándose una reducción de los campos a partir de 4 600 cGy para excluir la médula espinal alcanzando una dosis total de 7 000 cGy, respetándose las dosis de tolerancia en órganos a riesgo (OAR). (Cuadro 7) y Figura (1,2,3,4,5,6,7). La QT se administró en 108 pacientes (97,3 %), en su mayoría concurrente en 95 pacientes (85,6 %) con cisplatino y 13 (11,7 %) en neoadyuvancia y concurrente, solo 3

Cuadro 6. Clasificación TNM

Estadios (TNM)	N	%
III		
T3N0M0	61	54,9
T1N1M0	1	0,9
T2N1M0	9	8,1
T3N1M0	8	7,3
Total	79	71,2
IVA		
T4aN0M0	10	9,9
T4N1M0	1	0,9
T1N2M0	1	0,9
T2N2M0	3	2,4
T3N2aM0	2	1,9
T3N2bM0	2	1,9
T3N2cM0	1	0,9
T3N2M0	2	1,9
T4aN2cM0	1	0,9
Total	24	21,6
IVB		
T4aN3M0	3	2,7
T4bN1M0	1	0,9
T4bN3M0	1	0,9
T2N3M0	2	1,8
T3N3M0	1	0,9
Total	8	7,2
Total	111	100,0

(2,7 %) no tuvieron tratamiento sistémico debido a sus comorbilidades.

Cuadro 7. Técnicas de RT empleada

Técnica RT	No. pacientes	%
IMRT/VMAT	45	40,5
RTC-3D	32	28,8
2D	29	26,1
HÍBRIDO	5	4,5
Total	111	100

IMRT: radioterapia de intensidad modulada. VMAT: radioterapia de intensidad modulada en arcos volumétricos. RTC-3D: radioterapia conformada tridimensional. 2D: radioterapia conformada en 2 dimensiones (puntual). HÍBRIDO: combinado RTC3D/IMRT

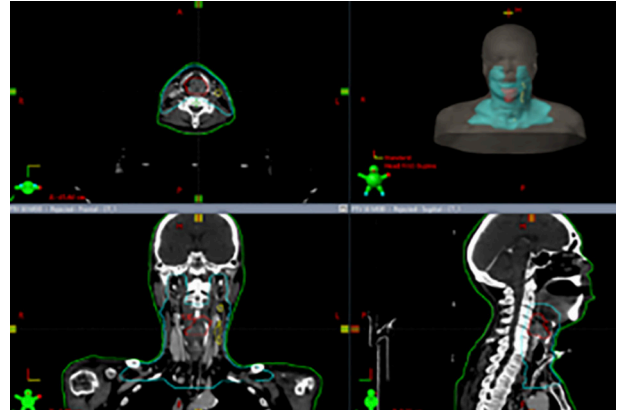


Figura 1. Corresponde a un paciente masculino de 69 años con diagnóstico de carcinoma de células escamosas bien diferenciado estadio IVA (T3N2cM0) portador de traqueostomo, se observa la delimitación de volúmenes en CT en el plano axial, coronal y sagital correspondiente al volumen blanco de planificación (PTV 50) en color azul, el cual incluye, tumor laríngeo en rojo (GTV), ganglios positivos (amarillo) y drenaje linfático a riesgo (niveles II-III-IV-V-VI) hasta una dosis de 5 000 cGy.

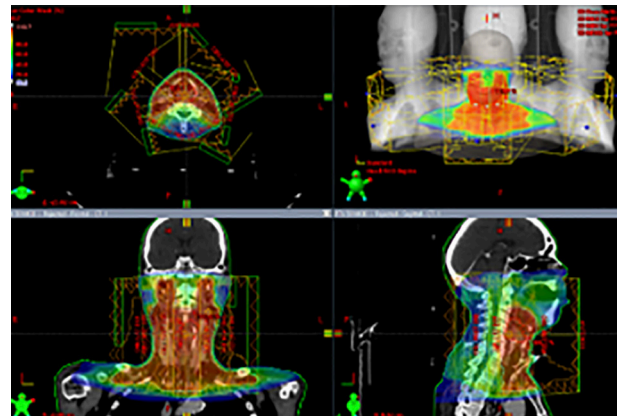


Figura 2. Distribución porcentual de la dosis en los 3 planos axial, coronal y sagital utilizando técnica de IMRT, representada por diferentes tonalidades de colores cuyos valores pueden observarse en la columna de la izquierda. El color rojo representa las zonas que recibieron más del 95 % de la dosis prescrita.

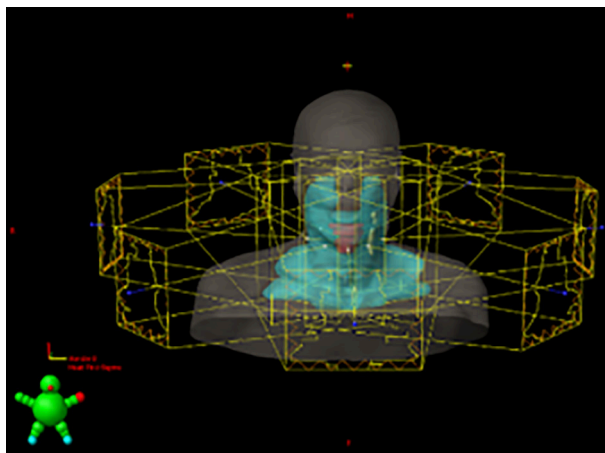


Figura 3. Configuración de campos de tratamiento con técnica de intensidad modulada (IMRT).

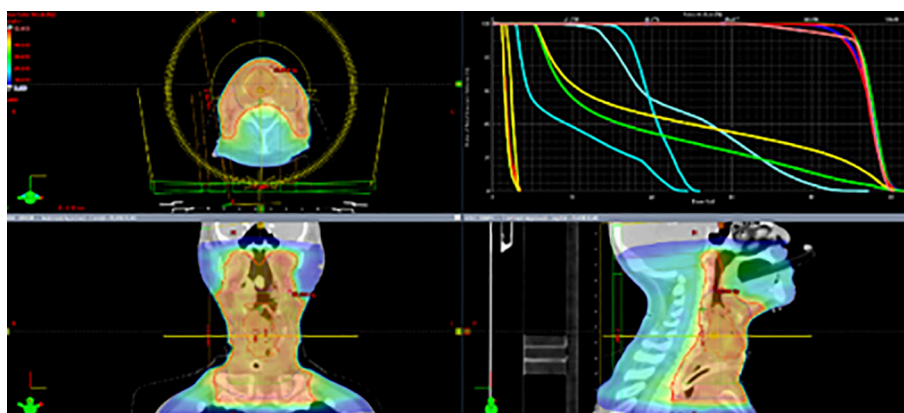


Figura 4. Corresponde a un paciente masculino de 71 años con diagnóstico de un carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado de laringe, clasificado como un cT4aN2M0 ST-IVA, estatus posterior a colocación de traqueostomo, se observa la delimitación de volúmenes en CT en sus 3 planos correspondiente al volumen de planificación (PTV 50) en color rojo, que incluye, tumor laríngeo en rojo (GTV), niveles ganglionares II-III-IV-V-VI y ganglios positivos con técnica de planificación de intensidad modulada en arcos (VMAT) cumpliéndose con las restricciones dosimétricas en órganos a riesgo.

Casi todos los pacientes tuvieron complicaciones agudas grado I o II. Entre las de grado II se incluyeron: mucositis 54 pacientes (48,6 %), dermatitis 57 (51,4 %), disfagia 46 (41,4 %), disfonía 64 (57,7 %), xerostomía 23

(20,7 %) y en el caso de las hematológicas fueron iguales grado I y II en 30 pacientes (27 %), cuando se compararon en relación con la técnica administrada se obtuvo que solo las dermatitis y disfagias fueron estadísticamente significativas

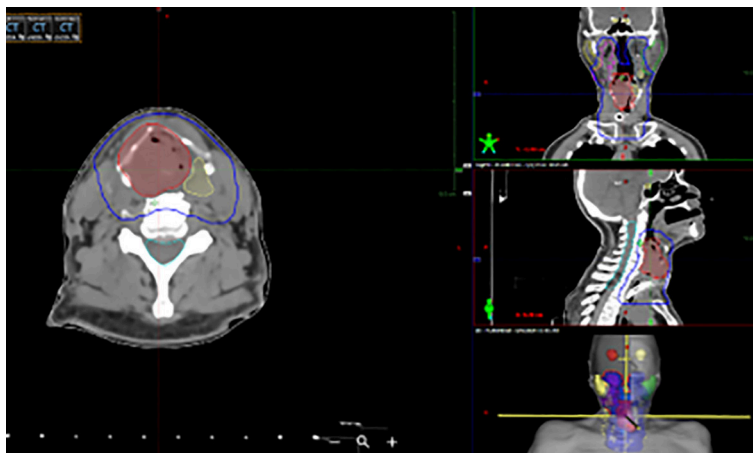


Figura 5. Se observa primera reducción del campo de tratamiento que incluye la delimitación del volumen de planificación PTV 60 en color azul, que incluye tumor en rojo (GTV) y ganglios positivos más margen.

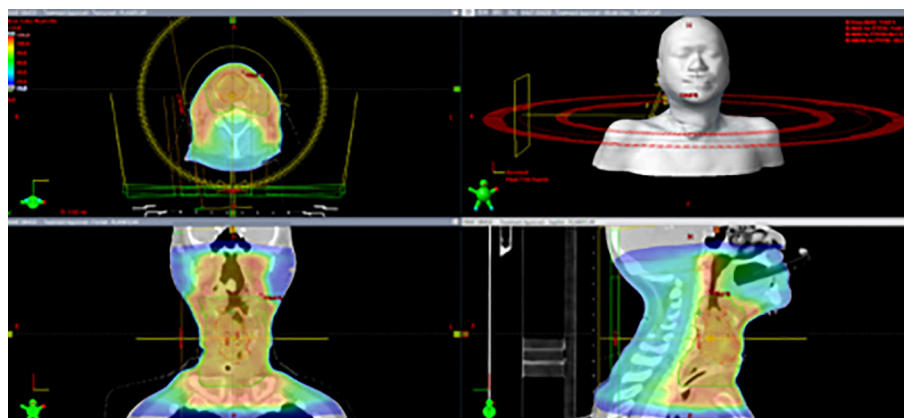


Figura 6. Se observa distribución porcentual de la dosis en el plano axial, coronal y sagital utilizando técnica de VMAT, representada por diferentes tonalidades de colores observándose en la columna de la izquierda. El color rojo representa el área de máxima dosis y las azules las mínimas.

con una $P=0,041$ y $P=0,011$ relacionadas con las técnicas avanzadas de RT, específicamente IMRT- VMAT vs. 2D-3D.

Se observó que las complicaciones crónicas grado II en membranas y mucosas se presentó en un 81,9 % y en el resto grado I como: piel en un 87,4 %, la disfagia en 89,2 %, disfonía en 87,4 % y la xerostomía en un 88,3 %, destacando que las

complicaciones de grado I y II se definen como aquellas que no afectan significativamente la calidad de vida del paciente. Cuando se comparan con la técnica administrada se obtuvo que solo la disfagia fue estadísticamente significativa con una $P= 0,032$ asociada a las técnicas avanzadas (Cuadro 8).

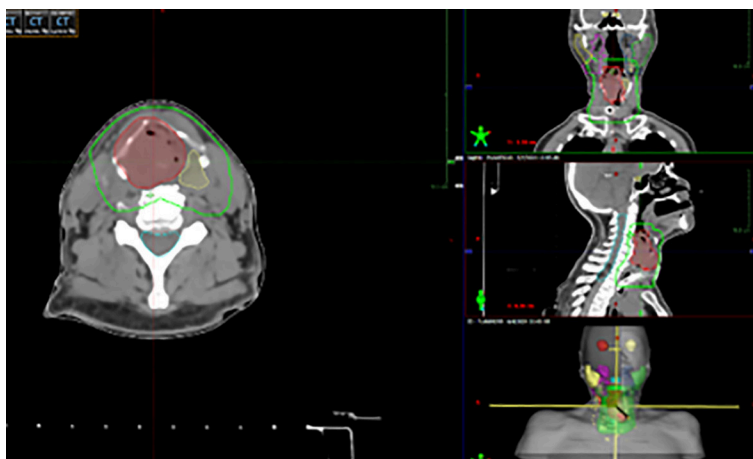


Figura 7. Delimitación del volumen de planificación PTV 70 correspondiente a la última reducción del campo de tratamiento incluyendo al tumor, ganglios positivos y margen.

Cuadro 8. Complicaciones crónicas

Grado (RTOG)	Membranas y Mucosas		Piel		Disfagia		Disfonía		Xerostomía	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
G0	54	48,6	70	63,1	84	75,7	32	28,83	91	82,0
G1	2	1,8	23	20,7	14	12,6	55	49,55	6	5,4
G2	35	31,5	4	3,6	1	0,9	10	9,01	1	0,9
G3	7	6,3	2	1,8	-	0,0	2	1,80	-	0,0
G4	1	0,9	-	0,0	-	0,0	-	0,0	-	0,0
NE	12	10,8	12	10,8	12	10,8	12	10,81	13	11,7
Total	111	100	111	100	111	100	111	100	111	100

NE: no se especificaron en las historias revisadas.

El tiempo de seguimiento promedio fue 51,2 meses, una mediana 20,5 meses y con un rango mínimo de 1,4 y máximo: 270,4 meses. El 37,5 % de la muestra tiene un seguimiento menor a 1 año y se consideró perdidos de control (Cuadro 9).

Cuadro 9. Seguimiento en años

Seguimiento (años)	Vivos	Fallecidos
>5	90	21
Total	(81,1 %)	(18,9 %)

* El 37,5 % de la muestra tiene un seguimiento menor a 1 año. Se consideró perdidos de control.

En los estadios III (71,2 %), se detectó un total de 15 (13,51 %) recaídas locales siendo el tratamiento de rescate el siguiente: 8 cirugía, 2 QT, 2 cirugía más QT, 1 cirugía (disección cervical) más re-irradiación, 1 cirugía más braquiterapia y QT, 1 no se pudo precisar pues no acudió a control y 7 (6,3 %) desarrollaron metástasis (Mt) a distancia.

En total de la muestra en estudio y para ambos estadios se obtuvo la preservación laríngea en 64 pacientes (81,01 %). De los 32 casos estadio IV, 24 (21,6 %) fueron IVA y 8 IVB con muy buen control local y en la mayoría no ameritaron rescate quirúrgico para el momento de su último control.

Al realizar el análisis de supervivencia se obtuvo SG a 5 años del 83,1 % para el estadio III, mientras que en el IV fue 76 % (Figura 8).

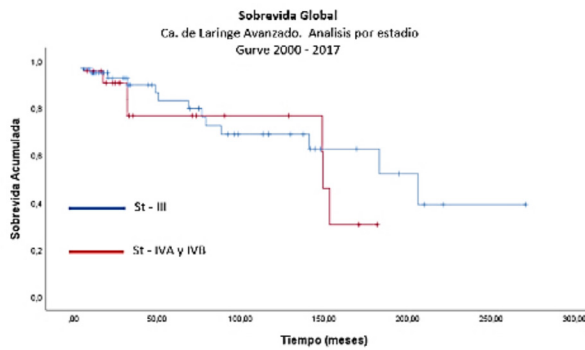


Figura 8. Curva de SG para estadios III y IV.

La SG en estadio III fue 84,8 % a 5 años y en estadio IV fue 86,8 % (Cuadro 10, Figura 9).

En general, se obtuvo una probabilidad de SLR para los estadios III de 72,7 % a 5 años, en los estadios IV de 88,2 %. La SLM en estadio III fue 86,4 % y 71,4 % para estadio. IV (Figura 10).

Adicionalmente a lo largo del seguimiento se identificaron 90 (81,1 %) pacientes vivos y 21 fallecidos (18,9 %).

Cuadro 10. SG y SCE por estadio.

Estadio (n)	SG (%) 5 años	SCE (%) 5 años
III (79)	83,1 ± 6,2	84,8 ± 6,1
IVA + IVB (32)	76,7 ± 10,5	86,8 ± 8,9

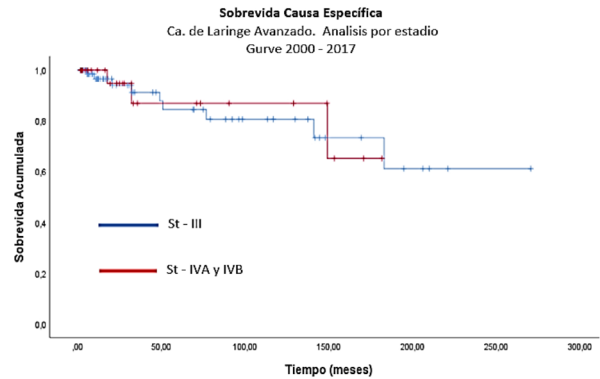


Figura 9. SCE estadios. III y IV.

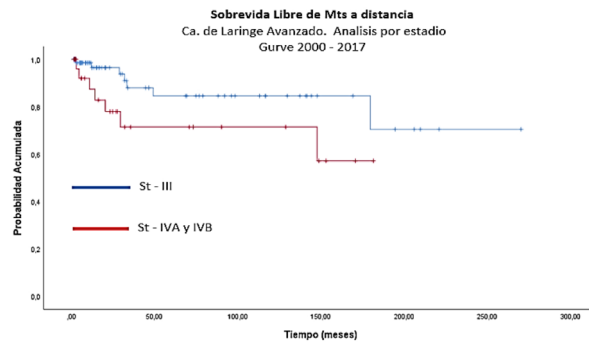


Figura 10. SLM para estadios. III y IV.

Finalmente, para el total de la muestra en estudio de 111 pacientes (100 %), 97 (87,4 %) no ameritaron cirugía de rescate (laringectomía) permitiendo la preservación de la estructura y de la función laríngea (Cuadro 11).

Cuadro 11. Pacientes sin cirugía de rescate (Laringectomía)

Estadio	N (total)	Sin laringectomía	%
III	79	67	84,8
IV	32	30	93,8
Total	111	97	87,4

DISCUSIÓN

Múltiples estudios han demostrado que el tratamiento con radio-quimioterapia en concurrencia es el tratamiento estándar del carcinoma laríngeo avanzado para preservar la función del habla, deglución y permeabilidad de la vía respiratoria sin comprometer la función general y supervivencia, adicionalmente un consenso internacional ha recomendado la supervivencia libre de disfunción laringoesofágica como un criterio más útil de valoración con cáncer locorregionalmente avanzado ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Forastiere y col., en 2003 publicaron un estudio sobre RT y QT concurrentes para la preservación del órgano en el cáncer laríngeo avanzado, fueron asignados aleatoriamente 547 pacientes y divididos en 3 grupos: Grupo 1: inducción de cisplatino/fluorouracilo seguido de RT; Grupo 2: RT concurrente con cisplatino; Grupo 3: RT sola. La mediana de seguimiento fue de 3,8 años. A los dos años, la proporción de pacientes que presentaban una laringe intacta con RT y cisplatino concurrente fue del 88 % y difería significativamente de los grupos que recibieron QT de inducción seguida de RT 75 % (P=0,005) o RT sola 70 % (P<0,001). La tasa de control locorregional también fue significativamente mejor con RT y cisplatino concurrente con 78 % vs. 61 % para inducción seguido de radioterapia y 56 % con RT sola. Ambos esquemas de QT suprimieron las metástasis a distancia y dieron lugar a una mejor SLR que la RT sola, sin embargo, las tasas de SG fueron similares en

los tres grupos, además la toxicidad en múltiples estudios han demostrado que el tratamiento con radio-quimioterapia en concurrencia es el tratamiento estándar del carcinoma laríngeo avanzado para preservar la función del habla, deglución y permeabilidad mucosas por cisplatino concurrente con RT fue casi dos veces más frecuente que en los otros dos grupos. En conclusión, la RT con administración concurrente de cisplatino es superior a la QT de inducción seguida de RT o la RT sola para la preservación de la laringe y el control locorregional ⁽¹¹⁾.

Das S y col., realizaron un estudio retrospectivo que comparó la eficacia y la calidad de vida de la radioquimioterapia concurrente (RTQC) y la RT posterior a laringectomía en el tratamiento del cáncer de laringe localmente avanzado (T3/T4aN0-2) utilizando IMRT. Se analizaron 48 pacientes tratados entre 2014 y 2017. Los resultados demostraron una tasa de respuesta completa del 92,3 %. Además, los pacientes del grupo presentaron una mejor calidad de vida, funcionamiento emocional y social a los 2 años de seguimiento. Estos hallazgos sugieren que RTQC con IMRT es una estrategia de tratamiento eficaz para el cáncer de laringe localmente avanzado, ofreciendo una muy buena tasa de respuesta completa y calidad de vida en comparación con laringectomía con RT posoperatoria ⁽¹²⁾.

El ensayo del Grupo Cooperativo Europeo (EORTC 24891) prospectivo fase III comparó un enfoque de preservación laríngea con 194 pacientes asignados aleatoriamente en 2 brazos de tratamiento: 1. QT de inducción (cisplatino y 5FU) aquellos pacientes con respuesta completa después de dos o tres ciclos recibieron RT hasta una dosis de 70 Gy y aquellos que no respondieron fueron a laringectomía radical con RT posoperatoria (50-70 Gy) o 2. Cirugía inmediata sin inducción con RT posoperatoria (con dosis de 50-70 Gy), con una mediana de seguimiento de 10,5 años se observó evolución de la enfermedad en 54 pacientes en el brazo

de cirugía y 49 con QT, adicionalmente 81 y 83 defunciones respectivamente. La SG para la cirugía fue del 13,8 % y 13,1 % en el grupo de QT mientras que la SLP fue del 8,5 % y 10,8 % respectivamente, además la tasa de SLF del 8,7 % en el grupo de QT concluyéndose que esta estrategia no comprometió el control de la enfermedad ni la supervivencia permitiendo que más de la mitad de los sobrevivientes conservaran la laringe ⁽¹³⁾.

Los datos del ensayo *91-11 del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)* sugieren que la RTQC concurrente es un enfoque más eficaz para lograr el control locorregional de la enfermedad, así como la preservación de la laringe en pacientes médicamente aptos, sin embargo, el estudio también señaló que la RTQC se asoció con más probabilidades de morir por causas no relacionadas con el cáncer en comparación con el grupo de inducción (69,8 % vs. 52,8 % a los 10 años) planteando la posibilidad de que el estudio no capturara completamente la atribución de las muertes tardías al tratamiento, como por ejemplo la neumonía por aspiración u otras morbilidades asociadas. Los resultados a 10 años muestran que la inducción (cisplatino+5FU) seguida de RT y el cisplatino/RT concomitante muestran una eficacia similar en la SLF ⁽¹⁴⁾.

Los datos que respaldan el papel de la RTQC provienen desde año 2011 por Blanchard P y col., del grupo colaborativo de metaanálisis de QT en cáncer de cabeza y cuello (*MACH-NC*), se analizaron datos de 16 192 pacientes, con una mediana de seguimiento de 5,6 años mostró el beneficio consistente en la supervivencia con RTQC vs. RT sola particularmente sólida (HR 0,80; IC del 95 %: 0,71-0,90) y se recomendó ampliamente para pacientes con buen estado funcional con enfermedad localmente avanzada estadios III y cuidadosamente seleccionados en estadios IV ^(15,16).

La concurrencia con cisplatino es mejor en comparación con cetuximab. Esto quedó

demostrado en el ensayo fase II *TREMPIN* donde 153 pacientes fueron tratados con QT de inducción (3 ciclos de TPF), de los cuales respondieron 126 pacientes (82 %) y 116 fueron asignados aleatoriamente a RT más cisplatino o RT más cetuximab, se observó que en el grupo de cisplatino el control local fue superior pero la preservación laríngea y la SG fueron similares en ambos grupos de tratamiento ⁽¹⁷⁾.

Solo un trabajo fase II -III ha demostrado que la inducción con TPF puede ser mejor que la RT y Qt concurrente en pacientes con enfermedad locorregional avanzada de toda el área de cabeza y cuello no solamente en cáncer de laringe. Este se realizó en Italia, se incluyeron 414 pacientes asignados aleatoriamente a TPF seguido de RTQC vs. Radio-quimioterapia sola. El esquema de RTQC implicó una aleatorización secundaria entre cetuximab semanal y otro esquema atípico de cisplatino/fluorouracilo en las semanas 1 y 6, con una mediana de seguimiento de 44,8 meses, se observó una mejoría en el control locorregional (P = 0,036), la SLP (P = 0,013) y SG en el brazo de inducción (HR 0,74; IC 95 % 0,56-0,97; P = 0,031) y sin diferencia en las metástasis a distancia en ambos brazos, el grado de beneficio de la inducción podría ser diferente según el tipo de estrategia concomitante posterior ⁽¹⁸⁾.

Con la excepción del ensayo italiano mencionado anteriormente todos los demás estudios han demostrado que la RTQC es superior a la terapia de inducción ^(8,11,14).

Un consenso nacional sobre cáncer de laringe en Venezuela, publicado por la Sociedad Venezolana de Oncología recomienda no utilizar dosis de 180 cGy/ día. Cuando son lesiones que comprometen la supraglotis el tratamiento debe incluir el tumor primario y enfermedad clínica o subclínica, más los niveles II, III y IV del cuello, utilizando energía con fotones de 4-6 MeV y los campos de tratamiento deben incluir toda la laringe y los niveles ganglionares antes mencionados, con dosis por fracción

de 200 cGy/día hasta los 4 600 cGy, luego se realiza la exclusión medular hasta dosis total 7 000 cGy. En los casos localmente avanzados el tratamiento multimodal, bien sea cirugía seguida de radioquimioterapia adyuvante o en el caso de preservación del órgano con radioquimioterapia dejando la cirugía como procedimiento de rescate ⁽¹⁹⁾.

Recientemente Surendra M y col., publicaron un estudio acerca del impacto de la radiación en las estructuras relacionadas con la disfagia, a través de un análisis comparativo dosimétrico y clínico de las técnicas de radioterapia con RCT-3D y IMRT en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, donde concluyen una disminución notable de la dosis media de las estructuras relacionadas con la aspiración de disfagia (DARS) ($P = 0,04$) y una reducción en gravedad de la disfagia a los tres y seis meses en el grupo de IMRT en comparación con el grupo de 3D-CRT ⁽²⁰⁾.

En relación con parámetros de sobrevida en nuestra casuística se obtuvo una SG a 5 años del 83,1 % para el estadio III, mientras que en el estadio IV fue 76,7 % a los 5 años. La SCE fue de 84,8 % en estadios III a los 5 años y en estadios IV de 86,8 %, probablemente esta cifra se deba a la poca cantidad de la muestra en este grupo de pacientes.

Podemos concluir:

- El tratamiento con radioquimioterapia para la preservación y funcionalidad del órgano ofrece muy buenos resultados para el control y función de la fonación y deglución en el cáncer avanzado de laringe.
- El tratamiento preservador no está indicado en los siguientes casos: a. Adultos mayores con un estado funcional deficiente. b. Destrucción de ambas cuerdas vocales. c. Invasión o destrucción de la corteza externa del cartílago tiroideos.
- Se recomienda ampliamente la RTQC para pacientes con buen estado funcional con cáncer

de laringe localmente avanzado, en estadios III y en estadios IV altamente seleccionados y en aquellos casos que rechazan la cirugía. La concurrencia debe incluir cisplatino.

- La quimioterapia de inducción es una alternativa razonable en algunos pacientes, con un riesgo relativamente alto de metástasis a distancia o con enfermedad ganglionar avanzada.

REFERENCIAS

1. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Disponible en: URL: <https://gco.iarc.fr/en> (consultado mayo 22, 2024).
2. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin* 2024;74:12. Disponible en: URL: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21820> (consultado junio 11, 2024).
3. Brockstein BE, Stenson KM, Sher DJ. Treatment of locoregionally advanced (stage III and IV) head and neck cancer: The larynx and hypopharynx. (consultado marzo 04, 2024). Disponible en: URL: <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/uptodate>
4. Arain AA, Rajput MSA, Akhtar S, Rajput AA, Adeel M, Hatem A, et al. Organ preservation for advanced laryngeal cancer: Experience with concurrent chemoradiation therapy. *Cureus*. 2020;12(4):e7553.
5. Vera GA, Vera VR, Villegas M, Gutiérrez E, Urdaneta N, Ruán L, et al. Resultados del tratamiento del carcinoma localmente avanzado de la laringe con preservación del órgano. *Rev Venez Oncol*. 2003;15(2):87-91.
6. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, Hillman R, Spaulding M, et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 1991;324(24):1685-1690.
7. American Society of Clinical Oncology, Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(22):3693-3704.

8. Lefebvre JL, Ang KK, Larynx Preservation Consensus panel. Larynx preservation clinical trial design: Key issues and recommendations a consensus panel summary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:1293-1303.
9. Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS, Nathan CA, David J, Adelstein DJ, Eisbruch A, et al. Use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2018;36:1143-1169.
10. Rodrigo JP, López-Álvarez F, Medina JE, Silver CE, Robbins K, Hamoir M, et al. 'Treatment of the neck in residual/recurrent disease after chemoradiotherapy for advanced primary laryngeal cancer'. *Eu J Surg Oncol.* 2024;50(7):108389.
11. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(22):2091-2098.
12. Das S, Lahiri D, Dam A, Maji T, Roy S, Ray DK, et al. Definitive concurrent chemoradiation Versus Laryngectomy and postoperative radiation using IMRT in locally advanced laryngeal cancer: Experience from a regional cancer center of Eastern India: *Journal of Radiotherapy in practice, Cambridge Core.* Disponible en: URL: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-radiotherapy-in-practice/article/abs/definitive-concurrent-chemoradiation-versus-laryngectomy-and-postoperative-radiation-using-imrt-in-locally-advanced-laryngeal-cancer-experience-from-a-regional-cancer-centre-of-eastern-india/AB9BC378FC3CE577A92EF9FF1FE41D2A> (consultado: 05 julio 2024).
13. Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D, Luboinski B, Collette L, Traissac L, et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2708-2714.
14. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. Long-term results of RTOG 91-11: A comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):845-852.
15. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): A comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol.* 2011;100(1):33-40.
16. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet.* 2000;355(9208):949-955.
17. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sire C, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: The TREMPLIN randomized phase II study. *J Clin Oncol.* 2013;31:853.
18. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, Alterio D, Codecà C, Nolè F, et al. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. *Ann Oncol.* 2017;28(9):2206-2212.
19. Mata I, Agudo E, Canela C, J García Colina J, Manzo A, Rodríguez A, et al. Consenso nacional sobre cáncer de laringe diagnóstico y tratamiento. *Rev Venez Oncol.* 2012;24(1):64-95.
20. Manam S, Teja R, Pb AR, Azharuddin SK. Impact of radiation on dysphagia-related structures: A dosimetric and clinical comparative analysis of three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) and intensity-modulated radiation therapy (IMRT) techniques in patients with head and neck cancer. *Cureus.* 2024;16(4):e58276.

EVITANDO LA LINFADENECTOMÍA AXILAR EN CÁNCER DE MAMA N+ TRIPLE NEGATIVO, HER2-POSITIVO TRAS QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

GIOVANNI VENTO, VINCENZO MAISTO, ALBERTO RIOS, MARÍA CABALLERO FRANKLIN HERRERA, CARLOS FUSTER

SERVICIO DE CIRUGÍA. UNIDAD DE PATOLOGÍA MAMARIA. FUNDACIÓN INSTITUTO VALENCIANO DE ONCOLOGÍA, UNIDAD DE PATOLOGÍA MAMARIA HOSPITAL VIRGEN DEL CONSUELO VITHAS, VALENCIA, ESPAÑA.

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar omisión de linfadenectomía axilar en pacientes con cáncer de mama N1 triple negativo y HER2-positivo con respuesta axilar tras quimioterapia neoadyuvante. Identificar respuesta axilar en relación con los subtipos moleculares. Descripción de la técnica y presentación de nuestra experiencia. **MÉTODO:** Estudio descriptivo, retrospectivo de 100 pacientes, con cáncer de mama estadios cT1-T3/N1/M0, que recibieron terapia sistémica primaria, entre enero de 2020 y marzo 2024; 72 recibieron quimioterapia y/o terapia anti-HER2 y 28 hormonoterapia; se realizó biopsia y marcaje, con clips de nitinol® del ganglio sospechoso (máximo 3). En la cirugía, se colocó un arpón en el ganglio axilar + BSGC con ^{99m}Tc y azul de metileno. **RESULTADOS:** Se consiguió una respuesta axilar en 52/100 casos (52 %), en 34/52 (65,3 %) fue respuesta patológica completa pCR y en 18/52 ITC (células tumorales aisladas) o micrometástasis. En 48/100 (48 %) se observó macrometástasis por lo tanto se llevó a cabo linfadenectomía axilar (33) o radioterapia axilar (15). La respuesta axilar se produjo en: Luminal A: 26 %, Luminal B: 42 %, HER2-positivo 87 % y triple negativo 77 %. La media ganglionar fue: 3,05. **CONCLUSIONES:** 52 % de la cohorte tuvo una respuesta axilar evitando así la linfadenectomía. Los subtipos HER2-positivo y triple negativo definitivamente tienen mayor tasa de respuesta. El beneficio en los luminales A es escaso, la intención de negativizar la axila es controvertida. Disección axilar

dirigida es un procedimiento oncológicamente seguro; no inferior a la linfadenectomía

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, quimioterapia, neoadyuvante, disección axilar dirigida, tratamiento sistémico primario.

SUMMARY

OBJECTIVE: To evaluate the omission of the axillary lymphadenectomy in patients with N1 breast cancer negative triple and HER2-positive with axillary response after the neoadjuvant chemotherapy, and identify the axillary response in relation to the molecular subtypes. It is a description of the technique and the presentation of our experience. **METHOD:** A descriptive, retrospective study of 100 patients with cT1-T3/N1/M0 stage who received primary systemic therapy between January 2020 and January 2024; 72 of them received chemotherapy and/or anti-HER2 therapy and 28 hormonal therapies; the biopsy and labeling were performed, with nitinol[®] (nickel + titanium) clips of the suspicious lymph node (maximum 3). In the surgery, a harpoon was placed in the axillary node + BSGC with ^{99m}Tc and methylene blue. **RESULTS:** An axillary response was achieved in 52/100 cases (52 %), in 34/52 (65.3 %) it was a complete pathological response pCR and in 18/52 isolated tumor cells or micro metastases. Macrometastasis was observed in 48/100 (48 %) and therefore axillary lymphadenectomy (33) or axillary radiation therapy (15) was performed. The

Recibido: 14/01/2025 Revisado: 04/02/2025

Aceptado para publicación: 18/03/2025

Correspondencia: Dr. Giovanni Vento. Dirección:
Profesor Beltrán Bagueña 8, 46009 Valencia. España.
E-mail: giovannivento1966@gmail.com

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

axillary response occurred in: Luminal A: 26 %, Luminal B: 42 %, HER2-positive 87 % and triple negative 77 %. The mean lymph node was 3.05. **CONCLUSIONS:** The 52 % of the cohort had an axillary response, thus avoiding the lymphadenectomy Luminal A is scarce, the intention to negativize the armpit is controversial. The Target Axillary Dissection is an oncological safe procedure; not less than the axillar lymphadenectomy

KEYWORDS: Cancer, breast, neoadjuvant, chemotherapy, target axillary dissection, primary systemic treatment.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) constituye la neoplasia maligna con mayor incidencia en el mundo, con más de 2 260 000 nuevos casos al año ⁽¹⁾. Si aproximadamente el 10 % de los CM debutan con afectación axilar, se podría inferir que tendríamos unos 250 000 CM con axila positiva, susceptibles de TSP⁽²⁾. En las últimas tres décadas, el manejo de las pacientes con CM se ha caracterizado por una tendencia constante hacia una cirugía axilar menos invasiva, dos estrategias principales han contribuido a esta intención: el desarrollo del procedimiento de ganglio centinela (BSGC) ⁽³⁻⁵⁾ y la introducción de la terapia sistémica primaria (TSP), bien quimioterapia neoadyuvante, terapias anti-HER2, y tratamientos hormonales o biológicos, indicados según cada inmunofenotipo tumoral ⁽⁶⁾.

El alto valor predictivo negativo de GC, en más del 90 %, implica que los pacientes con GC negativo (pN0) probablemente no tengan ganglios adicionales afectos. De hecho, estos pacientes pueden ahorrarse la linfadenectomía axilar (ALND), con la consiguiente ventaja en la disminución de la morbilidad y mejoría en la calidad de vida. Los ensayos clínicos aleatorizados demostraron que el BSGC es de hecho equivalente a la ALND en términos de control de la enfermedad locorregional y supervivencia en pacientes con

CM temprano ⁽⁷⁻¹¹⁾. El ensayo *IBCSG 23-01*, reportó que la realización de ALND representa un sobretratamiento en pacientes con CM en etapa temprana cuyo GC presenta solo células tumorales aisladas (ITC) o mi (focos >0,2 mm - ≤2 mm, pN1mi) y no tiene ningún beneficio en términos de supervivencia libre de enfermedad (SLE) o supervivencia general (SG), estos mismos resultados se podrían extrapolar a las pacientes con ITC/mi tras TSP ⁽¹²⁾.

El TSP se utilizan actualmente en pacientes con CM localmente avanzado para convertir tumores inoperables en resecables o reducir los tumores a una dimensión compatible con la cirugía conservadora de mama, también para valorar la respuesta tumoral *in vivo* y más recientemente para negativizar la axila y así poder omitir la ALND ^(13,14). Los pacientes N+ son los que más se benefician del TSP evaluando la respuesta tanto en la mama como en la axila: sobre todo en los TN y los HER2-positivo ⁽¹⁵⁾. La obtención de un pCR tras TSP, se correlaciona fuertemente con un pronóstico más favorable tanto en SLE como SG ⁽¹⁶⁾. Como el TSP puede inducir fibrosis axilar y alterar el drenaje linfático, los principales problemas asociados con BSGC son la baja tasa de identificación del GC y la alta tasa de falsos negativos (FN). A partir de 2005, con el ensayo *NSABP-27* se inicia la realización del GC posterior a quimioterapia neoadyuvante (QT NEO), pero ya indican el uso de las dos técnicas de detección, azul y ^{99m}Tc, para lograr obtener una tasa de FN por debajo del 10 % ⁽¹⁷⁾. En 2013 los resultados del ensayo *SENTINA* retrasan la posibilidad de realizar con seguridad el GC posterior a QT NEO, debido a las altas tasas de FN y una baja tasa de identificación del GC, pre y posterior a QT NEO ⁽¹⁸⁾. En el mismo 2013, Boughey J, del *MD. Anderson*, demuestra poder reducir la FNR extrayendo al menos dos ganglios centinelas ⁽¹⁹⁾. En 2015 el estudio holandés (*MARI*), realizan el marcaje del ganglio positivo de inicio, con una semilla de ¹²⁵I-

bajando los FN al 7 %⁽²⁰⁾. En 2016. Caudle A y col., en el *MD Anderson* acuña el termino *TAD Target Axillary Dissection*, uniendo la técnica de clips + BSGC, para identificar ganglios positivos en pacientes luego de recibir TSP, disminuyendo de esta manera al 2 % la tasa FN⁽²¹⁾. Nuestra técnica se basa en una modificación de esta última, cuya variante principal es el uso de una semilla de nitinol® y no de I¹²⁵.

Los objetivos de nuestro trabajo fueron:

1. Valorar la omisión de la ALND en las pacientes con CM cT1-T3 cN1M0, con respuesta axilar (RPA) tras TSP.
2. Identificar la respuesta axilar en relación con los subtipos moleculares y verificar si tiene alguna utilidad en las pacientes luminales.
3. La descripción y experiencia en 50 meses de la técnica en el Instituto Valenciano de Oncología (IVO), España.

MÉTODO

Se expone un estudio descriptivo y retrospectivo. La cohorte está conformada por 100 pacientes, seleccionadas entre enero de 2020 y marzo 2024, (99 ♀ y 1♂), con CM, cT1-T3N1M0 que recibieron TSP, 72 recibieron quimioterapia y/o terapia anti-HER2 y 28 pacientes recibieron hormonoterapia. 95 pacientes con carcinoma ductal infiltrante (CDI) y 5 con carcinoma lobulillar infiltrante (CLI). Tamaño tumoral medio de 35 mm (6 mm- 90 mm). Edad media 53,5 años (28-81) (Cuadro 1).

Todas las biopsias fueron sometidas a inmunohistoquímica, los subtipos de CM y sus respectivos tratamientos fueron:

- Luminal A, 24 pacientes:
 - 6 recibieron quimioterapia neoadyuvante AC x 4 + Taxol x 12 ciclos.
 - 18 pacientes con HT NEO, las pacientes premenopáusicas,
 - 7 fueron bloqueados con goserelina + Letrozol x 6 m.

- 11 posmenopáusicas recibieron Letrozol/ Anastrozole x 6 meses.
- Luminales B, 39 pacientes:
 - 20 recibieron quimioterapia neoadyuvante AC x 4 + Taxol x 12.
 - 13 pacientes con HT NEO, estas fueron tratadas con letrozol + Ribociclib x 6 meses. (Ensayo Ribolaris).
 - 4 pacientes con letrozol x 6 m.
 - 2 pacientes recibieron goserelina + letrozol.
- HER2-positivo, 24 pacientes: tratadas con transtuzumab + pertuzumab + taxol + o - AC x 4.
- TN, 13 pacientes: Tratadas con AC x 4 + Taxol x 12 + o -carboplatino.

Cuadro 1. Descripción de las variables del estudio (n = 100).

Diagnóstico AP	n (%)
CDI	95 (95)
CLI	5 (5)
Inmunohistoquímica	
Luminal A	24 (24)
Luminal B	39 (39)
HER2	24 (24)
Triple negativo	13 (13)
Tamaño tumoral al diagnóstico:	
T1	31 (31)
T2	58 (58)
T3	11 (11)
Grado histológico	
Grado 1	22 (22)
Grado 2	58 (58)
Grado 3	20 (20)
Cirugía	
Conservadora	81 (81)
Mastectomía	19 (19)

AP: anatomopatológico; n: tamaño muestral; CDI: carcinoma ductal infiltrante. CLI: Carcinoma lobulillar infiltrante.

Se realiza siempre biopsia con aguja gruesa (BAG) del ganglio sospechoso (NO se realiza PAAF), al inicio se marcaban hasta dos ganglios, ahora se marca un solo ganglio, el más caudal, de un máximo de 3 adenopatías sospechosas (cortical > 3 mm) con un clip metálico, de nitinol® (titanio + níquel), y preferiblemente en forma de “U”, es mejor para ser localizado por los patólogos al momento de la biopsia extemporánea, generalmente el clip es colocado, en el mismo acto de la toma de biopsia. En todas las pacientes se realizó mamografía, ecografía y RM pre y posterior TSP. Se incluyeron solo pacientes con respuesta radiológica completa o parcial mayor.

CIRCUITO Y TÉCNICA

El día antes de la cirugía, entre las 10 y 11 am, se realiza en medicina nuclear la linfografía externa para detectar el GC marcado con isótopo radioactivo, se inyectan aproximadamente 4 mCi subareolar de ^{99m}Tc y al cabo de 30-40 min se adquieren las imágenes para comprobar la localización de (los) ganglio(s) centinela(s). Posteriormente, el día de la cirugía, a las 08 am, antes de ingresar al área de hospitalización, el paciente se dirige a la unidad de radiología mamaria, donde en anestesia local, se coloca un arpón en el ganglio y si es necesario también

en la mama; luego ingresan al hospital y en quirófano se inyectan 2 cm³ de azul de metileno subareolar 20 min antes de iniciar la cirugía, uno de los cirujanos realiza 5-10 min de masaje sobre la mama para facilitar la migración del azul a la axila (Figura 1,2). Se realiza RX del(os) ganglio(s) extraído (s) para confirmar la presencia del clip (Figura 3). Luego los ganglios, tanto el marcado como los centinelas, son llevados al laboratorio de anatomía-patológica; en nuestro centro son procesados, de manera intraoperatoria mediante la técnica *OSNA* (*one step acid nucleic amplification*), determinando así el número de copias de RNAm de citoqueratina 19 (CK 19) en el GC, el proceso dura unos 20 min aproximadamente, si el resultado es de 0 a 250 copias de RNAm, se trata de células tumorales aisladas, de 250 copias a 5 000 son micrometástasis y más de 5 000 son macrometástasis. Dada poca probabilidad de encontrar otros ganglios afectados con *OSNA* < 25 000⁽²⁴⁾. Hemos elevado nuestra línea de corte para VAX, por ende, en nuestra serie donde todos los ganglios son evaluados por técnica *OSNA*, salvo los ensayos clínicos que no contemplan el mismo, la suma de las copias reportadas en ganglios estudiados, no debe superar las 25 000 copias para no realizar la *ALND*.



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



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

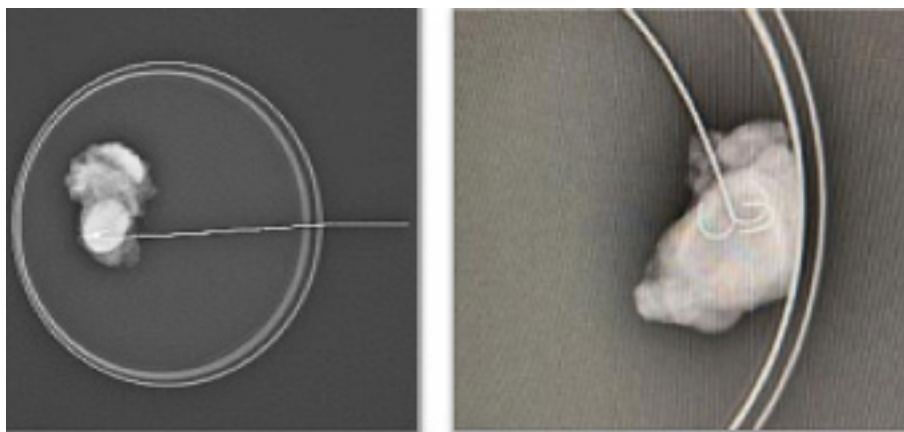


Figura 3. RX ganglio: adenopatía axilar con clip y arpón.

Las heridas son cerradas con sutura continua absorbible. No se colocan drenajes ni en axila, ni en la mama, excepto si se realiza mastectomía y/o vaciamiento axilar. La paciente generalmente es dada de alta a primera hora del día siguiente. Los resultados definitivos de las biopsias están en un promedio 7 días.

Las terapias adyuvantes, tratamiento sistémico y radioterapia, fueron discutidas en el comité de tumores multidisciplinario. Los tratamientos fueron planteados según práctica clínica habitual.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con CM cT1-T3 N1 al diagnóstico.
- Ser mayores de 18 años.
- Pacientes con CM N1 que han recibido tratamiento sistémico primario, bien hormonoterapia, tratamiento anti-HER2 o quimioterapia.
- Realización de marcaje del ganglio positivo pre-TSP.
- Pacientes intervenidas en el IVO con consentimiento informado.

- Pacientes con respuesta radiológica completa o parcial mayor.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con CM cN2 al diagnóstico.
- Pacientes sin respuesta clínica- radiológica al TSP.

RESULTADOS

100 pacientes con CM recibieron TSP, se consiguió una RPA en 52/100 casos (52 %), en 34/52 (65 %) fue respuesta patológica completa pCR y en 18/52 (34,6 %) de las cuales 14 ypN1mi(sn), y 4 ITC ypN0 (i+) sn. En 48 pacientes se observó macrometástasis en 33 pacientes se llevó a cabo ALND y en 15 Rt axilar, la mayoría de estas últimas estaban incluidas en el ensayo *ADARNAT* (Cuadro 2). En 50 meses de seguimiento (con una media de 20 meses, 3-50) no se han producido recaídas axilares ni a distancia. En 14/33 (42 %) linfadenectomías se encontraron más ganglios metastásicos. Se realizaron 81 cirugías conservadoras y 19 mastectomías (Cuadro 1).

Analizando por subtipos moleculares, la respuesta patológica axilar se produjo en:

Luminal A: 6/24 (26 %): 4ypN0 y 2ypmi(sn).

Luminal B: 15/39 (42 %): 8ypN0, 5 ypN1mi(sn), y 2 ITC ypN0(i+) sn.

HER2-positivo 21/24 (87 %): 16ypN0, 4ypN1mi(sn), y 1 ITC ypN0(i+) sn.

Triple Negativo: 10/13 (77 %): 6ypN0, 3 ypN1mi(sn), y 1 ITC ypN0(i+) sn.

Cabe destacar que el 45 % de los ganglios ypN1mi(sn) analizados por la técnica *OSNA* eran de baja carga tumoral, entre 250 y 500 copias de RNAm. 80 % pacientes tenían grado histológico 2 o 3 (Cuadro 2).

No hubo inconvenientes graves en la colocación de los arpones, ni sangrados importantes que reportar.

Cuadro 2 Análisis descriptivo de la disección axilar dirigida. (n=100)

TAD	n (%)
Nº GC	
1	5 (5)
2	23 (23)
3	42 (42)
4	22 (22)
5 o más	8 (8)
Resultado AP del ganglio	
Respuesta patológica axilar	52 (52)
Completa	34
ITC células tumorales aisladas	4
Micrometástasis	14
Macrometástasis	48 (48)
Nº de ALND	33
Resultado AP en las pacientes con ALND	
GC el único positivo	19 (57)
Mas carga tumoral además de GC	14 (42)
Coincidencia del GC con el marcado con semilla	88 (88)

No se observó migración del clip ganglionar, a pesar de ser una de nuestras preocupaciones iniciales, se obtuvo el 99 % de detección del ganglio axilar marcado con clips, solo en una paciente no se acertó en la colocación del arpón en el ganglio marcado. La media de ganglios en la TAD fue de: 3,05 (Rango 1-7). La tasa de concordancia entre el GC y el ganglio marcado fue del 88 % (88/100) (Cuadro 2).

Entre las pacientes sometidas a *ALND*, en 20 de 33 casos, 60,6 % no se encontraron otros ganglios metastásicos, en los 13 restantes, 5 tuvieron 1 solo ganglio positivo, 6 pacientes entre 2 - 4 ganglios. Llama la atención 2 pacientes con respuesta radiológica completa y carcinoma lobulillar infiltrante tuvieron 10 y 17 ganglios adicionales respectivamente en la *ALND*.

DISCUSIÓN

La *TAD*, validada en la literatura ⁽¹⁹⁻²¹⁾, reduce al mínimo la posibilidad de FN, en nuestro caso hacemos una modificación en el uso de la semilla, utilizamos un clip de nitinol® en forma de “u” preferiblemente y no una semilla de ¹²⁵I, de esta manera no tenemos la dificultad del manejo de una semilla radioactiva; nuestros radiólogos no han tenido prácticamente inconvenientes en la localización de la semilla, en especial cuando existe una respuesta radiológica completa.

En el IVO la técnica es factible, gracias al trabajo conjunto de los servicios de cirugía, oncología médica, oncología radioterápica, radiología, medicina nuclear y anatomía patológica. Más del 50 % de la cohorte tuvo una respuesta ganglionar, bien completa o como *ITC* o *mi*, de esta manera se evitó la linfadenectomía axilar con la morbilidad que este conlleva.

Moo y col., sostenían que se debería omitir la linfadenectomía axilar solo en aquellos casos en que se negativiza totalmente el ganglio axilar pCR, pero no cuando quedan *ITC* o micrometástasis por el alto riesgo de otros ganglios positivos ⁽²²⁾. Pero, este trabajo se le podría objetar que la axila fue evaluada casi siempre solo clínicamente, que los ganglios positivos no fueron marcados y que el trazador fue utilizado a discreción del equipo quirúrgico.

Parece obvio que los pacientes con enfermedad axilar residual después de TSP tendrían un peor pronóstico en comparación con los pacientes que presentan una pCR. Sin embargo, no está del todo claro si una baja carga tumoral residual influye en el pronóstico de la misma manera. En particular, la importancia clínica de la micrometástasis axilar posterior a TSP aún no se ha determinado.

Analizando el estado patológico de los ganglios posterior a TSP en una cohorte piloto de pacientes diagnosticados cN +, pasados a ypN-, Tinterríy col., en Milán, tuvieron

evidencias preliminares de que los pacientes con SLN micrometastásica ypN1mi (sn) tienen SG y SLE similares a los de los pacientes pCR, ypN0(sn). Por el contrario, estos resultados fueron significativamente peores en pacientes ypN1/3(sn) ⁽²³⁾. Estos hallazgos están en línea con el reciente estudio holandés de Van Nijnatten y col., que evaluaron el pronóstico de acuerdo con la enfermedad axilar residual en pacientes N+ y mostró que los pacientes con ypN0 y ypN1mi tienen SLE y SG similares a largo plazo, mientras que los pacientes con ypN1-3 tienen un pronóstico significativamente menos favorable ⁽²⁵⁾. Es también posible que en la gran mayoría de las pacientes con micrometástasis tras TSP la *ALND* sea innecesaria, como lo demostró el estudio *IBCSG 23-01* en cirugía inicial cN0. Al igual que en el estudio *NEONOD 2* ⁽²³⁾, pretendemos verificar si es oncológicamente seguro no realizar linfadenectomía axilar en aquellas pacientes con respuesta axilar, bien completa o con poca carga residual.

Estos ensayos clínicos ^(12,23,25) en conjunto con la experiencia del *MD Anderson* ⁽²¹⁾, son los que nos llevaron a plantear este nuevo enfoque quirúrgico en el manejo de la axila posterior a TSP, con muy buenos resultados tanto en la detección del ganglio, como hasta ahora en la recaída local, SG y SLE.

Al comparar nuestros resultados con tres grandes series de la literatura ⁽²⁶⁻²⁸⁾, vemos que los porcentajes de recaída local son muy bajos inclusive en aquellos estudios en que no utilizaron el marcaje del ganglio afecto con clips, no superando el 2 %. De hecho, en el estudio del IEO, publicado en el 2023, con 222 casos cN1 y una negativización del 55 %, similar a la nuestra, el porcentaje de recaída local no supera el 1,6 % ⁽²⁶⁾.

Respondiendo al objetivo principal, hemos podido omitir la linfadenectomía axilar en 51 % de las pacientes con cáncer de mama N1, con RPA tras TSP. Nuestra tasa de localización del

ganglio es del 99 %, y nuestra media de ganglios extraídos (3,05) nos lleva, una vez más, a afirmar la realización de TAD tras QT, tal y como está descrita en la literatura ^(26,28).

En cuanto a la interrogante de los subtipos más respondedores, los HER2 y los TN son por mucho los que más se negativizan, en nuestro caso 86 % y 66 % respectivamente cónsono con el trabajo de Barrio y col. ⁽²⁷⁾, donde solo había pacientes TN y HER2-positivo, y los índices de respuesta ganglionar fueron del 90 %, con una recurrencia regional de un solo paciente a los tres años. Por lo tanto, pensamos, que estos subtipos moleculares son los que realmente podemos evitar la ALND. El problema es como siempre en los luminales B, que tienen una respuesta de un 40 % y que quedan como siempre un poco a la deriva y que se debe analizar caso por caso y cuando no responden se debe realizar la ALND. En el caso de los luminales A con una respuesta tan baja de un 25 %, creemos que si la axila tiene uno o dos ganglios positivos de inicio no tiene sentido esperar en una negativización de la misma, sino más bien tomar la decisión en función de la respuesta del tumor en la mama y considerar el tratamiento axilar según los criterios de Giuliano.

En cuanto a no realizar ALND en los casos de células tumorales aisladas o micrometástasis, quizás el punto más álgido, la probabilidad de encontrar otros ganglios en este escenario no supera el 10 %, como vemos en la serie de Moral P y col. ⁽²⁸⁾, por lo tanto, estos pacientes que además van a recibir radioterapia no tendrían más riesgo de recaída regional. En nuestra experiencia, en el caso de macrometastasis hemos encontrado un 40 % de ganglios adicionales, pero hasta ahora no hemos tenido recaídas axilares ni a distancia.

Definidamente, como vemos en una revisión del año 2020 de Piltin y col., hay un incremento paulatino desde el 2009 de BSGC en pacientes N+ posterior a TSP, haciendo disminuir en el período 2015-2019 la ALND en más del 50 % ⁽²⁹⁾.

Si bien algunos grandes hospitales no marcan el ganglio positivo al inicio y solo realizan BSGC, las principales sociedades científicas (NCCN, SESPM, *Consenso de St Gallen*) recomiendan, al igual que en nuestra práctica, la disección axilar dirigida, extrayendo el ganglio previamente marcado y realizando también la técnica de GC con doble trazador; obteniendo así al menos 3 ganglios linfáticos ⁽³⁰⁾. En conclusión, 52 % de la cohorte tuvo una respuesta axilar evitando así la ALND. Los subtipos HER2-positivo y TN definitivamente tienen la mayor tasa de respuesta, entre 60 % y 80 %. El beneficio en los luminales A es escaso, la intención de negativizar la axila es controvertida. TAD es un procedimiento oncológicamente seguro; no inferior a ALND.

Responsabilidades éticas: Todas las pacientes tienen firmado el consentimiento informado. La información de las pacientes incluidas en nuestro trabajo ha sido tratada de manera anónima y confidencial. La base de datos generada por nuestra unidad solo es accesible por miembros del equipo, quedando protegida de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación. El presente trabajo fue presentado, aprobado y es seguido por el Comité de Tumores Multidisciplinario del Instituto Valenciano de Oncología IVO. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todas las participantes se ajusta a lo dispuesto en la Ley de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales y siguiendo las normas de bioética de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas.

Financiación: Esta investigación no ha recibido ayudas que provengan de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Se declara que el estudio está realizado con los mismos materiales, personal y recursos del IVO.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos: A todas nuestras pacientes que son unas guerreras en la lucha contra esta enfermedad y a todo el personal médico-sanitario y administrativo del IVO que nos permite cumplir nuestro trabajo con profesionalidad, celeridad y ética.

REFERENCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
2. Sociedad Española de Oncología Médica. SEOM. Las cifras de cáncer de España. (consultado 09 de agosto 2023), Disponible en: URL: www.seom.org.
3. Giuliano A, Kirgan D, Guenther M, Morton D. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg.* 1994; 220(3):391-401.
4. Giuliano A. The evolution of sentinel node biopsy for breast cancer: Personal experience. *Breast J.* 2020;26(1):17-21.
5. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg V, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer - a multicenter validation study. *N Engl J Med.* 1998;339:941-946.
6. Fisher B, Brown B, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol.* 1997;15:2483-2493.
7. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin A, Goyal RG, Newcombe J, Dixon M, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: The ALMANACH trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:599-609.
8. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, Julian TB, Anderson SJ, Brown AM, et al. Morbidity results of the NASBP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol.* 2010;102:111-118.
9. Veronesi U, Paganelli G, Viale A, Luini S, Zurrada V, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:546-553.
10. Giuliano A, Ballman K, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, et al. Effect of axillary dissection vs. no axillary dissection on 10-year overall survival among women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(10):918-926.
11. García-Etienne C, Mansel R, Tomatis M, Heil J, Bingazoil L, Ferrari A, et al. Trends in axillary node dissection for early-stage breast cancer in Europe: Impact of evidence on practice. *Breast.* 2019;45:89-96.
12. Galimberti V, Cole BF, Viale G, Veronesi P, Vicini E, Intra M, et al. International Breast Cancer Study Group Trial 23-01. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with breast cancer and sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): 10-year follow-up of a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(10):1385-1393.
13. Budzar AU, Valero V, Ibrahim NK, Francis D, Broglio KR, RTherault RL, et al. Neoadjuvant therapy with paclitaxel followed by 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy and concurrent trastuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer: An update of the initial randomized study population and data of additional patients treated with the same regimen. *Clin Cancer Res.* 2007;13:228-233.
14. Mamtani AV, Barrio TA, King KJ, VanZee G, Plitas M, Pilewskie, et al. How often does neoadjuvant chemotherapy avoid axillary dissection in patients with histologically confirmed nodal metastasis? Results of a prospective study. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:3467-3474.
15. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, Kuerer H N, Sneige A, Budzar U, et al. Outcome after pathological complete eradication of cytologically proven breast cancer node metastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005;23:9304-9311.
16. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: The CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384:164-172.
17. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, Smith R, Julian T, Miller B, Bear HD, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2694-702.

18. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013;14:609-618.
19. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: The ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013;310:1455-1461.
20. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, et al. Making axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: The MARI procedure. *Ann Surg.* 2015;261(2):378-382.
21. Caudle AS, Yang WT, Krishnamurthy S, Mittendorf EA, Black DM, Gilcrease MZ, et al. Improved axillary evaluation following neoadjuvant therapy for patients with node-positive breast cancer using elective Evaluation of clipped nodes: Implementation of targeted axillary dissection. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1072-1078.
22. Moo TA, Edelweiss M, Hajiyeva S, Stempel M, Raiss M, Zabor EC, et al. Is low-volume disease in the sentinel node after neoadjuvant chemotherapy an indication for axillary dissection? *Ann Surg Oncol.* 2018;25(6):1488-1494.
23. Tinterri C, Canavese G, Bruzzi P, Dozin B. NEONOD 2: Rationale and design of a multicenter non-inferiority trial to assess the effect of axillary surgery omission on the outcome of breast cancer patients presenting only micrometastasis in the sentinel lymph node after neoadjuvant chemotherapy. *Contemp Clin Trials Commun.* 2019;23:17:100496.
24. Peg V, Sansano I, Vieites B, Bernet L, Cano R, Córdoba A, et al. Role of total tumour load of sentinel lymph node on survival in early breast cancer patients. *Breast.* 2017;33:8-13.
25. Van Nijnatten TJ, Simons JM, Moosdorff M, de Munck L, Lobbes MB, van der Pol CC, et al. Prognosis of residual axillary disease after neoadjuvant chemotherapy in clinically node-positive breast cancer patients: Isolated tumor cells and micrometastases carry a better prognosis than macrometastases. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;163(1):159-166.
26. Galimberti V, Ribeiro Fontana SK, Vicini E, Morigi C, Sargenti M, et al. This house believes that: Sentinel node biopsy alone is better than TAD after NACT for cN+ patients. *Breast.* 2023;67:21-25.
27. Barrio AV, Montagna G, Mamtani A, Sevillamedu V, Edelweiss M, Capko D, et al. Nodal recurrence in patients with node-positive breast cancer treated with sentinel node biopsy alone after neoadjuvant chemotherapy-a rare event. *JAMA Oncol.* 2021;7(12):1851-1855.
28. Moral P, Delgado S, Ballester H, Ponce J, Martín T, Peiró G. Biopsia del ganglio centinela y disección axilar dirigida en mujeres con cáncer de mama y axila positiva en el momento del diagnóstico: caminando hacia el futuro. *Rev Senol Patol Mam.* 2023;(36):100402.
29. Piltin MA, Hoskin TL, Day CN, Davis J Jr, Boughey JC. Oncologic outcomes of sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(12):4795-4801.
30. Vento G, Fuster C, Maisto V, Rios A, Gavilá J, Guerrero A, et al. Disección axilar dirigida tras tratamiento sistémico primario en cáncer de mama N1. Validación de la técnica y experiencia a los 4 años. *Rev Senol Patol Mamar.* 2024;37(3):100605.

MELANOMA CUTÁNEO, PERSPECTIVAS ACTUALES EN TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

LUIS J SOLÓRZANO PEÑA, YIHAD KHALEK MÉNDEZ

SERVICIO DE SARCOMAS Y MELANOMAS. SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO-IVSS. CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

El melanoma cutáneo es una patología que experimentó un incremento significativo en incidencia a lo largo de los últimos 50 años del siglo XX, en la actualidad y según la Sociedad Americana del Cáncer, se ha estabilizado. El diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de los pacientes con esta patología es fundamental para alcanzar la curación y evitar tratamientos quirúrgicos más extensos que repercutan en la calidad de vida. En las últimas décadas han aparecido nuevos medicamentos en el mercado, que han modificado la evolución de la enfermedad avanzada locoregional o a distancia, impactando en la supervivencia de pacientes afectados por la enfermedad, esto es evidente en países donde hay acceso público a este tipo de terapias. La presente revisión pretende destacar los conceptos actuales en el diagnóstico y tratamiento quirúrgico de esta patología.

PALABRAS CLAVE: Melanoma, incidencia, tratamiento quirúrgico, perspectivas.

SUMMARY

The cutaneous melanoma is a pathology that experienced a significant increase in incidence throughout the last 50 years of the 20th century; currently, and according to the American Cancer Society, it has stabilized. The early diagnosis and the timely treatment of the patients with this pathology is essential to achieve a cure and avoid more extensive surgical treatments that impact the quality of life. In recent decades, new medications have appeared on the market, which have modified the evolution of the advanced locoregional or distant disease, impacting the survival of the patients affected by the disease. This is evident in the countries where there is public access to this type of medicine therapies. The present review aims to highlight the current concepts in the diagnosis and in the surgical treatment of this pathology.

KEY WORDS: Melanoma, incidence, surgical treatment, perspectives.

Recibido: 10/09/2024 Revisado: 15/10/2024

Aceptado para publicación: 09/01/2025

Correspondencia: Dr. Luis Javier Solórzano Peña.

Servicio Oncológico Hospitalario-IVSS.

Tel: 0412.8037113

E-mail: ljsolorzanop@gmail.com

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

INTRODUCCIÓN

El melanoma cutáneo es una entidad nosológica que experimentó un incremento significativo en incidencia a lo largo de los últimos 50 años del siglo XX, actualmente y según el último boletín de la Sociedad Americana del Cáncer para 2024, estas cifras se han estabilizado, este fenómeno es debido quizás a la incorporación de nuevas moléculas al arsenal terapéutico que han modificado positivamente la evolución natural de la enfermedad.

La tasa de supervivencia relativa a 5 años para todos los cánceres combinados ha aumentado de 49 % para la década de los 70, a 69 % entre 2013 y 2019. La supervivencia actual para el melanoma, al menos en EE.UU alcanza el 94 %, esto va directamente relacionado con la aparición de estas nuevas terapias, ya mencionadas, que han revolucionado el tratamiento del melanoma metastásico, incluidas las inmunoterapias de primera y segunda generación como los anti-CTLA4, anti PD-1 y los inhibidores específicos tales como el *BRAF* y del *MEK* ⁽¹⁾.

En Venezuela para el año 2022, según el Observatorio Global del Cáncer (GLOBOCAN), el melanoma ocupó el lugar número 22 en incidencia con 62 947 casos y el lugar número 25 en mortalidad con 31 737 defunciones ⁽³⁾.

Al profundizar en la incidencia, se observó que la tasa estandarizada por edad publicada en GLOBOCAN para Venezuela es de 1,5, en comparación, las tasas estandarizadas de EE.UU y Australia fueron de 16,5 y 37,0 respectivamente, siendo sustancialmente más baja en Venezuela ⁽³⁾. Apesar de no ser un problema público en nuestro país, debemos estar actualizados en su manejo y asegurar una mejor evolución del paciente afectado.

Sin dejar pasar por alto los avances tecnológicos recientes en el análisis genético de los

tumores, que permiten estudiar las mutaciones a gran escala, como las mutaciones del BRAFV600, el estándar en el diagnóstico del melanoma sigue siendo la evaluación clínica, dermatoscópica e histopatológica con hallazgos que incluyen asimetría, celularidad marcada, bordes mal delimitados y a estudios de inmunohistoquímica que permiten la confirmación diagnóstica; por supuesto, es fundamental un patólogo o dermatopatólogo con experiencia ⁽⁴⁾. La información patológica es fundamental para el clínico a la hora de ofrecer al paciente las opciones terapéuticas disponibles, ya que las características histopatológicas reportadas por el anatomopatólogo permiten estadificar la lesión adecuadamente y predecir su comportamiento biológico.

Si bien el descubrimiento de nuevas moléculas y terapias *target* o específicas, han revolucionado la manera en la que se trata el melanoma tal como ya lo indicaba Khalek en el 2008 ⁽²⁾, el tratamiento quirúrgico no ha sufrido grandes variaciones y sigue siendo el estándar de oro en su manejo ⁽⁵⁾.

MANEJO DE LESIONES SOSPECHOSAS

Toda lesión pigmentada con sospecha clínica de melanoma debe researse con un margen clínico de al menos 2 mm por lado, incluyendo tejido celular subcutáneo. Si su ubicación anatómica implica que la biopsia excisional dificulta la síntesis de la herida o compromete la armonía de las facciones de la persona o su estética, es mejor optar por una biopsia incisional. La idea es no producir modificaciones en la anatomía local, y por tanto, del drenaje linfático garantizando más certeza en la biopsia de ganglio centinela, de ser el caso ⁽⁵⁾.

Al momento del diagnóstico, mediante biopsias incisionales, es importante guiar las biopsias de lesiones sospechosas a través de dermatoscopia, para identificar la parte más maligna de la lesión y evitar el subestadiaje

de la misma. Es importante destacar que el riesgo de metástasis a ganglios linfáticos o la supervivencia global no se han visto afectadas cuando se comparan las biopsias excisionales, incisionales o por afeitado ⁽⁵⁾.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO LOCAL

La extensión de la resección en el melanoma invasivo debe abarcar piel y tejido celular subcutáneo, pero sin incluir la fascia, el periostio o pericondrio de tejidos vecinos. Los márgenes de resección se estiman en función del nivel de Breslow reportado por el patólogo en la biopsia diagnóstica.

El margen recomendado para la cirugía definitiva se basa en los trabajos clásicos ⁽⁶⁻⁹⁾ que demostraron que grandes márgenes no equivalen a mejor supervivencia, o control local de la enfermedad. Es así que los márgenes mínimos recomendados con base en el Breslow según la NCCN son:

In situ: 0,5 a 1 cm de margen
 ≤ 1,0 mm 1 cm de margen
 >1,0-2,0 mm 1 a 2 cm de margen
 >2,0-4,0 mm 2 cm de margen
 > 4 mm 2 cm de margen.

BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA

La biopsia de ganglio centinela (BCG) fue desarrollada para identificar metástasis no evidentes clínica o imagenológicamente, evitando así linfadenectomías innecesarias. Las indicaciones de la misma siguen manejándose bajo los mismos criterios desarrollados por Morton D y col. ⁽¹⁰⁾, en 1990 al exponer sus primeros resultados en un congreso oncológico y que ha sido referente en el uso de la técnica primero en melanoma y luego en otros tipos de cáncer, publicado finalmente en 1992 ⁽¹¹⁾.

El ganglio centinela (GC) positivo se ha identificado en aproximadamente el 5,2 % de los melanomas delgados (≤1 mm) y en el 8 % de los

melanomas mayores de 0,8 mm. La ulceración se asocia con mayor riesgo para ganglio centinela positivo, no así el número de mitosis. Por tal motivo, la BGC debe ofrecerse para lesiones a partir de T1b (0,8 mm-1,0 mm) o lesiones de 0,8 mm o menos con ulceración u otro factor de riesgo histológico asociado ^(5,12).

Estos criterios fueron establecidos a raíz de numerosos estudios, entre los que mencionaremos, particularmente tres: *El MSLT-I*, *MSLT-II* y el estudio *DeCOG-SLT*. En el año 2014, Morton y col., publicaron los resultados del ensayo *MSLT-I* en donde se comparaba la realización de la BGC con linfadenectomía en caso de GC positivo vs., la resección del melanoma sin BGC seguido de observación. Es importante destacar que en este ensayo se describen como melanomas de grosor intermedio aquellos con Breslow entre 1,2 mm y 3,5 mm, y melanomas de mayor espesor como aquellos con Breslow mayor de 3,5 mm ⁽¹²⁾.

Cuando evaluamos el grupo de grosor intermedio y BGC positivo a los que se realizó linfadenectomía, la tasa de supervivencia melanoma específica a 10 años fue de 62,1 ± 4,8 % vs. 41,5 ± 5,6 % para aquellos en los que se realizó solo observación con una P estadísticamente significativa (0,006); sin embargo, esta diferencia no se observó en el grupo de pacientes con melanomas de mayor espesor ⁽¹²⁾.

A la luz de estos resultados se confirmó que al menos en los melanomas de grosor intermedio, la detección precoz de las metástasis mediante BGC seguido de linfadenectomía mejora la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia específica para melanoma ⁽¹²⁾.

Posterior a la publicación del estudio surgieron algunas críticas en cómo se desarrolló el mismo: los grupos no se aleatorizaron desde el principio, por lo que pudiera existir un sesgo de selección, ya que en el análisis se estarían comparando dos grupos totalmente diferentes, uno en el que se valora enfermedad microscópica (aquel en el que se realizó BGC con posterior linfadenectomía)

y otro con enfermedad macroscópica con peor pronóstico (aquel en el que se realizaba observación y posterior linfadenectomía cuando se presentaba la metástasis clínicamente). Además, la clasificación del melanoma de grosor intermedio fue una división arbitraria ya que no seguía los parámetros recomendados por las guías clínicas del momento. Por último, pero no menos importante, no se informó acerca de los resultados de los melanomas con Breslow menor de 1,2 mm, argumentando que se trataba de un grupo muy pequeño ⁽¹²⁾.

Analizando los problemas que desde el punto de vista estructural tuvo el *MSLT-I*, se llevaron a cabo otros estudios cuyo objetivo era demostrar que la linfadenectomía en pacientes con GC positivo no impactaba de forma importante en la supervivencia.

Uno de los estudios más reconocidos es el ensayo del grupo alemán, llamado *DeCOG-SLT*, publicado en *The Lancet* en el 2016, donde se incluyeron 1 269 pacientes con metástasis detectada mediante BGC. En este estudio se excluyeron pacientes con melanoma localizados en cabeza y cuello, el Breslow era de al menos 1 mm, y el GC tenía micro metástasis o células tumorales aisladas (CTA), descartándose aquellos pacientes con microsatelitosis, metástasis en tránsito y macrometástasis en el GC. Cabe destacar que en esta oportunidad se comienzan a utilizar los criterios de Rotterdam para el cálculo del volumen tumoral en el ganglio linfático ⁽¹³⁾.

En el *DeCOG-SLT* los pacientes se aleatorizaron antes de la cirugía para realizar seguimiento estrecho en un grupo vs., linfadenectomía en el otro grupo. Del total de pacientes solo se aleatorizaron 483, ya que un gran número de pacientes no quiso participar, quedando 241 pacientes en el brazo de observación y 242 en el grupo de linfadenectomía. El estudio cerró antes de alcanzar la cantidad de pacientes estimada desde el inicio ⁽¹³⁾. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de metástasis a distancia

que finalmente fue similar en ambos grupos 77 % para el grupo de observación vs. 74,9 % en el grupo de linfadenectomía ($P=0,87$). Tampoco se observó diferencias en la supervivencia global (SG) a 3 años, ni en supervivencia libre de recaída a 3 años. Sin embargo, si se logró evidenciar una mejoría discreta en el control regional de la enfermedad con un 8 % de recaídas en el grupo de linfadenectomía vs. 15 % en el grupo de observación ⁽¹³⁾.

Un punto importante del *DeCOG-SLT* fueron los eventos adversos relacionados con la cirugía, que como se esperaba, fueron mayores en el brazo de linfadenectomía con el hallazgo de dolor crónico en 89 % y linfedema en el 8 % de los casos. Otros eventos adversos descritos fueron: la infección del sitio quirúrgico, hematomas, seromas, y daño nervioso que impactó negativamente en la calidad de vida de los pacientes ⁽⁷⁾. Uno de los aspectos en contra de los resultados del estudio es que el bajo número de pacientes reclutados, además del sesgo de selección que supuso no incluir pacientes mayores de 75 años, ni los melanomas de cabeza y cuello, y de aquellos GC con alta carga tumoral (mayor de 5 mm) y por último la limitante de no contar con un servicio de anatomía patológica que centralizara la evaluación de los especímenes ⁽¹³⁾.

Apesar de todo lo anterior el estudio *DeCOG-SLT* nos deja que, en aquellos pacientes menores de 75 años, con diagnóstico de melanoma de tronco y extremidades, Breslow de grosor intermedio, con metástasis en el GC menor de 1 mm, la linfadenectomía no parece aportar ningún beneficio frente a la vigilancia estrecha ⁽¹³⁾.

Posteriormente en el año 2017 fue publicado el estudio *MSLT-II* en el *New England Journal of Medicine* que también buscaba establecer el valor de la linfadenectomía en aquellos pacientes con metástasis ganglionar tras la realización de la BGC. Este ensayo incluyó 3 531 pacientes durante 9 años y finalmente

se pudieron aleatorizar 1 939, de los cuales 971 se asignaron al brazo de linfadenectomía y 968 al brazo de observación. Los controles se realizaron cada 4 meses durante 2 años, cada 6 meses durante 3 años y posteriormente anual⁽⁸⁾. A diferencia del estudio *DeCOG*, en este ensayo se incluyeron melanomas de cabeza y cuello y pacientes con macrometástasis (33,2 % en el grupo de linfadenectomía y 34,5 % en el grupo de observación)⁽¹⁴⁾.

Después de una media de seguimiento de 3 años no se encontró diferencias significativas en la tasa media de supervivencia específica para melanoma entre ambos grupos ($P=0,42$). En el análisis de subgrupos, según el volumen tumoral del GC no se apreció ningún grupo que se beneficiara de linfadenectomía. También se pudo observar que el GC positivo que se detecta por reacción en cadena de polimerasa, no por hematoxilina y eosina (micrometástasis), que constituye el 12 %, no parece afectar la supervivencia por lo que es similar a la de los pacientes con GC negativo. Cuando se analiza la supervivencia libre de enfermedad, fue ligeramente mayor en el grupo de linfadenectomía frente a la del grupo de observación ($P=0,05$), esto debido a que el grupo de observación presentó mayores tasas de recaídas regionales. Es importante destacar que no hubo diferencias significativas en la supervivencia libre de metástasis a distancia entre ambos grupos. Este estudio también evaluó los eventos adversos relacionados con cirugía siendo más frecuentes en el grupo de linfadenectomía, se destaca el linfedema como la mayor complicación, reportada en el 24,1 % de los casos⁽¹⁴⁾.

Hay que tener en cuenta que el *MSLT-II* excluyó pacientes de alto riesgo, aquellos con extensión extracapsular presente en el GC, aquellos con microsatelitosis, cuando existían más de 3 ganglios comprometidos y aquellos pacientes inmunosuprimidos⁽¹⁴⁾.

A la luz de la evidencia actual y estos estudios que hemos analizado podríamos decir que la linfadenectomía en pacientes con melanoma y GC positivo no mejora la supervivencia específica para melanoma frente a la observación y vigilancia estrecha. Sin embargo, estas conclusiones deben analizarse cuidadosamente ya que más de 65 % de los pacientes presentaron metástasis de 1 mm o menos y no se disponen de estudios donde la población con macrometástasis tenga mayor representación. No obstante, se sabe que la evaluación y el conocimiento del estatus ganglionar en estos pacientes es fundamental en la toma de decisiones terapéuticas que permitan modificar el tratamiento adyuvante.

En el caso de realizar seguimiento estrecho, en vez de linfadenectomías, se debe tener en cuenta que las recaídas regionales fueron mayores en los grupos donde se decidió realizar esta conducta; por lo que los pacientes deben estar debidamente informados y garantizar el cumplimiento de los controles y la adherencia a los mismos.

NUEVOS TRAZADORES

En los últimos años, la introducción de nuevos colorantes como el verde indocianina en el mapeo para la identificación del ganglio centinela en combinación con los radiotrazadores convencionales como el ^{99m}Tc , han demostrado buena tasa de identificación y en el futuro pudiera representar la disminución de costos y exposición a radiación, con los mismos resultados desde el punto de vista de seguridad en la localización del ganglio⁽¹⁵⁾.

Se han desarrollado también, nuevos y prometedores trazadores, aunque hasta la fecha son pocos los estudios que avalan su uso. Las partículas de óxido de hierro superparamagnético (SPIO) ha demostrado ser una alternativa no inferior en el mapeo del GC en otras neoplasias como cáncer de mama, y aunque son pocas las investigaciones sobre el uso de SPIO y la

resonancia magnética preoperatoria parece ser una alternativa prometedora para la identificación del GC en pacientes con melanoma ⁽¹⁶⁾.

RECOMENDACIONES EN NUESTRA REALIDAD

En nuestro país, la falta de acceso a las nuevas terapias inmunológicas con inhibidores de *checkpoint* como anti PD-1, anti CTLA-4, inhibidores BRAF/MEK entre otros, obliga a los clínicos a realizar diagnósticos precoces que se beneficien de un tratamiento quirúrgico temprano y oportuno antes de la extensión de la enfermedad regional o a distancia.

Hacer énfasis que la observación es una opción en pacientes con GC positivo y micrometástasis, pero se debe disponer de: anatomopatólogos entrenados en esta patología y familiarizados con la clasificación de metástasis ganglionares, la posibilidad de realizar seguimiento estricto y la disponibilidad de radiólogos confiables para seguir al paciente con ecsonografía regional, además del examen clínico.

Concluimos en que caso de GC positivo con metástasis menor de 1 mm, la observación está contemplada como opción, siempre y cuando sea posible el seguimiento clínico y ultrasonográfico estricto.

Se debe mantener la linfadenectomía reglada para los pacientes que presenten metástasis en el ganglio centinela > 1 mm, aquellos que no se adhieran al seguimiento clínico estricto, que no tengan acceso a estudios de ultrasonido confiable, que tengan metástasis en GC con invasión extracapsular, que presenten más de 3 GC positivos, pacientes inmunosuprimidos, con microsatelitosis e invasión del espacio linfovascular.

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(1):12-49.
2. Khalek Y. Perspectivas en melanoma maligno. Estado actual. *Rev Venez Oncol.* 2008;20(2):111-113.
3. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263.
4. Bobos M. Histopathologic classification and prognostic factors of melanoma: A 2021 update. *Ital J Dermatol Venereol.* 2021;156:300-321.
5. Falk A, Zommorodi S, Falk Delgado A. Sentinel lymph node biopsy and complete lymph node dissection for melanoma. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(6):54.
6. Banzet P, Thomas A, Vuillemin E. Wide versus narrow surgical excision in thin (≤ 2 mm) stage I primary cutaneous melanoma: Long term results of a French multicentric prospective randomized trial on 319 patients. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1993;12:387.
7. Veronesi U, Cascinelli N. Narrow excision (1-cm margin). A safe procedure for thin cutaneous melanoma. *Arch Surg.* 1991;126(4):438-441.
8. Balch CM, Urist MM, Karakousis CP, Smith TJ, Temple WJ, Drzewiecki K, et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg.* 1993;218(3):262-267.
9. Thomas JM, Newton-Bishop J, A'Hern R, Coombes G, Timmons M, Evans J, et al. Excision margins in high-risk melanoma. *N Engl J Med.* 2004;350:757-766.
10. Morton DL, Cagle L, Wong J. Intraoperative lymphatic mapping and selective lymphadenectomy: Technical details of a new procedure for clinical stage I melanoma. Presented at the 42nd Annual Meeting of the Society of Surgical Oncology, Washington DC; 1990.
11. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127(4):392-399.
12. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Nieweg OE, Roses DF, et al. Final trial report of sentinel-node biopsy *versus* nodal observation in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;370(7):599-609.
13. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection *versus* no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma

-
- (DeCOG-SLT): A multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):757-767.
14. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2211-2222.
 15. Kwizera A, Obaid A, Tran D, Rubarth C, Preskitt JT. Use of indocyanine green for sentinel lymph node biopsy in melanoma. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2022;36(2):201-204.
 16. Aldenhoven L, Frotscher C, Körver-Steeman R, Martens MH, Kuburic D, Janssen A, et al. Sentinel lymph node mapping with superparamagnetic iron oxide for melanoma: A pilot study in healthy participants to establish an optimal MRI workflow protocol. *BMC Cancer.* 2022;22(1):1062.

CÁNCER DE ENDOMETRIO: FUNDAMENTOS PRÁCTICOS DEL PERFIL MOLECULAR Y NUEVA CLASIFICACIÓN FIGO

RONALD CASTILLO GUZMÁN, LILIANA CASTILLO, ANGÉLICA CUEVAS, MARÍA COBOS, IRAIDA DABOIN

INSTITUTO DE ONCOLOGÍA. "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO". VALENCIA, ESTADO CARABOBO.

RESUMEN

En el 2013 la Red de Investigación del Atlas genómico identificó 4 subgrupos de cáncer de endometrial con distinta expresión genómica y diferente evolución clínica; ADN Polimerasa epsilon con análisis de inmunohistoquímica p53 y proteínas *mismatch repair*. Se han identificado 4 grupos moleculares: ADN Polimerasa epsilon mutado, *mismatch repair deficient*, perfil molecular no específico y p53 mutado. **OBJETIVO:** Describir el perfil molecular del cáncer de endometrio. **MÉTODO:** Trabajo prospectivo, descriptivo, multicéntrico en mujeres entre 18 y 90 años con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio que acudieron al servicio de ginecología oncología del Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño" y a la Unidad de Ginecología Oncológica en Centro Médico "Dr. Rafael Guerra Méndez". **RESULTADOS:** 20 pacientes con una media de edad 56,8 años. El 90 % de los pacientes presentaba un tipo histológico endometriode, 10 % adenocarcinoma tipo seroso. El 35 % presentó un grado histológico III, y 30 % grado II. **CONCLUSIÓN:** En nuestro estudio, el grupo perfil molecular no específico fue el más frecuente y el grupo del p53-abn estuvo relacionado a un peor pronóstico y estadios avanzados. Este es el primer estudio sobre descripción del perfil molecular en cáncer de endometrio en nuestro país. Este estudio podría ser una base para futuras investigaciones y así poder dar seguimiento a esta extrapolación de grupos moleculares y observar que tan factible podría aplicarse esta clasificación molecular sin el uso de mutación ADN Polimerasa epsilon.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de endometrio, ADN Polimerasa epsilon, reparación de error de emparejamiento de bases, p53, inmunohistoquímica.

SUMMARY

In 2013 the Genomic Atlas Research Network identified 4 subgroups of endometrial cancer with different genomic expression and different clinical evolution; DNA Epsilon polymerase with p53 immunohistochemistry analysis and mismatch repair proteins. 4 molecular groups have been identified: mutated epsilon DNA polymerase, mismatch repair deficient, non-specific molecular profile and mutated p53. **OBJECTIVE:** To describe the molecular profile of endometrial cancer in our hospital and gynecology oncology unit. **METHOD:** Prospective, descriptive, multicenter study in women between 18 and 90 years of age diagnosed with endometrial adenocarcinoma who attended the gynecology oncology service of the "Dr. Miguel Pérez Carreño" Institute of Oncology and the Gynecology Oncology Unit at the "Dr. Rafael Guerra Méndez" Medical Center. **RESULTS:** 20 patients with a mean age of 56.8 years. 90 % of the patients had an endometrioid histological type, 10 % had a serous adenocarcinoma. 35 % had histological grade III, and 30 % had grade II. **CONCLUSION:** In our study, the non-specific molecular profile group was the most frequent and the p53-abn group was related to a worse prognosis and advanced stages. This is the first study on the description of the molecular profile in the endometrial cancer in our country. This study could be a basis for future research and thus be able to follow up on this extrapolation of molecular groups and observe how feasible this molecular

Recibido:12/01/2025 Revisado:05/02/2025

Aceptado para publicación: 13/03/2025

Correspondencia: Dr. Ronald Castillo Guzmán.

Servicio cabeza y cuello. Instituto de Oncología. "Dr. Miguel Pérez Carreño". Valencia. Venezuela. Tel:+ 04242422507. E-mail: drcastilloronald@gmail.com.

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

classification could be applied without the use of mutation DNA Polymerase epsilon.

KEY WORDS: Endometrial cancer, molecular profile, POLE, MSH, p53, immunohistochemistry.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de endometrio (CE) es el tumor ginecológico más común en países desarrollados con tasas de sobrevida a 5 años alrededor de 80 %⁽¹⁻³⁾. No obstante, el 15 % a 20 % de los pacientes recaerá disminuyendo su sobrevida de 10 hasta 21 meses^(4,5). La sobrevida es peor cuando existe casos con recurrencia distal, peritoneal o con múltiples recurrencias comparado con la recurrencia locorregional o oligometástasica, que pueden ser candidatas a tratamientos locales^(3,5,6). Hay factores histopatológicos como el tipo histológico, grado de diferenciación, invasión linfovascular y estadio del CE reportado por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)⁽¹⁾.

En el 2013 la Red de Investigación del Atlas Genómico del cáncer identificó 4 subgrupos de cáncer de endometrial con distinta expresión genómica y diferente evolución clínica⁽⁷⁾. En los últimos años se ha implementado en la práctica clínica el uso de marcadores combinando el análisis mutaciones *POLE* con análisis de inmunohistoquímica p53 y proteínas *mismatch repair*. Se han identificado 4 grupos moleculares: *POLE* mutado (*POLE-mut*), *Mismatch repair deficient* (*MMR-d*), perfil molecular no específico (*NSMP*) y p53 mutado (p53-abn)^(8,9). Si la clasificación molecular (CM) está disponible, la información debe ser descrita en el diagnóstico patológico convencional. El resultado debe incluir método de inmunohistoquímica utilizado, y el análisis de la mutación *POLE*. Debería incluirse información de la bibliografía

sobre la patogenicidad de cada mutación *POLE* detectada^(10,11).

La inmunohistoquímica del grupo *MMR-d* consiste en evaluar la expresión de 4 proteínas *MMR-d* (*MLH1*, *PMS2*, *MSH6*, y *MSH2*). Se ha propuesto anteriormente la evaluación inicial de *PMS2* y *MSH6*. Sin embargo, en caso de expresión anormal, se requiere la evaluación de *MLH1* y *MSH2*⁽¹²⁻¹⁴⁾. Se han aplicado en diferentes estudios un algoritmo diagnóstico usando 3 marcadores inmunohistoquímicos (p53, *PMS2*, *MSH6*) y un test molecular (análisis de mutación del dominio de exonucleasa de *POLE*)⁽¹⁵⁾. De igual manera se ha empleado la CM en grupos de alto grado o alto riesgo y ha demostrado que hay un grupo con un excelente pronóstico como lo es el grupo *POLE-mut* y otro grupo con un peor pronóstico como p53abn. Sin embargo, el p53abn es un buen marcador del grupo p53-mut pero no es perfecto. Hay una pequeña proporción del grupo de alto número de copias que no presentan mutación del p53^(16,17).

Si las herramientas para aplicar la CM no están disponible, debe usarse la clasificación patológica tradicional. También hay un espacio para otros biomarcadores que puedan ser útiles en grandes grupos de CE de bajo grado con *NSMP* como es el *LICAM* o mutación *CTNBN1*⁽¹⁸⁻²¹⁾.

Hay un pequeño grupo de tumores (aproximadamente el 5 %) que forman parte o mezclan más de un grupo molecular, por ejemplo *POLE-mut* y p53abn, o *MMR* y p53abn y son denominados “clasificados múltiples”. Hay evidencia científica que soporta que un paciente con *POLE-mut* y p53abn debe ser considerado *POLE-mut* y pacientes con *MMR-d* y p53abn deben ser considerados *MMR-d*. todavía no hay suficiente evidencia científica para los grupos *MMR-d* y *POLE-mut*^(22,23).

FIGO 2023

Es muy importante destacar que ahora en el CE temprano, la detección de *POLE-mut* o p53abn

puede modificar el estadio. Para un paciente estadio I y II por criterios anatomopatológicos, clasificado *POLE-mut*, confinado al útero y cuello uterino, sin importar invasión linfovascular o tipo histológico, ahora se clasificaría estadio *IAm POLEmut*, también es importante destacar que un carcinoma p53abn confinado al útero con o sin invasión miometrial, con o sin invasión cervical y sin tomar en cuenta la invasión linfovascular, es ahora catalogado estadio *IICm p53abn* ⁽²²⁾. Cuando se identifica un *POLEmut* o p53abn, solo modifica el estadio en estadio I y II. El estadio III y IV, la CM debe reportarse con una letra “m” con el propósito de categorizar a la paciente, sin embargo, no se modifica el estadio ⁽²²⁾.

SUBGRUPOS MOLECULARES

Subgrupo *POLE*: los tumores de endometrios ultramutados son caracterizados por una variante patogénica en el dominio exonucleasa de *POLE*. Esta mutación trae como consecuencia una mala interpretación o disfunción durante la replicación del ADN llevando a una alta carga mutaciones, característica de este grupo. Aproximadamente un 8 % hasta un 10 % de todos los tumores de endometrio pertenecen a este grupo ^(7,11,24,25).

Subgrupo de inestabilidad microsateletal: este grupo se ha denominado con mayor frecuencia como *MMR-d (mismatch repair deficiency)*, este grupo comprende cerca del 20 % al 30 % de todos los tumores de endometrio y se caracteriza por la pérdida de la expresión nuclear de una o más proteínas de *MMR* llevando a una acumulación de *mismatches*, inserciones y delaciones ^(7,8,24,26).

Subgrupo de P53 mutado: este tercer grupo esta caracterizado por un alto número de copias somáticas alteradas y relativamente baja tasa de mutación somática, pero con mutación del p53 en el 90 % de los casos. Este subgrupo está relacionado con tumores poco diferenciados, con alta capacidad de diseminación de enfermedad, pronóstico pobre y crecimiento agresivo. Histología no endometrioide, típicamente

tumores serosos, carcinosarcomas, tumores serosos (este último puede llegar a representar el 50 % de este grupo). Tumores endometrioides grado 3 con mutación en p53 pueden llegar a representar el 60 % de estos casos ^(7,15,24).

Subgrupo bajo número de copias: este cuarto grupo es el más amplio y también es conocido como cáncer endometrial con subgrupo molecular no específico. Tiene baja tasa mutaciones y bajo número de copias somáticas. El pronóstico de este grupo depende del estadio, pero juntos pueden ser considerados de riesgo intermedio. Este subgrupo se puede encontrar en tumores endometriales con receptores de estrógeno y progesterona. La heterogeneidad en este subgrupo podría indicar subdivisiones en un futuro. Un probable candidato podría ser la presencia de mutación del exon 3 de B-Catenina (*CTNNB1*) que puede ser encontrado en el 30 % hasta 50 % de los tumores de este subgrupo y están relacionados a un peor pronóstico en comparación a los tumores que no presentan la mutación *CTNNB1* ^(7,24,27).

Subgrupos clasificados múltiples: la mayoría de los tumores pueden ser clasificados en los 4 grupos moleculares anteriormente mencionados, sin embargo, hay un grupo de tumores que pueden presentar mutaciones de ambos subgrupos moleculares y estos pueden representar entre 3 % a 6 % de los casos. Hay estudios que han demostrado que el subgrupo *POLE* y *MMR-d* la mutación del p53 puede ocurrir como un evento secundario y no afecta el pronóstico de estos pacientes ^(7,24,28).

MÉTODO

Se realizó un trabajo prospectivo, descriptivo, multicéntrico en mujeres entre los 18 hasta los 90 años con diagnóstico de adenocarcinoma de endometrio que acudieron al Servicio de Ginecología Oncología del Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” (IOMPC)

y a la Unidad de Ginecología Oncológica (IVEGO) en Centro Médico “Dr. Rafael Guerra Méndez”. Todas las pacientes fueron tratadas con cirugía clasificadora de endometrio por ginecólogo oncólogo o cirujano oncólogo, fueron evaluadas y clasificadas siguiendo las normas de la última actualización FIGO 2023, la biopsia identificó factores de riesgos histopatológicos, adicionalmente se realizó perfil de inmunohistoquímica *MMR-d* (*MLH1*, *PMS2*, *MSH6*, y *MSH2*) y p53 (Figura 1) con la finalidad de identificar el perfil molecular. Se seleccionaron 20 pacientes que cumplieron con

los criterios de inclusión. Dentro de los criterios de exclusión se encontraba antecedentes de otras enfermedades oncológicas, embarazo y alteración de función renal o hepática. El estudio de inmunohistoquímica se aplicó a los bloques de parafina y mediante la técnica de estreptavidina biotina peroxidasa (*LSAB*) utilizando controles positivos adecuados y métodos de recuperación antagonista se investigaron los anticuerpos p53, *MLH1*, *PMS2*, *MSH2* y *MSH6*. Los datos se recogieron en una ficha de recolección de datos y posteriormente la información fue plasmada en Excel de *Microsoft Office*, versión 2013.

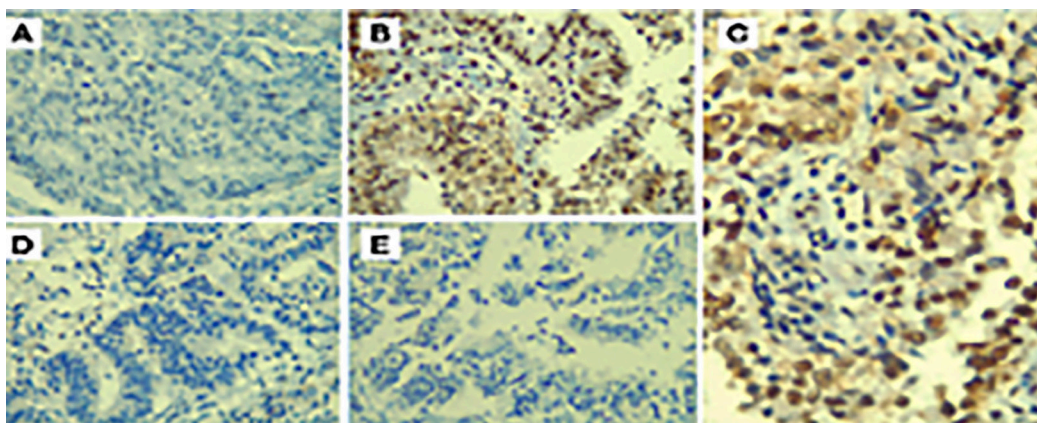


Figura 1. 1. P53: inmunoexpresión positiva (nuclear) parcheada de las células neoplásicas (tipo salvaje). 2. *MLH1*: inmunorreacción negativa. 3. *PMS2*: inmunorreacción negativa. 4. *MSH2*: inmunorreacción positiva (nuclear) en las células neoplásicas (Intacta). 5. *MSH6*: inmunorreacción positiva (nuclear) en las células neoplásicas (Intacta) (SLAB X 100).

RESULTADOS

Se evaluaron 20 pacientes con edades comprendidas entre 33 y 82 años de edad con una media de edad 56,8 años. El 90 % de los pacientes presentaba un tipo histológico endometriode,

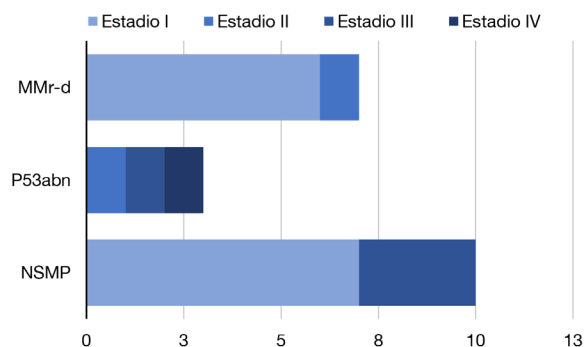
10 % adenocarcinoma tipo seroso. El tamaño tumoral fue de 2,5 cm (el de menor tamaño) y 14 cm (el de mayor tamaño). El 35 % (7 pacientes) presentó un grado histológico III, 35 % (7 pacientes) y grado II 30 % (6 pacientes) (Cuadro 1).

Cuadro 1. Perfil molecular en pacientes con CE y características histopatológicas.

Histopatología	MMR-d (n=7) %		NSMP (n=10) %		P53-abn (n=3) %	
Estadio FIGO 2023						
1	5	25	7	35	0	0
2	2	10	0	0	1	5
3	0	0	3	30	1	5
4	0	0	0	0	1	5
Grado histológico						
I	2	10	4	20	1	5
II	3	15	3	15	0	0
III	2	10	3	15	2	10
Histología						
Endometrioide	6	30	10	50	2	10
No endometrioide	1	5	0	0	1	5
Invasión linfovascular						
Si (focal)	0	0	3	15	1	5
Si (sustancial)	0	0	0	0	2	10
No	7	35	7	35	0	0

En el estadio IA un paciente con *MMR-d* y otro paciente *NSMP*, Estadio IB 5 pacientes *MMR-d* y 6 pacientes *NSMP*; en estadio IIC 1 paciente *MMR-d* y una paciente con p53abn; estadio IIIB 3 pacientes *NSMP*; estadio IIIC 1 paciente con p53 aún, estadio IVB una paciente con p53abn (Figura 2).

La invasión linfovascular fue detectada en 6 pacientes (30%), invasión linfovascular focal 4 pacientes que fueron clasificados 3 *NSMP* y 1 p53abn. Dos pacientes presentaron invasión linfovascular sustancial, ambos incluidos en el grupo molecular p53abn (Cuadro 1).

**Figura 2.** Estadio FIGO 2023 y perfil molecular en pacientes con CE.

DISCUSIÓN

Es nuestro estudio el grupo *NSMP* fue el grupo molecular más frecuente y el grupo p53-abn estuvo relacionado a un peor pronóstico y estadios avanzados, similar a los resultados de las referencias revisadas^(7,24,27). Es importante destacar que no contamos con la prueba para la detección de grupo *POLE*, aunque sabemos que no es el grupo más frecuente, representan al grupo de mejor pronóstico. En nuestra comunidad la utilidad de la inmunohistoquímica es una herramienta adicional que nos pudiese permitir seleccionar la estrategia terapéutica más apropiada para nuestras pacientes.

Para países con recursos limitados, uno de los obstáculos que puede presentar esta nueva CM es el costo, sin embargo, definir o identificar el grupo de mayor riesgo para indicar un tratamiento adyuvante es sumamente beneficioso para la paciente.

Los criterios histopatológicos como la invasión linfovascular, tamaño tumoral, invasión al miometrio o infiltración ganglionar siguen siendo muy relevantes para definir el pronóstico del paciente.

Las referencias revisadas recomienda el uso de 3 marcadores inmunohistoquímicos (p53, *PMS2*, *MSH6*) y un test molecular de *POLE* (si está disponible)⁽¹⁵⁾.

Conocemos que hay varios estudios como el *GOG-99*, *ASTECA* y *PORTEC-1* que han establecido recomendaciones para el tratamiento adyuvante basados en factores de riesgo clínico patológicos, pero actualmente el uso de la CM esta cambiando profundamente la estrategia terapéutica⁽²⁹⁻³³⁾.

Este es el primer estudio sobre descripción del perfil molecular en CE en nuestro país. Este estudio podría ser una base para futuros estudios y dar seguimiento a esta extrapolación de grupos moleculares y ver que tan factible podría ser aplicar esta CM sin el uso de mutación *POLE*.

También es importante conocer que se están desarrollando nuevos métodos de detección de mutación *POLE* con menor costo por lo cual podría ser más accesible en países con recursos limitados⁽³³⁾. Las pacientes con CE son un grupo heterogéneo y conocer el perfil molecular puede ayudar a definir la terapéutica de cada paciente.

REFERENCIAS

1. Luzarraga Aznar A, Bebia V, López-Gil C, Villafraña-Magdalena B, Salazar-Huayna L, Castellvi J, et al. Molecular profile is a strong predictor of the pattern of recurrence in patients with endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2024;34(5):659-666.
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7-33.
3. Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R, Sánchez Pérez MJ, Holleczeck B, Bielska-Lasota M, et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: Results of the EUROCARE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015;51(15):2191-2205.
4. Bricou A, Bendifallah S, Daix-Moreux M, Ouldamer L, Lavoue V, Benbara A, et al. A Proposal for a classification for recurrent endometrial cancer: Analysis of a French multicenter database from the FRANCOGYN study group. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(7):1278-1284.
5. Odagiri T, Watari H, Hosaka M, Mitamura T, Konno Y, Kato T, et al. Multivariate survival analysis of the patients with recurrent endometrial cancer. *J Gynecol Oncol*. 2011;22(1):3-8.
6. Turan T, Ureyen I, Karalok A, Tasci T, Turkmen O, Kocak O, et al. *J Chin Med Assoc*. 2016;79(4):212-220.
7. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67-73.
8. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Li-Chang HH, Kwon JS, Melnyk N, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer*. 2015;113(2):299-310.
9. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Yang W, Lum A, Senz J, et al. Confirmation of Promise: A simple,

- genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*. 2017;123(5):802-813.
10. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(1):12-39.
 11. León-Castillo A, Britton H, McConechy MK, McAlpine JN, Nout R, Kommoss S, et al. Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma. *J Pathol*. 2020;250(3):323-335.
 12. Mills AM, Liou S, Ford JM, Berek JS, Pai RK, Longacre TA. Lynch syndrome screening should be considered for all patients with newly diagnosed endometrial cancer. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(11):1501-1509.
 13. Mojtahed A, Schrijver I, Ford JM, Longacre TA, Pai RK. A two-antibody mismatch repair protein immunohistochemistry screening approach for colorectal carcinomas, skin sebaceous tumors, and gynecologic tract carcinomas. *Mod Pathol*. 2011;24(7):1004-1014.
 14. Shia J, Tang LH, Vakiani E, Guillem JG, Stadler ZK, Soslow RA, et al. Immunohistochemistry as first-line screening for detecting colorectal cancer patients at risk for hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: A 2-antibody panel may be as predictive as a 4-antibody panel. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(11):1639-1645.
 15. León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, Mileschkin LR, Mackay HJ, Leary A, et al. Molecular classification of the PORTEC-3 Trial for high-risk endometrial cancer: Impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy. *J Clin Oncol*. 2020;38(29):3388-3397.
 16. McAlpine J, Leon-Castillo A, Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *J Pathol*. 2018;244(5):538-549.
 17. Köbel M, Nelson GS. Letter in response to: McAlpine J, Leon-Castillo A Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *J Pathol*. 2018;244:538-549. *J Pathol*. 2018;245(2):249-250.
 18. Kommoss FK, Karnezis AN, Kommoss F, Talhouk A, Taran FA, Staebler A, et al. LICAM further stratifies endometrial carcinoma patients with no specific molecular risk profile. *Br J Cancer*. 2018;119(4):480-486.
 19. Van der Putten LJ, Visser NC, van de Vijver K, Santacana M, Bronsert P, Bulten J, et al. LICAM expression in endometrial carcinomas: An ENITEC collaboration study. *Br J Cancer*. 2016;115(6):716-724.
 20. Van Gool IC, Stelloo E, Nout RA, Nijman HW, Edmondson RJ, Church DN, et al. Prognostic significance of LICAM expression and its association with mutant p53 expression in high-risk endometrial cancer. *Mod Pathol*. 2016;29(2):174-181.
 21. Bosse T, Nout RA, Stelloo E, Dreef E, Nijman HW, Jürgenliemk-Schulz IM, et al. L1 cell adhesion molecule is a strong predictor for distant recurrence and overall survival in early-stage endometrial cancer: Pooled PORTEC trial results. *Eur J Cancer*. 2014;50(15):2602-2610.
 22. Berek J, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynecol Obstet*. 2023;162(2):383-394.
 23. Piulats JM, Guerra E, Gil-Martín M, Roman-Canal B, Gatus S, Sanz-Pamplona R, et al. *Gynecol Oncol* 2017;145(1):200-207.
 24. Van den Heerik ASVM, Horeweg N, de Boer SM, Bosse T, Creutzberg CL. Adjuvant therapy for endometrial cancer in the era of molecular classification: Radiotherapy, chemoradiation and novel targets for therapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(4):594-604.
 25. Church DN, Stelloo E, Nout RA, Valtcheva N, Depreeuw J, ter Haar N, et al. Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2014;107(1):402.
 26. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, Jürgenliemk-Schulz IJ, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Improved Risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer-combined analysis of the PORTEC cohorts. *Clin Cancer Res*. 2016;22(16):4215-4224.
 27. Kurnit KC, Kim GN, Fellman BM, Urbauer DL, Mills GB, Zhang W, et al. CTNNB1 (beta-catenin) mutation identifies low grade, early-stage endometrial cancer patients at increased risk of recurrence. *Mod Pathol*. 2017;30(7):1032-1041.
 28. León-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R, Smit VT, McAlpine JN, McConechy M, et al. Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas. *J Pathol*. 2020;250(3):312-322.
 29. ASTEC/EN 5 Study Group, Blake P, Swart AM, Orton J, Kitchener H, Whelan T, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer

- (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): Pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet*. 2009;373(9658):137-146.
30. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: Multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post operative radiation therapy in endometrial carcinoma. *Lancet*. 2000;355(9213):1404-1411.
 31. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2004;92(3):744-751.
 32. Nout RA, Smit VT, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): An open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9717):816-823.
 33. Van den Heerik ASVM, Horeweg N, Nout RA, Lutgens LCHW, van der Steen-Banasik EM, Westerveld GH, et al. PORTEC-4a: International randomized trial of molecular profile-based adjuvant treatment for women with high-intermediate risk endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(12):2002-2007.

PRIMER CASO DE METÁSTASIS RENALES EN PACIENTE PEDIÁTRICO CON CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES EN VENEZUELA

NATHALY BRITO, ANA ZÁRATE, AISA MANZO, JUAN LLANOS, FRANYELY ALMONTE
SERVICIO DE MEDICINA NUCLEAR, HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS. CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

El cáncer de tiroides es la neoplasia maligna endocrina más común, rara vez diagnosticada durante la infancia, representa aproximadamente 4 % de todos los cánceres pediátricos. Al momento del diagnóstico, estos pacientes presentan enfermedad más avanzada, tumores de mayor tamaño, extensión extratiroidea frecuente, afectación de ganglios linfáticos y metástasis a distancia. Presentamos caso de escolar masculino de 10 años de edad, con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides debutando con enfermedad metastásica pulmonar, tratado con tiroidectomía total, disección ganglionar cervical bilateral, radioyodo, sorafenib y levotiroxina; en el rastreo corporal total se observa aumento de la concentración del radiotrazador en ambos riñones, coincidiendo con áreas hiperrefringentes en la tomografía computarizada, confirmando el diagnóstico de metástasis renal; ésta patología se ha observado en menos del 1 % de los casos pediátricos con carcinoma diferenciados de tiroides a nivel mundial, siendo este el primer caso reportado en la literatura venezolana.

PALABRAS CLAVE: Cáncer papilar tiroideo, metástasis de la neoplasia, riñón, medicina nuclear, radioisótopos de yodo.

SUMMARY

The thyroid cancer is the most common endocrine malignancy, rarely diagnosed during the childhood, accounting for approximately 4 % of all the pediatric cancers. At the time of diagnosis, these patients presented with more advanced disease, larger tumors, frequent extrathyroidal extension, lymph node involvement, and the distant metastasis. We present a case of a 10 year old male schoolboy, diagnosed with the papillary thyroid carcinoma debuting with lung metastatic disease, treated with total thyroidectomy with bilateral cervical lymph node dissection, radioiodine, sorafenib and levothyroxine; In the total body scan, an increase in the concentration of the radiotracer is observed in the both kidneys, coinciding with hyperrefringent areas in the computed tomography, confirming the diagnosis of renal metastasis; this pathology has been observed in less than 1 % of pediatric cases with differentiated thyroid carcinoma in the worldwide, this being the first case reported in the Venezuelan literature.

KEY WORDS: Papillary, thyroid cancer, neoplasm metastasis, kidney, nuclear medicina, iodine radioisotopes.

Recibido: 15/01/2025 Revisado: 13/02/2025
Aceptado para publicación: 18/03/2025

Correspondencia: Dra. Nathaly Brito. Tel: +58424-2961302 E-mail: radioterapeuta.nbrito@gmail.com

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

INTRODUCCIÓN

El cáncer de tiroides es la neoplasia maligna endocrina más frecuente, el carcinoma diferenciado de tiroides (CDT), rara vez se diagnostica durante la infancia y representa aproximadamente el 3 %-4 % de todos los cánceres pediátricos. Alrededor del 90 % de los pacientes pediátricos con CDT tienen carcinoma papilar de tiroides (CPT), mientras que a menos del 10 % se les diagnostica carcinoma folicular de tiroides (CFT) ⁽¹⁾.

La incidencia antes de la pubertad es similar en cuanto a relación hombre: mujer, pero en la pubertad cambia a favor de la mujer 1:2-1:5 ^(2,3), dicha incidencia ha aumentado desde 2000, de 0,001 a 0,02 en menores de 10 años, a 0,02 entre 10-14 años, en especial en supervivientes de neoplasias que recibieron radioterapia a cuello ⁽⁴⁾. Siendo también un factor de riesgo la deficiencia de yodo, historial familiar con diagnóstico de CDT y mutaciones genéticas ⁽⁵⁾.

En cuanto a la sintomatología en los pacientes pediátricos, presentan con mayor frecuencia un nódulo tiroideo solitario asintomático o aumento de volumen en el cuello, síntomas compresivos (como ronquera, disfagia, disnea) ⁽⁶⁾, en niños entre el 10 %-25 % de estos nódulos son malignos, y en púberes del 10 %-20 % ⁽⁷⁾.

En el momento del diagnóstico, los niños presentan una enfermedad más avanzada en comparación con los adultos. Los niños con CDT tienen tumores primarios de mayor tamaño, extensión extracapsular con invasión a la tráquea (20 %-60 %); se les diagnostica con mayor frecuencia metástasis a ganglios linfáticos y metástasis a distancia (MD) hasta en un 90 %, también presentan invasión del nervio laríngeo recurrente (30 %). Dentro de las MD los pulmones son el sitio principal, de igual manera se presenta MD en los huesos y el cerebro en un (10 %-28 %). El riesgo de MD se correlaciona con la presencia y

extensión de metástasis en los ganglios linfáticos. A pesar de que la enfermedad es más extensa en el momento de la presentación, los niños tienen una mortalidad específica de la enfermedad extremadamente baja, independientemente del hecho de que la mayoría de los pacientes con MD por CDT pediátrico no alcanzan la remisión, con una tasa de supervivencia a los 30 años del 99 % ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

CASO CLÍNICO

Este caso trata de un escolar masculino de 10 años de edad, cuyo familiar refiere inicio de enfermedad actual en febrero de 2022, cuando presenta cefalea persistente, acuden a centro de salud en diciembre de ese mismo año y posterior a evaluación clínica evidencian saturación de oxígeno al 70 %, por lo que solicitan estudio de imagen Tomografía Computarizada (TC) de tórax de alta resolución, donde se observan numerosos nódulos de pequeño tamaño, bien definidos, distribuidos uniformemente en ambos campos pulmonares y engrosamiento pleural (Figura 1) la cual concluyen como: neumonía bilateral por tuberculosis miliar vs., neumonía intersticial linfocítica; es ingresado con diagnóstico de infección respiratoria baja granulomatosa vs., fúngica.



Figura 1. Rx de tórax, diciembre del 2022.

Durante su hospitalización se toma biopsia pleural con resultado negativo para malignidad y, se realizan estudios para descartar el diagnóstico de fibrosis quística. Posteriormente presenta complicaciones por derrame pleural motivo por el cual es ingresado a la Unidad de cuidados intensivos (UCI). En el transcurso de su estadía, al realizar el examen físico en cuello, evidencian un nódulo tiroideo; realizan ultrasonido (US) que reporta nódulo con características TIRADS-5 y adenopatías latero cervicales, razón por la cual realizan Punción aspirativa con aguja fina (PAAF) con hallazgos consonos con neoplasia maligna y biopsia de ganglio latero cervical derecho confirmativo para carcinoma metastásico; se realiza resonancia magnética nuclear (RMN) en enero de 2023 donde se observa imagen infratentorial extra axial hipointensa en T1 e hiperintensa en T2, sin realce posterior al contraste de 1,92 cm x 2,48 cm x 3,97 cm que pudiera estar en relación en migración transependimaria.

En enero de 2023 es llevado a mesa operatoria donde se realiza tiroidectomía total (TT) con disección ganglionar bilateral, cuya biopsia posoperatoria reporta: nódulo único con carcinoma papilar de tiroides en polo inferior del lóbulo derecho e istmo de 2 cm x 1,5 cm, con infiltración vascular, infiltración a la cápsula e infiltración extratiroidea específicamente al músculo esternocleidomastoideo (ECM), no se observa infiltración linfática ni perineural; en cuanto a la disección ganglionar bilateral, 2 de los ganglios linfáticos derechos y 10 izquierdos se encontraban positivos para carcinoma papilar metastásico. Presentando posterior a la cirugía complicaciones del posoperatorio mediato (POM), por lo que es trasladado nuevamente a UCI por 10 días donde presenta 4 paros cardíacos asistidos, requiriendo altos parámetros ventilatorios; durante su estadía en UCI inicia tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) tipo sorafenib 50 mg vía oral (VO) dos

veces al día (BID), levotiroxina 62,5 mcg VO una vez al día (OD) y quimioterapia (QT) con doxorubicina a 15 mg/m² (la cual recibió sólo por dos días); presentando mejoría y finalmente es dado de alta en febrero de 2023.

Asiste a la Unidad de Medicina Nuclear, adjunta a la cátedra de Radioterapia y Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Caracas (HUC) en julio de 2023 y posterior a evaluación y discusión de caso con especialistas (Médicos Nucleares) internacionales se cataloga como un CPT de alto riesgo, pT4 pN1b M1 ⁽¹¹⁾ según la Asociación Americana de Tiroides (ATA, según sus siglas en inglés) pediátrica 2015 ⁽¹²⁾, y se decide administrar una dosis de 50 mCi de yodo radiactivo (RAI ¹³¹I); una semana posterior a la terapia ablativa se realiza rastreo corporal total (RCT) donde se observa: presencia de tejido yodo captante en región anterior del cuello en relación a remanente posquirúrgico, intensa captación en ambos campos pulmonares, captaciones dispersas en sistema esquelético (cráneo, columna dorsal, hombro izquierdo, pelvis, articulación coxofemoral y fémur derecho). Adicionalmente, captación focal en pared abdominal anterior y en ambos riñones (Figura 2 y 3).

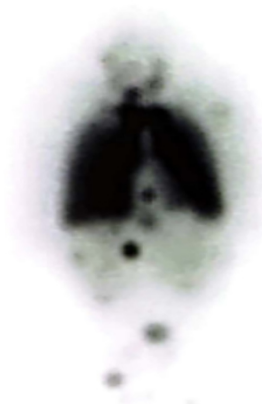


Figura 2. RCT de julio del 2023, vista anterior.

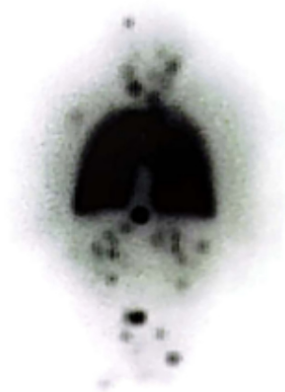


Figura 3. RCT de julio del 2023, vista posterior.

En agosto del mismo año, se complementan estudios imagenológicos con US abdominal donde se observa imagen en segmento hepático en probable relación con hemangioma y litiasis vesicular. Adicionalmente, una TC de cráneo, cuello, tórax, abdomen y pelvis con contraste endovenoso donde se observa: tejido residual tiroideo, enfermedad ganglionar cervical bilateral, tórax de patrón micronodular centrolobulillar difuso y engrosamiento nodular cisural bilateral (Figura 4), lesión lítica central con halo grueso esclerótico a nivel de T11 (Figura 5) y de aspecto festoneado de endostio de glenoides izquierda (Figura 6); a nivel renal se contemplan áreas hiperrefringentes no categóricas (Figura 7), pero que coinciden con las áreas de hipercaptación del radiofármaco del RCT. La cinética de los valores de tiroglobulina (Tg) y de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) se encuentran en la Figura 11 y 12.

Para abril del presente año se administra una segunda dosis terapéutica de 50 mCi de ^{131}I y el RCT realizado una semana posterior al tratamiento (Figura 9 y 10) concluye: remanente en lecho tiroideo y compromiso ganglionar latero

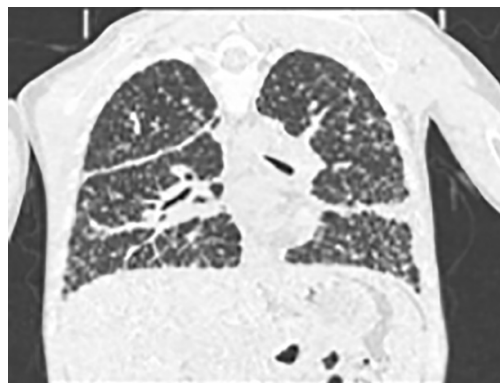


Figura 4. TC de cráneo, cuello, tórax, abdomen y pelvis c/c endovenoso, ventana pulmonar, agosto del 2023.



Figura 5. TC de cráneo, cuello, tórax, abdomen y pelvis c/c endovenoso, ventana ósea, agosto del 2023.

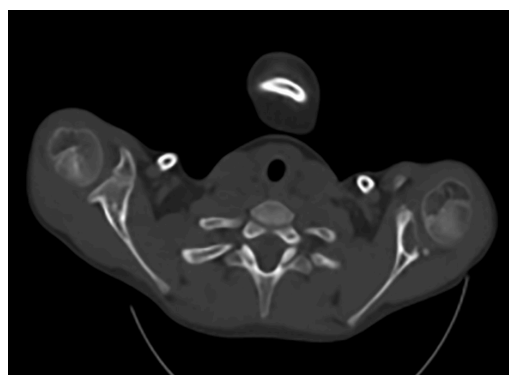


Figura 6. TC de cráneo, cuello, tórax, abdomen y pelvis c/c endovenoso, ventana ósea, agosto del 2023.

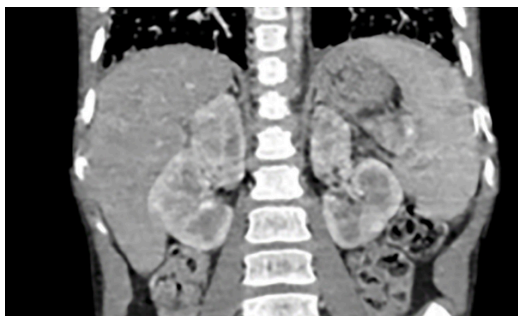


Figura 7. TC de cráneo, cuello, tórax, abdomen y pelvis c/c endovenoso, ventana abdominal, agosto del 2023.

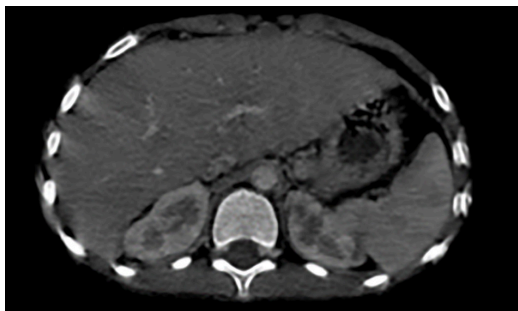


Figura 8. TC de cráneo, cuello, tórax, abdomen y pelvis c/c endovenoso, ventana abdominal, agosto del 2023.

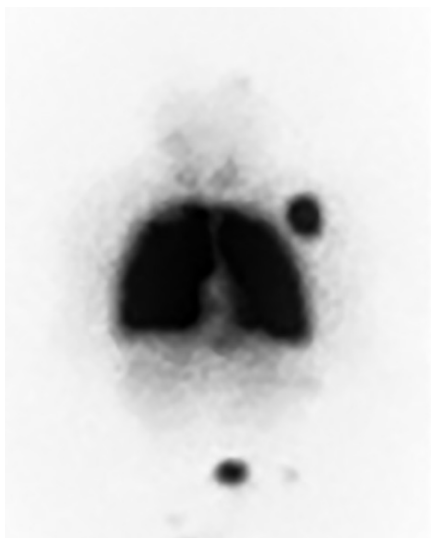


Figura 9. RCT de marzo del 2024, vista anterior.

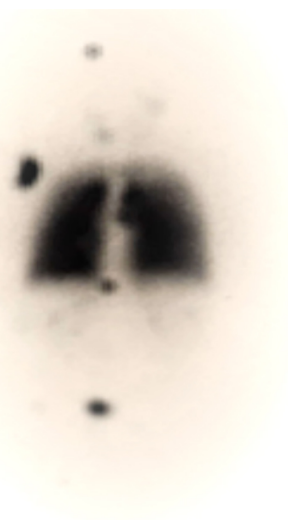


Figura 10. RCT de marzo del 2024, vista posterior.

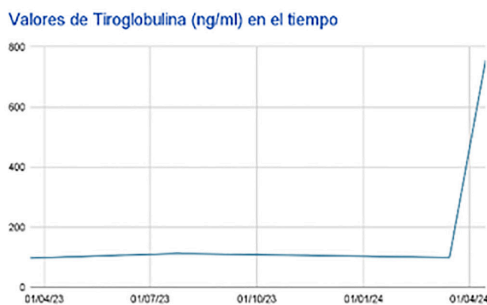


Figura 11. Cinética de valores de tiroglobulina.

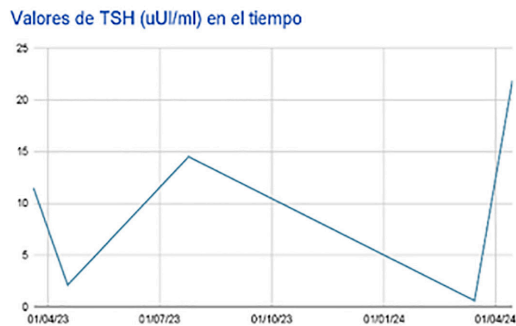


Figura 12. Cinética de valores de TSH.

cervical bilateral a predominio del lado derecho, de menor intensidad comparado con el estudio previo; enfermedad metastásica bilateral con alta avidéz por el RAI; compromiso secundario óseo en sitios descritos, de menor intensidad en comparación al rastreo previo, al igual que probable compromiso secundario renal. Es evaluado posteriormente por el servicio de endocrinología donde deciden aumentar la dosis de levotiroxina a 125 μg VO OD. El paciente queda planificado para recibir una nueva dosis de RAI aproximadamente para octubre del presente año, clínicamente se encuentra asintomático y continúa con su rutina diaria con normalidad.

DISCUSIÓN

Las metástasis pulmonares y óseas son los principales sitios de metástasis a distancia del CDT, seguido con menor frecuencia por SNC, hígado, piel y músculos; por el contrario, las metástasis renales por CDT son extremadamente raras. Una publicación realizada por Ahmed y col., informan que desde 1975 hasta el 2005, sólo se encontró un caso en una paciente femenina de 24 años de edad con CDT con metástasis renal entre 3 500 pacientes con CDT en su institución, la cual 8 años después de su tratamiento inicial presentó aumento de la Tg de manera persistente con múltiples RCT, TC y PET negativos, finalmente encuentran dos lesiones renales mediante US abdominal y complementándolo con TC, realizando resección de la lesión y llegando a remisión de Tg hasta el momento de la publicación del estudio; internacionalmente sólo encontraron aproximadamente 26 casos reportados en la literatura. ⁽¹³⁾.

Un artículo publicado por Cheong y col., en 2010, hacen referencia a la importancia de diferenciar entre carcinoma de células renales (CCR) y metástasis renal para determinar las indicaciones de cirugía. Debido a su alta

especificidad, las exploraciones de cuerpo entero (WBS, por sus siglas en inglés) con ¹³¹I, se sugieren para diagnosticar metástasis renales por CDT. De los 20 hallados por ellos, sólo cinco informes de casos presentaron metástasis renal de DTC demostrada en el RCT posterior a ¹³¹I (y tienden a ser catalogadas como captaciones fisiológicas de vía digestiva debido a la rareza de su presencia); en general, los tumores renales metastásicos son asintomáticos, pequeños, múltiples, bilaterales, en forma de cuña, dentro de la cápsula renal y acompañados de enfermedad metastásica en otra localización ⁽¹⁴⁾.

Un estudio realizado en la Universidad de Texas, *MD Anderson Cancer Center*, incluyendo pacientes pediátricos con CDT entre los años 1946 y 2019 y MD diagnosticada en la infancia o en la adultez, identificando un total de 148 pacientes de los cuales un 97 % tenía CPT, 70 % eran mujeres, la mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 13,4 años, recibieron una mediana de 2 tratamientos con RAI, con una actividad administrada acumulada mediana de 238,0 mCi. En la última evaluación, el 93 % tenía enfermedad persistente. La mediana de supervivencia general y específica de la enfermedad después del diagnóstico de CDT fue de 50,7 y 52,8 años, respectivamente, del 5 % fallecido por la enfermedad, sucedió después de una mediana de 30,7 años ⁽⁹⁾.

La patogénesis molecular del CDT, especialmente del CPT se ha aclarado mejor a lo largo de los años, las mutaciones puntuales y los genes de fusión que activan la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos desempeñan un papel importante en el desarrollo y la propagación del cáncer de tiroides. En el CPT pediátrico, los reordenamientos cromosómicos que involucran el protooncogén RE organizado durante la Transfección (RET) y los genes del Receptor de Tirosina Quinasa Neurotrófico (NTRK1 y NTRK3) son los impulsores oncogénicos más comunes ⁽⁹⁾.

En niños los rearrreglos en los genes RET/PTC-1 y RET/PTC-2, en particular el oncogén RET/PTC-3, se asocia a CPT entre el 20 %-30 %, pero si hubo exposición a radiación ionizante aumenta hasta un 74 %-87 %, en tanto, en adultos el oncogén más relacionado con CPT posterior a radiación es el RET/PTC-1 y, las mutaciones BRAF y RAS se asocian en el 40 % a CPT y en el 10 % a cáncer folicular ⁽⁴⁾.

La mutación puntual BRAF y V600E también prevalece en el CPT infantil, pero a una tasa mucho menor que en el adulto, estas diferencias en la patogénesis molecular probablemente explican las diferencias en el comportamiento clínico observadas entre pacientes mayores y más jóvenes con CPT. El conocimiento sobre el genotipo del tumor puede informar el curso clínico esperado, la respuesta al RAI y el potencial de la terapia genética dirigida para la MD progresiva. Sin embargo, la información es limitada en relación con el CDT pediátrico ⁽⁹⁾.

Se puede concluir que los pacientes pediátricos con CDT, la enfermedad suele ser más extensa en el momento del diagnóstico, sin embargo, la mortalidad específica es extremadamente baja, independientemente del hecho de no alcanzar la remisión. Debido a su rareza y variabilidad de presentación en estudios imagenológicos, las metástasis renales por CDT pueden camuflarse como otro tumor primario (como el CCR), lo que puede llevar a un tratamiento inadecuado, aunado a esto, hay escasa literatura de esta presentación en pacientes pediátricos, por lo que es necesario el uso de estudios complementarios de forma que se puedan correlacionar (se observan generalmente como lesiones pequeñas, múltiples, bilaterales, en forma de cuña y ubicadas dentro de la cápsula renal) y/o toma de biopsia para la confirmación del mismo, de esta manera, garantizar el tratamiento más adecuado y así aumentar la calidad de vida de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Nies M. Childhood differentiated thyroid carcinoma: Clinical course and late effects of treatment. University of Groningen. Disponible en: URL: https://pure.rug.nl/ws/portalfiles/portal/145080705/Complete_thesis.pdf
2. Hogan AR, Zhuge Y, Pérez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE. Pediatric thyroid carcinoma: Incidence and outcomes in 1753 patients. *J Surg Res.* 2009;156(1):167-172.
3. Holmes L, Hossain J, Opara F. Pediatric thyroid carcinoma incidence and temporal trends in the USA (1973–2007): Race or shifting diagnostic paradigm? *SRN Oncol.* 2012;2012:906197
4. Calzada L, Ruiz M, Rivera A, Bahena A. Cáncer diferenciado de tiroides en niños. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr.* 2020;7:37-42.
5. Liu Y, Su L, Xiao H. Review of factors related to the thyroid cancer epidemic. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:5308635.
6. Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer.* 2006;13(2):427-453.
7. Baez J, Zurakowski D, Vargas SO, Lee EY. Incidental thyroid nodules detected on thoracic contrast-enhanced CT in the pediatric population: Prevalence and outcomes. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205.3:W360-365.
8. Alzahrani A, Alkhafaji D, Tuli M, Hindi Al-Hindi, Sadiq BB. Comparison of differentiated thyroid cancer in children and adolescents (≤ 20 years) with young adults. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(4):571-577.
9. Nies M, Vasilopoulou-Sellin R, Bassett RL, Yedururi S, Zafereo ME, Cabanillas ME, et al. Distant metastases from childhood differentiated thyroid carcinoma: Clinical course and mutational landscape. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(4):e1683-e1697.
10. Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS, Honetschlager JA, Richards ML, Thompson GB. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. *World J Surg.* 2010;34(6):1192-1202.
11. O'Sullivan B, Brierley J, Byrd D, Bosman F, Kehoe S, Kossary C, et al. The TNM classification of

- malignant tumours — towards common understanding and reasonable expectations. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):849-851.
12. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, Benvenga S, Cerutti JM, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2015;25(7):716-759.
 13. Ahmed M, Aslam M, Ahmed J, Faraz HA, Almahfouz A, Arifi AA, et al. Renal metastases from thyroid cancer masquerading as renal angiomyolipoma on ultrasonography. *J Ultrasound Med.* 2006;25(11):1459-1464.
 14. Cheon M, Choi JY, Kim HK, Chung JH, Ko YH, Kim YE, et al. Renal metastasis from follicular thyroid carcinoma diagnosed by I-131 whole-body scan mimicking renal cell carcinoma on contrast-enhanced computed tomography. *Nucl Med Mol Imaging.* 2010;45(1):72-75.

CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES ORIGINADO EN TERATOMA QUÍSTICO MADURO DE UNA PACIENTE CON SÍNDROME MAYER-ROKITANSKY

INÉS C GONZÁLEZ R, MARÍA V DOS SANTOS G, JAVIER F MERCHÁN-BURIEL

INSTITUTO ONCOLÓGICO "DR. LUIS RAZETTI", INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA. CARACAS, VENEZUELA.

RESUMEN

CASO CLÍNICO: Femenina de 40 años con el diagnóstico de Síndrome *Mayer Rokitansky Küster Hauser* tipo I, quien acudió por presentar dolor abdominal en fosa iliaca derecha de fuerte intensidad, es evaluada por cirujano quien plantea abdomen agudo quirúrgico, solicitan estudios de imagen y es intervenida quirúrgicamente, con los hallazgos de tumor de ovario derecho torcido de 10 cm aproximadamente. Se practicó salpingooforectomía derecha y se envió a estudio histopatológico definitivo, el cual reportó; teratoma quístico maduro, nódulo de 0,5 cm de diámetro que impresiona carcinoma papilar originado en el tejido tiroideo, inmunohistoquímica la concluye como: microcarcinoma papilar de tiroides originándose en el tejido tiroideo de un teratoma quístico maduro de 3 mm. **CONCLUSIÓN:** Es una entidad poco frecuente, el tratamiento debe individualizarse. Se han reportado casos que han sido tratados con tiroidectomía y con ^{131}I y otros se han mantenido en observación.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma papilar de tiroides, teratoma quístico, ovario, síndrome.

SUMMARY

CLINICAL CASE: We present a 40-year-old female with the diagnosis of Mayer Rokitansky Küster Hauser Syndrome type I, who came with abdominal pain in the right iliac fossa of strong intensity, was evaluated by a surgeon who proposed an acute surgical abdomen, imaging studies were requested, and she was surgically intervened, with the findings of a twisted right ovarian tumor of approximately 10 cm. A right salpingo-oophorectomy was performed and sent for a definitive histopathological study, which reported; mature cystic teratoma, nodule 0.5 cm in diameter that impresses papillary carcinoma originating in thyroid tissue, immunohistochemistry concludes it as: Papillary thyroid microcarcinoma originating in the thyroid tissue of a mature cystic teratoma of 3 mm. **CONCLUSION:** It is a rare entity, treatment must be individualized. Cases have been reported that have been treated with thyroidectomy and ^{131}I and others have been kept under observation.

KEY WORDS: Papillary thyroid carcinoma, cystic teratoma, ovary, syndrome.

Recibido: 24/01/2025 Revisado: 12/02/2025

Aceptado para publicación: 13/03/2025

Correspondencia: Dra. Inés C González R. Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti", Caracas. Venezuela.

Tel: +58 4144445696

E-mail: inescgonzalezrodriguez@gmail.com.

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

INTRODUCCIÓN

El Síndrome *Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKHS)* se caracteriza por la hipoplasia o agenesia del útero y el 1/3 superior de la vagina. Su incidencia ha sido descrita en 1:4 500 mujeres⁽¹⁾. Mientras que el teratoma quístico maduro (*MCT*) es el tipo más común de tumor de ovario de células germinales, representa del 10 % al 20 % de los casos tumorales de este órgano. Su transformación maligna es poco frecuente estableciendo un riesgo estimado del 0,17 % al 2 %⁽²⁾. Cuando el teratoma se maligniza el 80 % de ellos se expresa en carcinoma células escamosas⁽³⁻⁵⁾. En menor proporción se incluyen: sarcomas, adenocarcinomas, melanomas, carcinomas de células basales, tumores carcinoides y carcinomas de tiroides⁽²⁾.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente femenina de 40 años de edad con diagnóstico de *MRKHS* tipo I, acude al área de emergencia por presentar dolor abdominal de aparición insidiosa en fosa ilíaca derecha, de moderada a fuerte intensidad, sin irradiación ni acalmia a uso de analgésicos (antiinflamatorios no esteroideos); concomitante emesis. Es evaluado por cirujano con diagnóstico de abdomen agudo quirúrgico. Examen físico: abdomen: globoso a expensas de panículo adiposo, ruidos hidroaéreos presentes, blando doloroso a la palpación superficial y profunda en fosa ilíaca derecha, con signos de irritación peritoneal. Genitales: no evaluado, paciente se niega. Tacto rectal: no evaluado, paciente se niega. Se realiza ultrasonido abdominal y pélvico (Figura 1), en el que se evidencia lesión ocupante de espacio para vesical derecha de 9,8 cm x 8,5 cm aproximadamente, volumen: 391,10 mL sin reforzamiento acústico posterior y Doppler periférico escaso.

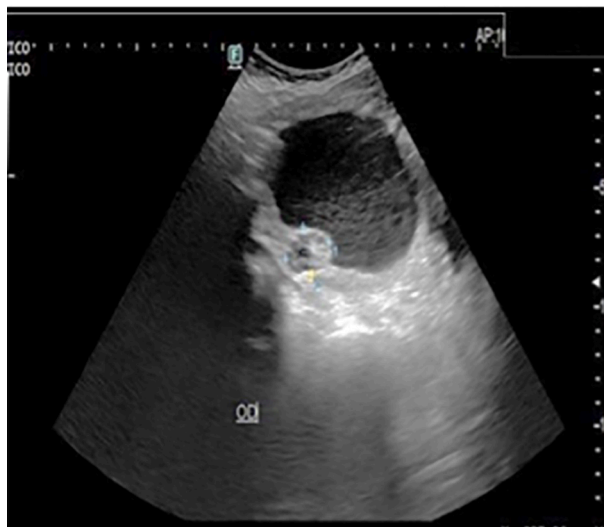


Figura 1. Ultrasonido abdomino-pélvico.

Se solicita tomografía computarizada de abdomen y pelvis con contraste, la cual fue diferida por aumentar la sintomatología de dolor, a pesar de opiáceos, por lo que es llevada a turno quirúrgico con diagnóstico de abdomen agudo quirúrgico el 10/08/2023 se realiza laparoscopia exploradora (Figura 2) cuyos hallazgos fueron: 1. Líquido de reacción peritoneal. 2. Tumor de ovario derecho torcido de superficie lisa, gris brillante con puntillado violáceo de 10 cm aproximadamente. 3. Ausencia de útero por antecedente congénito de síndrome de *MRKHS*. 4. Ovario izquierdo sin alteraciones. Se procede a convertir a laparotomía mediana infraumbilical (Figura 3), se realiza: 1. Toma de muestra de líquido de reacción peritoneal. 2. Ooforosalingectomía derecha (Figura 4). 3. Constatación de hemostasia. 4. Síntesis por planos.

Se envía el líquido y ooforosalingectomía derecha a estudio anatomopatológico definitivo; paciente quien cursó su posoperatorio sin complicaciones, se recibe



Figura 2. Laparoscopia exploradora. **Figura 3.** Laparotomía mediana infraumbilical. **Figura 4.** Ooforosalingectomía derecha.

el estudio histopatológico N° BX 58998 reporta: examen macroscópico, espécimen de ooforosalingectomía derecha de 515 g 11,5 cm x 10,0 cm x 6,6 cm, de superficie lisa, violáceo con áreas grisáceas. Al corte es quístico, dicho quiste mide 10 cm x 9 cm de superficie interna lisa y abundante material serohemático, al corte interno la pared tiene espesores variables que oscilan entre 1,5 cm y 0,2 cm. Se identifica área de pared engrosada, con aumento de la consistencia que mide 3,5 cm y 1,5 cm, sólido quístico, con pequeños quistes de hasta 0,5 cm con contenido hemático y grisáceo. Trompa uterina de 5,0 cm x 0,7 cm, la serosa es pardo violáceo, la consistencia es fibroelástica, luz virtual. Se incluye el área engrosada en su totalidad.

Diagnóstico

Anexo derecho

- Teratoma quístico maduro (Figura 5).
- Quistes de inclusión.
- Necrosis y hemorragia reciente extensa.
- Reacción xantomatosa.
- Calcificaciones.
- Hemorragia reciente y congestión acentuada en el endosalpinx.

Nota: se observa un nódulo de 0,5 cm de diámetro, caracterizado por proyecciones papilares irregulares tapizadas por epitelio que exhibe atipias nucleares y plantea la impresión diagnóstica de carcinoma papilar originado en el tejido tiroideo, recomendando estudio de inmunohistoquímica (IHC) (Figura 6-6a).

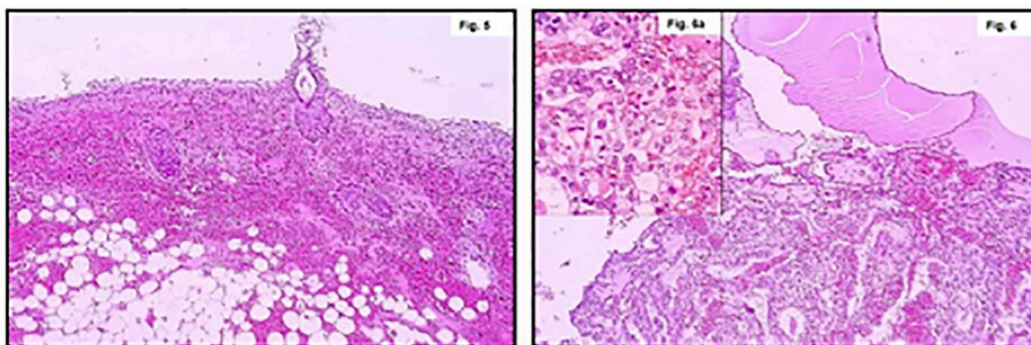


Figura 5. MCT **Figura 6, 6^a.** Carcinoma papilar originado de tejido tiroideo.

Se realiza IHC el 07/09/2023 No. 2023000529 (Figura 7)

- CK7 Positiva
- TTF1 Positiva
- Tiroglobulina Positiva
- Galectin 3 Positiva
- P53 Negativo
- Ki67 Positivo 1 %
- PAX8 Positivo

Conclusión: ovario derecho: 1. Carcinoma papilar de tiroides originándose en el tejido tiroideo de un teratoma quístico maduro. 2. Tamaño tumoral: 3 mm. 3. Índice de proliferación celular 1 %. 4. P53 negativo.

RMN de abdomen y pelvis con gadolinio 23/09/2023 (Figura 8, 8a -b) no se demuestran alteraciones en abdomen, ovario izquierdo de forma tamaño y localización normal, en su

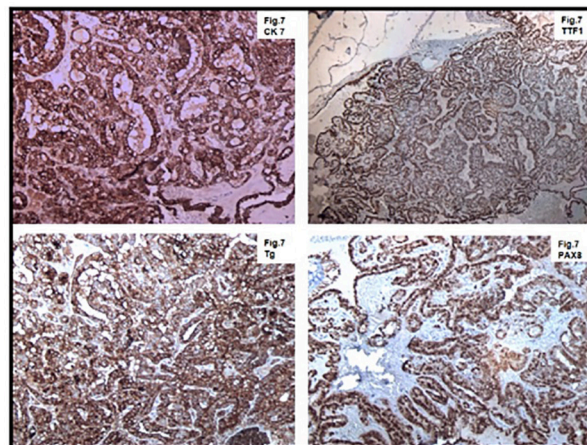


Figura 7.

superficie múltiples folículos, útero ausente por antecedente. Resto de estudio sin alteraciones.

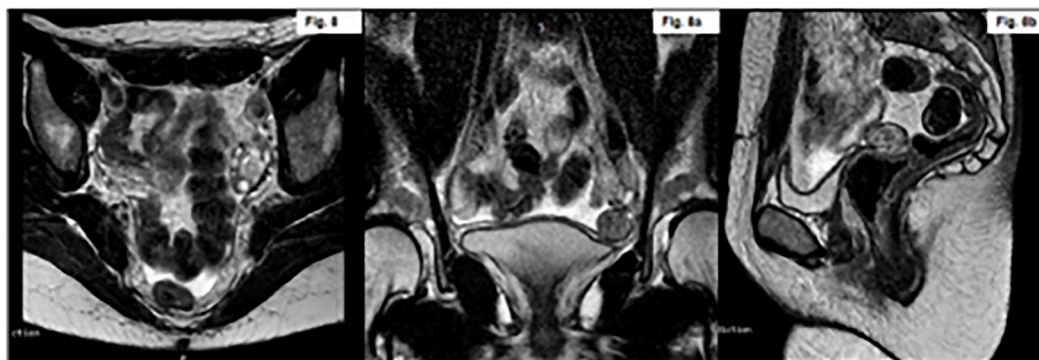


Figura 8.8a.8b. RMN de abdomen y pelvis con gadolinio.

Se realiza US tiroideo el día 11/10/2023 (Figura 9), lóbulo derecho de 17 mm x 13 mm x 37 mm y lóbulo izquierdo de 12 mm x 8 mm x 33 mm donde se aprecia nódulo de 5 mm en su polo categorizado *TI-RADS 2* al que se realiza punción con aguja fina (PAAF).

Se envían 7 láminas para procesamiento citológico No. CX-59109:

- Examen microscópico
- Extendidos hemáticos con baja celularidad.
 - Escasa células foliculares típicas.
 - Fragmento de tejido fibroconectivo.

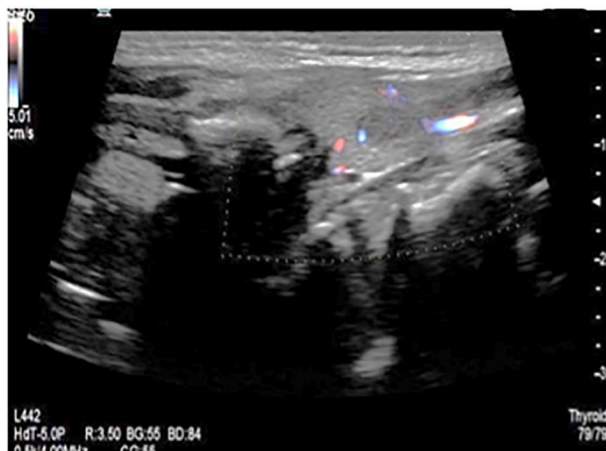


Figura 9. Ultrasonido tiroideo.

- Moderada cantidad de linfocitos y polimorfonucleares neutrófilos.
PAAF de lóbulo tiroideo izquierdo:
- *Bethesda* II (benigno)
- Sugestivo de enfermedad nodular folicular tiroidea.

Se discute en reunión de servicio multidisciplinaria que incluyó servicio de ginecología oncológica, tumores de cabeza y cuello, endocrinología y medicina nuclear. Actualmente se encuentra con perfil hormonal de 07/02/2024 TSH: 2,84 VN: 0,4-4,1 UI/LT4L: 1,34 VN: 0,75-1,85 ng/dL Tiroglobulina: 12,50 VN: 10-40 ng/ mL. Anti-TG: 1,0 0-40 ng/mL Anti-TPO 1,0 VN: 0-34 ng/ mL. FSH: 3,76 VN: 3-9 UI/ mL. LH: 9,72 VN: 2-10 UI/mL. Estradiol: 201 premenopáusica: 30-400 pg/mL posmenopáusica 0-30 pg/mL. Testosterona total: 17,81 5-32 ng/dL. Testosterona libre 0,1. SHBG: 117 VN: 4-120 nmol/L. Se plantea la vigilancia dinámica.

DISCUSIÓN

Los teratomas maduros son neoplasias germinales conformadas por tejidos derivados de dos o tres capas germinales (endodermo, mesodermo y/o ectodermo) ^(4,6). Sin embargo, existen teratomas conformados por tejido derivados de una sola capa germinal. Estos son llamados teratomas maduros monodérmicos y comprenden: el estruma ovárico, el carcinoide ovárico o estruma carcinoide, tumores de tipo neuro-ectodérmicos, teratoma quístico monodérmico también conocido como quiste dermoide, y los teratomas con neoplasias somáticas benignas o malignas que se originan en alguno de sus tejidos maduros ^(4,6).

El carcinoma de células escamosas es la neoplasia maligna somática más frecuente encontrada en teratomas maduros, representando hasta un 80 % de los casos, mientras que los carcinomas diferenciados derivados del tejido tiroideo alcanzan una incidencia de apenas 0,1 % a 0,2 %. Por lo general, estos se encuentran como un hallazgo incidental en biopsias definitivas, tal como ocurrió en este caso. En los teratomas monodérmicos conformados por 50 % o más de tejido tiroideo (estruma ovárico), es más frecuente el hallazgo histológico de carcinomas diferenciados de tiroides (de 5 % a 37 %) ⁽⁶⁻⁸⁾.

Las características histológicas del carcinoma de tiroides se encuentran en aproximadamente del 5 % al 37 % de los tumores tipo estruma ovárico ^(6,7). Este fenómeno rara vez ocurre en los teratomas maduros. Se ha estimado una incidencia de 0,1 % a 0,2 % de carcinoma diferenciado de tiroides que surja en ellos. Por lo general, estos se encuentran como un hallazgo incidental en biopsia definitiva, como ocurrió en nuestro caso. Además de la transformación somática maligna (2 %), otras complicaciones de los teratomas maduros incluyen torsión

(16 %), ruptura (1,2 %), e infección (1 %) (9). En aquellos casos donde la resección quirúrgica fue incompleta o hubo ruptura del teratoma, se ha descrito la desdiferenciación a teratoma inmaduro del tejido tumoral residual (6).

La transformación maligna del tejido tiroideo en *MCT* puede ser clasificado histopatológicamente en tres tipos (10). El primero y más común es el carcinoma papilar (44 %), seguido del carcinoma folicular, que se diagnostica aproximadamente el 30 % de la degeneración maligna en *MCT*. Por último, el carcinoma papilar variedad folicular representa el 26 % de las transformaciones malignas (9).

Hasta la fecha se han reportado 19 casos de carcinoma papilar de tiroides en *MCT* (10-14). Solo 2 pacientes cursaron de manera asintomática. En solo 2 casos el tamaño tumoral tiroideo fue de 1 cm. La mayoría de los pacientes, como en nuestro caso, cursaron con dolor abdominal.

El tratamiento óptimo del carcinoma de tiroides que surge dentro del *MCT* no está establecido debido a la infrecuencia de esta entidad. Tampoco se dispone de datos sobre la recurrencia. Algunos autores (10-12) apoyan la tiroidectomía debido a que permite la monitorización de tiroglobulina, así como el tratamiento con ¹³¹I si fuese necesario. Además, permite diferenciar el carcinoma de tiroides con metástasis al ovario del carcinoma de tiroides originado en el teratoma maduro. Sin embargo, no en todos los casos se realizó tiroidectomía ya que no se demostró evidencia clínica de carcinoma primario de la glándula tiroides en el seguimiento, y por ende, no tendría justificación la tiroidectomía en estos casos (11-16). En estos casos, no se demostró clínicamente evidencia de carcinoma primario de tiroides en el seguimiento posterior, por lo que no tendría justificación la tiroidectomía en estos casos.

En algunos casos se han mantenido sin tratamiento adicional, tal y como fue publicado

por Ryder y col. (14), informaron de una variante folicular de carcinoma papilar de tiroides (*PTC*) de 0,9 cm dentro de un *MCT* de 4,6 cm, con ecografía tiroidea normal, al igual que el rastreo corporal total con ¹³¹I. No se realizó ningún tratamiento adicional en este paciente. En este mismo orden de ideas Dias y col. (15), informaron sobre 2 focos de *PTC* variante folicular (el de mayor tamaño de 3 mm) dentro de un teratoma ovárico maduro de 4,5 cm. La ecografía de tiroides también fue normal y no se realizó ningún tratamiento adicional.

En la actualidad, no existe un consenso, que describa el protocolo de manejo y seguimiento de esta entidad (5). En general, la Organización Mundial de la Salud en su 5^{ta} edición de tumores ginecológicos publicado en el 2020, recomienda que para el estadio de los tumores malignos originados en teratomas maduros se base en la clasificación TNM de la unión internacional del control del cáncer para la estadificación de tumores de ovario, trompa uterina y carcinoma peritoneal primario y del sistema de estadificación FIGO (6).

El pronóstico de estas pacientes tampoco está bien definido, sin embargo, los tumores limitados al ovario tienen buen pronóstico (17). Se extrapola la información obtenida del microcarcinoma papilar de tiroides primario tiroideo, y se limita a ella, la tasa de supervivencia es de casi 100 % a los 30 años, lo cual permite plantear como manejo un seguimiento activo en estas pacientes (17).

Agradecimientos: Dra. María E Ruiz, Dra. Caty Hernández.

REFERENCIAS

1. Villa R, Azzollini J, Peissel B, Manoukian S. Co-occurrence of Mayer-Rokitansky-Küster-Hausner syndrome and ovarian cancer: A case report and review of the literature. *Gynecol Oncol Rep.* 2019;(28):68-70.

2. Curling OM, Potsides PN, Hudson CN. Malignant change in benign cystic teratoma of the ovary. *Br J Obstet Gynaecol.* 1979;86(5):399-402.
3. Hackethal A, Brueggmann D, Bohlmann MK, Franke FE, Tinneberg HR, Münstedt K. Squamous-cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary: Systematic review and analysis of published data. *Lancet Oncol.* 2008;9(12):1173-1180.
4. Welter SM, Khalifa MA. Ovary Germ cell tumors Teratoma-mature. *Pathology Outlines.com*; [Internet]. [citado 03 mayo 2024]. Disponible en: URL: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorteratoma.html>.
5. Sakuma M, Otsuki T, Yoshinaga K, Utsunomiya H, Nagase S, Takano T, et al. Malignant transformation arising from mature cystic teratoma of the ovary: A retrospective study of 20 cases. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20:766-771.
6. WHO Classification of Tumours. Female genital tumours [Internet]. 5ª edición. Lyon (France): Editorial Board; 2020. Disponible en: URL: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Female-Genital-Tumours-2020>
7. Yassa L, Sadow P, Marqusee E. Malignant struma ovarii. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(8):469-472.
8. Yoo SC, Chang KH, Lyu MO, Chang SJ, Ryu HS, Kim HS. Clinical characteristics of struma ovarii. *J Gynecol Oncol.* 2008;(19):135-138.
9. Kurman R, Telinde R. Blaustein's pathology of the female genital tract. 5ª edición. Nueva York: Springer Verlag; 2002.
10. Dane C, Ekmez M, Karaca A, Ak A, Dane B. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma arising from a dermoid cyst: A rare malignancy in young women and review of the literature. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2012;51(3):421-425.
11. Cymbaluk-Ploska A, Chudecka-Glaz A, Chosia M, Ashuryk O, Menkiszak J. Conservative treatment of a young patient with thyroid carcinoma in adult ovarian teratoma case report. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(3):187-191.
12. Uzum AK, Iyibozkurt C, Canbaz B, Ciftci SD, Aksakal N, Kapran Y, et al. Management and follow-up results of an incidental thyroid carcinoma in a young woman with ovarian teratoma. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(7):724-726.
13. Souaf I, El Fatemi H, Bennani A, Eila C, Nawale H, Tawfik H, et al. Papillary carcinoma derived from ovarian mature cystic teratoma: A new case report and literature review. *Case Reports Clin Med.* 2014;3:197-202.
14. Ryder M, Nikiforov YE, Fagin JA. Follicular variant papillary thyroid carcinoma arising within an ovarian teratoma. *Thyroid.* 2007;17(2):179-180.
15. Dias G, Caeiro F, Diniz da Costa T, Pedro A, Silva Pereira J. A case of follicular variant of papillary thyroid carcinoma in a mature cystic teratoma in a young woman. *Acta Obstet Ginecol Port.* 2015;9(4):302-304.
16. Lataifeh I, Abdel-Hadi M, Morcos B, Sughayer M, Barahmeh S. Papillary thyroid carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30(8):884-886.
17. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016;(26):1-133.

PAROTIDECTOMÍA GUIADA POR TINCIÓN REPORTE PRELIMINAR DE NUESTRA EXPERIENCIA. ENERO A JUNIO 2024

LUIS FAGÚNDEZ, JESSICA SALAZAR, AIDA SÁNCHEZ, MARÍA GABRIELA SÁNCHEZ, ESTEBAN GARRIGA, JOSÉ NÚÑEZ

HOSPITAL ESPECIALIZADO NACIONAL SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO IVSS, SERVICIO OTORRINOLARINGOLOGÍA HOSPITAL MILITAR "DR. CARLOS ARVELO".

TRABAJO GANADOR PREMIO "DR. ESTEBAN GARRIGA MICHELENA" 2024.

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar la utilidad de la parotidectomía guiada por tinción en pacientes con tumores parotídeos de los servicios de cabeza y cuello Servicio Oncológico Hospitalario del Seguro Social y Servicio Otorrinolaringología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" enero-junio 2024. **MÉTODO:** Estudio descriptivo, prospectivo, 17 pacientes. **RESULTADOS:** Edad distribución uniforme en los rangos 15-30, 31-45, 46-60 años con 5 (29,4 %), 61-74 años con 2 (11,8 %). El sexo femenino predominó con 14 (82,4 %) sobre el masculino 3 (17,6 %). Predominio de los tumores de parótida izquierda 9 (52,9 %) vs. 8 (47,1 %) derecha. El tipo histológico predominante fue el adenoma pleomorfo en 15 pacientes (88,2 %), carcinoma ex adenoma pleomorfo en 1 (5,9 %) y carcinoma mucoepidermoide de alto grado en 1. La parotidectomía superficial como procedimiento quirúrgico predominó en 15 (88,2 %) pacientes y parotidectomía total con disección del cuello en 2 (11,8 %). Las complicaciones observadas incluyeron edema facial en 4 (23,5 %) pacientes, paresia en 3 (17,6 %) reportadas como *House Brackmann (HB) II*, disestesia periauricular transitoria en 3 (17,6 %) y fístula salival en 1 (5,9 %). La identificación del nervio facial y la tinción del parénquima se logró en 17 pacientes (100,0 %). **CONCLUSIÓN:** En nuestra experiencia la integración de azul de metileno como agente de tinción intravital en la cirugía parotídea ha demostrado un potencial prometedor, con menos secuelas en los pacientes, lo cual traduce en resultados estéticos, funcionales y oncológicos adecuados.

PALABRAS CLAVE: Parótida, cirugía, azul de metileno, nervio facial, paresia.

SUMMARY

OBJECTIVE: Evaluate the usefulness of stain-guided parotidectomy in patients with parotid tumors in the head and neck services of the Hospital Oncology Social Security Service and the Otorhinolaryngologic Service of the "Dr. Carlos Arvelo" Military Hospital January to June 2024. **METHOD:** A descriptive, prospective study was conducted with a sample of 17 patients. **RESULTS:** Age uniform distribution in the ranges 15-30, 31-45, 46-60 years with 5 (29.4 %), 61-74 years with 2 (11.8 %). The female sex predominated with 14 (82.4 %) over the male sex 3 (17.6 %). Predominance of left parotid tumors 9 (52.9 %) vs. 8 (47.1 %) right. The predominant histological type was pleomorphic adenoma in 15 patients (88.2 %), carcinoma ex pleomorphic adenoma in 1 (5.9 %), and high-grade mucoepidermoid carcinoma in 1. Superficial parotidectomy as a surgical procedure predominated in 15 (88.2 %) patients and total parotidectomy with neck dissection in 2 (11.8 %). The complications observed included facial edema in 4 (23.5 %) patients, paresis in 3 (17.6%) reported as House Brackmann (HB) II, transient periauricular dysesthesia in 3 (17.6 %), and salivary fistula in 1 (5.9 %). Facial nerve identification and parenchymal staining were achieved in 17 patients (100.0 %). **CONCLUSION:** Treatment for salivary gland neoplasms should be individualized. In our experience, the integration of methylene blue as an intravital staining agent in parotid surgery has shown promising potential, with fewer sequelae in patients, which translates into adequate aesthetic, functional and oncological results. **KEY WORDS:** Parotid, surgery, methylene blue, facial nerve, paresis.

Recibido: 14/01/2025 Revisado: 12/02/2025

Aceptado para publicación: 10/03/2025

Correspondencia: Dr. Luis Fagúndez. Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Caracas, Venezuela.

Tel: +58-41298846.24.

E-mail: luisafagundezs@gmail.com

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

INTRODUCCIÓN

Las glándulas parótidas (GP) son el par de glándulas salivales más grandes y están ubicadas en la región preauricular, su límite superior corresponde al arco cigomático, el anterior puede prolongarse sobre el músculo masetero junto con su conducto excretor, el conducto parotídeo (*Stenon*) que atravesará el músculo buccinador a nivel del segundo molar maxilar para llegar a la cavidad oral. Medialmente la glándula se comunica con el espacio parafaríngeo. El polo inferior de la GP se extiende hasta el margen antero medial del músculo esternocleidomastoideo (ECM) (Figura 1). La GP anatómicamente se encuentra dividida en 2 lobos: superficial y profundo, debido a que es atravesada por el Nervio Facial (NF). La glándula parótida tiene tres caras las cuales están en contacto con músculo platisma, rama ascendente de la mandíbula y proceso mastoideo ^(1,2).

Su nombre proviene por la ubicación que ocupa en el cuerpo humano: “para=alrededor” y “otid=oreja”, su importancia se basa en que llega a aportar un 45 % de saliva a la cavidad oral que representa entre 45 mL a 65 mL, siendo un fluido más seroso que facilita principalmente el descenso del bolo alimenticio, en comparación a las demás glándulas ⁽³⁾.

Los cánceres de glándulas salivales son aproximadamente el 3 % de todas las lesiones malignas de cabeza y cuello diagnosticadas en cada año; la mayoría de estas se localizan en la GP. Aproximadamente el 80 % de los tumores de glándulas salivales ocurren en la GP. De estos tumores del 75 % hasta el 80 % son de naturaleza benigna y de origen epitelial ⁽⁴⁾.

En general, cuanto más pequeña es la glándula, más probable que el tumor sea maligno, así, el 20 % de las neoplasias parotídeas, 50 % de las submandibulares y 60 % de las localizadas en glándulas salivares menores corresponden a neoplasias malignas. En la lengua y el área retromolar el total de los tumores son malignos,

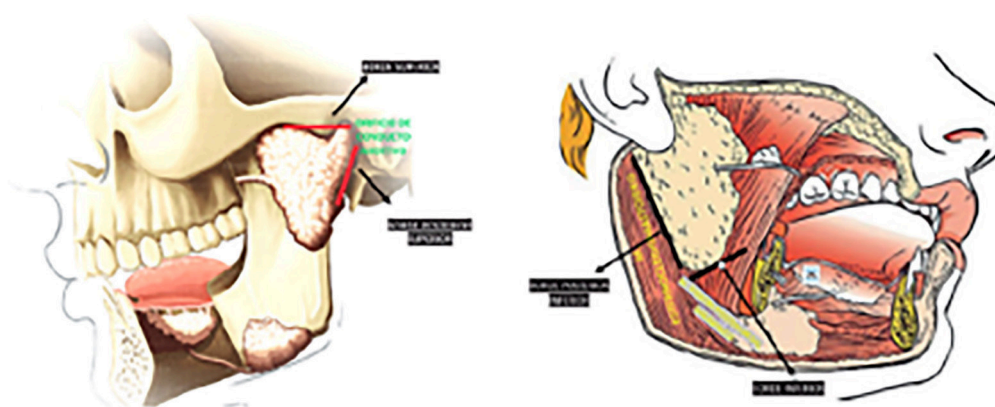


Figura 1. Límites de la glándula parótida.

Fuente: Tomada y adaptada de Orbe C. “Importancia de las glándulas salivales”. Santo Domingo: Editorial Listin Diario S; 2012.

mientras que en el labio superior el 70 % son benignos ⁽⁵⁾.

La incidencia aproximada de los tumores de glándulas salivares es de 2,5 a 4 casos por cada 1 000 000 habitantes, con una proporción similar hombre/mujer. Es una enfermedad propia del adulto, con una edad media de presentación de 45 años, afectando a niños en sólo el 5 % de los casos ⁽⁵⁾.

La etiología de los tumores de glándulas salivares es desconocida. Algunos estudios muestran una incidencia más elevada en los esquimales de Groenlandia, en Escocia, Israel y Malasia. Los pacientes que han recibido radioterapia y aquellos supervivientes a las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki tienen una mayor incidencia de estos tumores, por lo que la exposición previa a radiación es un factor de riesgo. Las alteraciones genéticas, tales como pérdida alélica, monosomía y trisomía, también se han relacionado con su desarrollo ⁽⁵⁾.

El tabaquismo se relaciona con el tumor de Warthin, pero no con los otros tipos de neoplasias salivares. En cuanto al abuso del alcohol los datos no son concluyentes. Como factores de riesgo específico para el desarrollo de neoplasias malignas salivares se han descrito haber padecido un cáncer previo, los factores dietéticos (bajo consumo de vitamina C y fibra dietética, exceso de colesterol), exposición ocupacional (radiación o materiales radioactivos, caucho, polvo de madera, sílice) e infección por el virus de Epstein-Barr (carcinoma indiferenciado) ⁽⁵⁾.

La clasificación de los tumores de glándulas salivares es compleja debido a su gran diversidad histológica. Existen numerosas clasificaciones, pero las más reconocidas son la de la OMS (Cuadro 1), y la de la "Armed Forces Institute of Pathology" (AFIP) de Ellis y Auclair de 1996. En ambas se clasifican los tumores según su apariencia microscópica. Muchas veces es difícil distinguir una lesión benigna de una maligna, sobre todo al analizar fragmentos pequeños.

La clave para el diagnóstico de una neoplasia maligna es la demostración de márgenes infiltrativos ⁽⁶⁾.

La metodología diagnóstica se basa, principalmente, en la historia de la enfermedad del paciente apoyado en el examen clínico realizado por parte del profesional médico. Se realizan estudios de extensión como las ecografías, la tomografía axial computarizada y la resonancia nuclear magnética que son claves para determinar la localización, el tamaño y la extensión de la lesión. Finalmente se precisa la naturaleza histológica de las neoplasias mediante estudios anatomopatológicos, especialmente la punción por aspiración con aguja fina ⁽⁷⁾.

La manifestación clínica habitual de un tumor originado en la glándula parótida consiste en la aparición de una masa asintomática (hallazgo casual), la mayor parte de ellos residen en el lóbulo superficial a nivel de la cola de la glándula, y se presentan como una masa nodular palpable elástica preauricular. Los tumores localizados en el lóbulo profundo suelen aparecer con un crecimiento difuso y provocan una sensación de plenitud retromandibular a nivel de la glándula. La presencia de adenopatías cervicales ipsilaterales o la presencia de disfunción del NF, así como la invasión de la piel que lo recubre, suelen ser indicativos de un tumor maligno. También lo es, aunque tampoco de manera exclusiva, la multicentricidad ⁽⁸⁾.

El tratamiento de elección corresponde a la parotidectomía. Se han propuesto distintas técnicas quirúrgicas para tratar dichos tumores, las cuales varían desde técnicas radicales hasta otras más conservadoras intentando lograr la resección completa de la masa tumoral, con menor riesgo de recidiva, y con menor tasa de complicaciones perioperatorias asociadas. Actualmente la parotidectomía superficial ha demostrado ser una técnica efectiva, con baja tasa de recidiva y complicaciones siendo la cirugía de elección en un gran porcentaje de los casos ⁽⁹⁾.

Cuadro 1. Clasificación histológica de la OMS de tumores de glándulas salivales epiteliales benignos

Adenoma pleomorfo.	Sebáceo.
Mioepitelioma.	
Adenoma de células basales.	No sebáceo.
Tumor de Warthin.	
Oncocitoma.	Papiloma ductal.
Adenoma sebáceo.	
Linfoadenoma.	Papiloma ductal invertido.
Tumores tejidos blandos	Tumores hematolinfáticos
Hemangiomas.	Linfoma de Hodking.
	Linfoma difuso de células B grandes.
	Linfoma extranodal de zona marginal de células B.
Tumores malignos	Carcinoma sebáceo.
Carcinoma mucoepidermoide.	
Carcinoma adenoideo quístico.	Linfoadenocarcinoma sebáceo.
Adenocarcinoma polimorfo de bajo grado.	
Carcinoma epitelial mioepitelial.	Cistoadenocarcinoma.
Carcinoma de células claras.	
Adenocarcinoma de células basales.	Cistoadenocarcinoma cribiforme de bajo grado.
Carcinoma mioepitelial.	
Carcinoma ex adenoma pleomorfo.	Adenocarcinoma mucinoso.
Sialoblastoma.	
	Carcinoma oncocítico.
	Carcinoma de células pequeñas/grandes.
	Carcinosarcoma.
	Carcinoma linoepitelial

El objetivo esencial del tratamiento quirúrgico de los pacientes con tumores de GP, y de glándulas salivales en general, es el control de la enfermedad y la conservación de la función cuando sea posible, para así disminuir la morbilidad. Esto se aplica de manera especial a los pacientes que presentan un tumor maligno, en los que la función del NF

se convierte en una cuestión fundamental. El tratamiento inicial de elección para los tumores de GP (especialmente los malignos) es el quirúrgico. Existen otros tratamientos complementarios que pueden ayudar, en determinadas situaciones, para controlar la afectación locorregional de la enfermedad. Entre estos se encuentra

fundamentalmente la radioterapia. Esta es por sí sola el tratamiento de elección en algún caso ⁽¹⁰⁾.

La parálisis facial posoperatoria, en distintos grados y con duración variable, ocurre, según distintos autores, como consecuencia del procedimiento quirúrgico resectivo de la GP y, en algunas series, se señala que la debilidad facial posoperatoria transitoria puede alcanzar, en forma global y en distintos grados, hasta un 80 % de los casos. Una revisión amplia y dirigida de la literatura sobre este aspecto muestra, consistentemente, cifras de debilidad o disfunción posoperatoria del NF, transitorias del orden del 28 % al 60 % ⁽¹¹⁾.

Los pacientes afectados por un compromiso total o parcial del VII par craneal (N. VII) presentan una asimetría facial, debido a la hipo o atonía de la musculatura afectada, lo que provoca un impacto emocional negativo, causándole severos problemas en la interrelación con su entorno social y disminución franca en la calidad de vida. La parálisis facial provoca, además, queratitis a repetición, úlceras corneales, epífora, incontinencia de la secreción salival, acumulación de alimentos en el vestíbulo yugal, movimientos anormales, dificultades al hablar y falta de expresividad ⁽¹²⁾.

De manera práctica y didáctica se puede clasificar la búsqueda del NF según se use tinción vital de la glándula o no. El uso de la tinción vital con azul de metileno al 1 % se realiza instilando por el conducto de *Stenon* 2 mL o 3 mL de esta solución previo al comienzo de la operación. Cuando las maniobras de sección y corte de la glándula son llevadas a cabo, el colorante se fija en los lóbulos por lo que al cortarlos no dejarán salir la sustancia azul para teñir los tejidos vecinos, es una maniobra muy útil que puede ser usada en todos los casos, ya que el parénquima glandular sano se colorea, mientras que el tumor y los nervios permanecerán de color original facilitando su extirpación y conservación ⁽¹³⁾.

Existen otros complementos técnicos que potencialmente mejoran el contraste entre el N.VII y el tejido tumoral adherido y permite identificar el tejido tumoral residual, la fluoresceína sódica y la aplicación del filtro amarillo de 560 nm del microscopio quirúrgico es una de las herramientas que se pueden utilizar para identificar el NF, así como también otras técnicas que no son guiadas por tinción o colorantes vitales como es el monitoreo intraoperatorio del NF en cirugía de parótida (técnica neurofisiológicas y electrofisiológicas para detectar cambios en el estado del sistema nervioso durante el acto quirúrgico) cuya finalidad es asistir al equipo quirúrgico en la toma de decisiones intraoperatorias y disminuir la incidencia de daño neurológico permanente posoperatorio, con una incidencia de lesión inmediata posoperatoria después de parotidectomía menor en el grupo monitoreado en comparación con el grupo no monitoreado (22,5 % vs. 34,9 %; P=0,001) ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

OBJETIVO

Evaluar la utilidad de la parotidectomía guiada por tinción en los pacientes con tumores parotídeos de los servicios de cabeza y cuello Servicio Oncológico Hospitalario IVSS (SOH-IVSS) y Servicio de otorrinolaringología del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” (ORL del HMCA) entre enero 2024 hasta junio 2024.

Como objetivos secundarios se han planteado:

1. Distribuir los pacientes por edad, sexo y diagnóstico clínico e histológico que fueron sometidos a parotidectomía guiada por tinción.
2. Caracterizar las lesiones según su localización.
3. Señalar el tipo de procedimiento quirúrgico al cual fueron sometidos los pacientes.
4. Determinar la tasa de identificación de NF y de tinción de parénquima parotídeo mediante la técnica de parotidectomía guiada por tinción.
5. Evaluar la frecuencia de complicaciones posterior a la realización de la parotidectomía y las asociadas a dicho método de tinción.

MÉTODO

Se realizó una investigación, descriptiva, prospectiva, con el objetivo de determinar la utilidad de la parotidectomía guiada por tinción en los pacientes con tumores parotídeos de los servicios de cabeza y cuello del SOH-IVSS y Servicio ORL del HMCA entre enero 2024 hasta junio del 2024. Diecisiete (17) pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, los cuales representan la muestra del presente estudio. El muestreo fue intencional y no probabilístico.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes con diagnóstico de tumor parotídeo. 2. Pacientes entre 18-80 años. 3. Pacientes sin infección y/o obstrucción parotídea.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Paciente con evidencia clínica de afectación del nervio facial. 2. Embarazo. 3. Alergia al azul de metileno. 4. Pacientes con infección y/o obstrucción parotídea. 5. Pacientes menores a 18 años y mayores de 80 años.

Se seleccionaron los pacientes según los criterios de inclusión y posterior a la firma del consentimiento informado. Previas normas de antisepsia y bajo anestesia general se localiza

y canaliza el conducto de *Stenon*, se procede a la dilatación del mismo con dilatadores del conducto lagrimal (Figura 2), luego con un catéter plástico (yelco N° 22), se instilan 3 mL de azul de metileno (Figura 3), y se sella el conducto alrededor de la cánula mediante presión entre el dedo y el pulgar, uno colocado intraoralmente sobre el conducto y el otro en la mejilla, se inyecta azul de metileno (2 mL- 4 mL) lentamente durante un período de 20-30 segundos con una presión firme, a menudo se percibe un aumento de la resistencia cuando el sistema de conductos se llena por completo, siendo 3 mL el volumen que suele ser necesario. Se realiza una incisión cervico-parotídea, con inicio en el borde anterior del trago y se continúa alrededor del lóbulo, curvándola hacia el cuello 2 cm por debajo del borde mandibular (Figura 4). Se eleva el colgajo en plano sub platismal y capsular, facilitado por la coloración de la glándula, sin teñirse el tumor ni los tejidos no glandulares (Figura 5); la disección se hace hasta el borde anterior de la glándula, luego se identifica el tronco del facial y se disecan las ramas del nervio. Se disecciona el tumor y el tejido parotídeo lateral al nervio, es removido; se preservan las ramas del NF (Figura 6). Se coloca un drenaje y se sutura el colgajo por planos ^(17,18).



Figura 2. Canulación del conducto de *Stenon* y dilatación con dilatadores del conducto lagrimal.



Figura 3. Instilación de 3 cm³ de azul de metileno a través del conducto de *Stenon*.

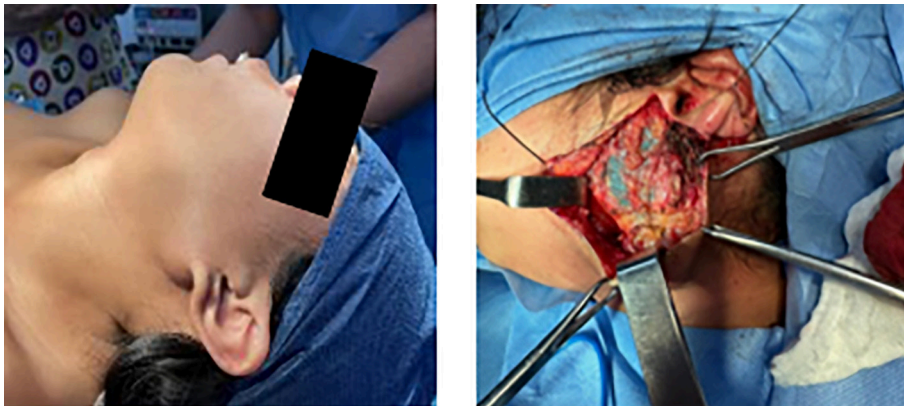


Figura 4. Incisión cérvico-parotídea.



Figura 5. Coloración de la glándula, sin teñirse el tumor ni los tejidos no glandulares.

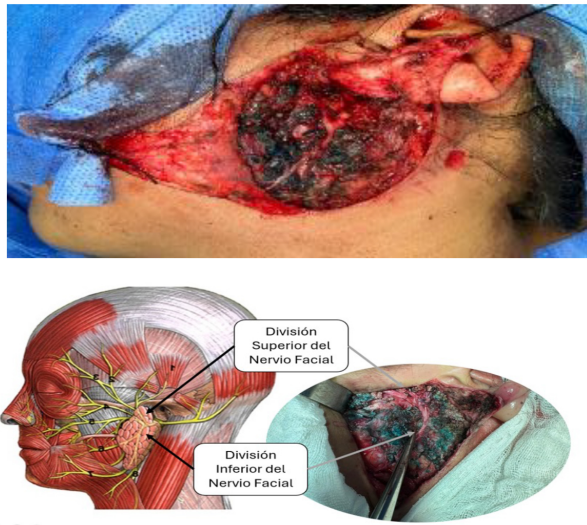


Figura 6. Identificación del tronco del nervio facial preservando sus ramos.

Los datos obtenidos se registraron en un formulario de recolección, instrumento que se utilizó para recolectar los datos correspondientes a la edad y sexo del paciente, tipo histológico, los relacionados con las lesiones halladas y las complicaciones que pudieran presentarse, así como la identificación o no del NF y la tinción o no del parénquima parotídeo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El procedimiento estadístico empleado en la elaboración de los Cuadros consistió en la tabulación y análisis descriptivo de las variables mediante frecuencias absolutas y relativas, utilizando el software *STATA 17*. Se emplearon pruebas de hipótesis para evaluar la significancia de las diferencias observadas entre las distintas categorías de las variables. En particular, para evaluar la evolución de la presencia de fístula salival y parestesia a lo largo del tiempo, se aplicó la prueba pareada de McNemar, permitiendo comparar proporciones en momentos distintos y determinando significancia con un valor $P < 0,05$.

RESULTADOS

La distribución de pacientes con tumores parotídeos según características basales mostró que la edad de los pacientes se distribuyó de manera uniforme en los rangos de 15 a 30 años, 31 a 45 años, 46 hasta los 60 años cada uno con 5 pacientes (29,4 % en cada grupo), y 61 a 74 años con 2 pacientes (11,8 %). Predominó el femenino con 14 (82,4 %). El diagnóstico clínico se dividió entre tumores en la parótida derecha con 8 (47,1 %) y en la izquierda con 9 (52,9 %). Según el diagnóstico histológico, se identificaron adenomas pleomorfos en 15 pacientes (88,2 %), carcinoma ex adenoma pleomorfo en 1 (5,9 %) y carcinoma mucoepidermoide de alto grado en 1 (5,9 %) (Cuadro 2).

Cuadro 2. Distribución de pacientes con tumores parotídeos según características basales.

Variables	n	%
Edad (años)		
15-30	5	29,4
31-45	5	29,4
46-60	5	29,4
61-74	2	29,4
Sexo		
Femenino	14	82,4
Masculino	3	17,6
Diagnóstico clínico		
Tumor en parótida derecha	8	47,1
Tumor en parótida izquierda	9	52,9
Diagnóstico histológico		
Adenoma pleomorfo	15	88,2
Carcinoma ex adenoma pleomorfo	1	5,9
Carcinoma mucoepidermoide de alto grado	1	5,9

Se efectuaron diferentes procedimientos quirúrgicos en pacientes con tumores parotídeos. La parotidectomía superficial se realizó en 15 pacientes (88,2 %) y parotidectomía total con disección del cuello en 2 (11,8 %). La lateralidad de los tumores mostró una distribución de 8 (47,1 %) en el lado derecho y 9 (52,9 %) en el lado izquierdo. Las complicaciones observadas incluyeron edema facial en 4 pacientes (23,5 %), paresia en 3 pacientes (17,6 %) reportadas como *House Brackmann (HB) II*, disestesia periauricular transitoria en 3 (17,6 %) y fístula salival en 1 (5,9 %). No se reportaron casos de parálisis facial definitiva, síndrome de Frey, hematomas o dehiscencia de la herida operatoria (Cuadro 3).

Los resultados del Cuadro 4 revelaron que, al inicio, 3 pacientes (17,6 %) presentaron paresia *House Brackmann (HB) II* o fístula salival, mientras que 14 pacientes (82,4 %) no presentaron estas complicaciones. A los 10 días, la misma proporción de pacientes, 3 (17,6 %), seguía presentando estas complicaciones, y 14 (82,4 %) continuaban sin ellas. A los 30, 90 y 180 días, ninguno de los pacientes, presentaron paresia o fístula salival, todos los pacientes al

Cuadro 3. Distribución de pacientes con tumores parotídeos según clínico-quirúrgicas.

VARIABLES	n	%
Procedimiento		
Parotidectomía superficial	15	88,2
Parotidectomía total DCS	2	11,8
Lateralidad		
Derecha	8	47,1
Izquierda	9	52,9
Complicaciones		82,4
Edema fascial	4	17,6
Paresia	3	
Disestesia peri-auricular transitoria		47,1
Fístula saliva	1	52,9
Parálisis	0	
Síndrome de Frey	0	88,2
Hematomas	0	5,9
Dehiscencia de la herida operatoria	0	5,9

término de seguimiento estaban de libres de estas complicaciones. Los valores P comparativos entre el inicio y los 10 días fue $P=1,000$, mientras que entre el inicio y los 30, 90 y 180 días fue $P=0,083$, respectivamente.

Cuadro 4. Distribución de pacientes con tumores parotídeos según evolución en presencia de fístula salival y paresia.

	Controles									
	Inicio		10 días		30 días		90 días		180 días	
Paresia/Fístula salival	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Presente	3	17,6	3	17,6	0,0	0,0	0	0,0	0	0,0
Ausente	14	82,4	14	82,4	17	100,0	17	100,0	17	100,0

Inicio vs. 10 días: $P=1,000$ Inicio vs. 30 días: $P=0,083$ Inicio vs. 90 días: $P=1,083$ Inicio vs. 180 días: $P=1,083$

Los resultados del Cuadro 5 mostraron que la identificación del NF y la tinción del parénquima

se logró en todos los pacientes (100,0 %).

Cuadro 5. Distribución de pacientes con tumores parotídeos según resultado diagnóstico.

Resultado diagnóstico	n	%
Identificación del NF	17	100,0
Tinción del parénquima	17	100,0

DISCUSIÓN

Las neoplasias de glándulas salivales conforman un grupo heterogéneo de tumores; en diversas series se observan variaciones en cuanto a frecuencia, localización, etiología y tipos histológicos. En este estudio, se muestran los resultados clínico patológicos encontrados en el análisis donde en la mayoría de los pacientes el sexo femenino fue el más afectado (82,4 %), lo que coincide con la mayoría de los estudios como el de Rodríguez y col.⁽¹⁹⁾, en los que se muestra una mayor incidencia de estas neoplasias en el sexo femenino con respecto a masculino (54,49 % vs. 45,50 % respectivamente); comparable del mismo modo con los datos reportados por Vaiman y col.⁽²⁰⁾, donde en ambos grupos predominó el sexo femenino vs., masculino grupo A 44/26 grupo B 39/35.

En cuanto a la distribución de los pacientes según grupo etario en nuestro trabajo se distribuyó de manera uniforme en los rangos de 15-30 años con 5 (29,4 %), 31-45 años con 5 (29,4 %), 46-60 años con 5 (29,4 %), y 61-74 años con 2 (11,8 %), es decir, con una distribución casi que uniforme entre la tercera y quinta década de la vida, con una disminución en la incidencia posterior a los 60 años, Vaiman y col.⁽²⁰⁾, reportan una edad media entre 38 y 43 años para ambos grupos, del mismo modo fue reportado en el trabajo de Callero H y col.⁽¹⁷⁾, donde la edad promedio de los pacientes tratados por tumores glandulares fue de 52 años, con rango de 20 a 78 años.

Tapia y col.⁽²⁰⁾, en su trabajo reporta datos equiparables a este estudio, reportando un intervalo de edad entre 17 a 85 años. De los 70 pacientes de su estudio, 44 son de sexo femenino (62,9 %) con un promedio de edad de 54 años y 26 de sexo masculino (37,1 %) con un promedio de edad de 49,7 años⁽²¹⁾.

En relación con la lateralidad de los tumores en los estudios consultados no hacen referencia a predominio de afectación según parótida derecha o izquierda, datos que si se registraron en este estudio donde la afectación de la parótida derecha fue de un 47,1 % en contraste con la izquierda con 52,9 %.

De los tumores de glándulas salivales mayores, aproximadamente el 80 % son benignos, pero en glándulas salivales menores, entre el 35 % y el 80 % son malignos, y presentan gran variación en presentación clínica e histopatológica. El adenoma pleomorfo es el tumor benigno más frecuente de las glándulas salivales. Puede sufrir transformación maligna y hacer metástasis en otros órganos distantes, el adenoma pleomorfo también es conocido como tumor mixto benigno, deriva de una mezcla de elementos ductales y mioepiteliales, el cual representa el 80 % de todas las masas benignas de dicha glándula. En nuestro estudio la distribución según el diagnóstico histológico, se identificaron adenomas pleomorfos en 15 pacientes (88,2 %), carcinoma ex adenoma pleomorfo en 1 (5,9 %) y carcinoma mucoepidermoide de alto grado en 1 (5,9 %), estos datos son similares a la frecuencia encontrada en la literatura donde el adenoma pleomorfo representa el tipo histológico predominante^(22,23).

El tratamiento para las neoplasias de glándulas salivales tiene que ser individualizado para cada paciente, mucho más que en otras neoplasias; por esta razón la experiencia en el manejo es muy importante. La parotidectomía superficial con preservación del NF fue el tratamiento terapéutico para la mayoría de los pacientes de

nuestro estudio 15 (88,2 %), y parotidectomía total con disección del cuello en 2 (11,8 %), estos datos son similares a los reportados en el estudio de Vaiman y col. ⁽²⁰⁾, donde en ambos grupos (A-B) predominó la parotidectomía superficial 35 y 37 pacientes respectivamente en comparación a la parotidectomía total realizada en 4 y 9 pacientes según cada grupo. Estos datos son del mismo modo comparables con el trabajo de Aguirre A y col. ⁽²⁴⁾, donde realizaron parotidectomía superficial en 47 pacientes y parotidectomía total con disección del cuello en 2 pacientes. Otros estudios confirman datos con la misma tendencia quirúrgica, tal es el caso del trabajo de Tapia y col. ⁽²¹⁾, donde reportaron la parotidectomía superficial y total en 86 % y 14 % de los casos respectivamente.

Tapia y col. ⁽²¹⁾, reporta que la incidencia de paresia o parálisis facial transitoria fue de 16,1 % (10 pacientes), todas estas clasificadas como parciales *House Brackmann (HB) II* a *III*. De ellos solo un paciente (1,4 %) mantuvo una paresia facial *HB II* de la comisura bucal por más de seis meses. Como complicaciones transitorias también se presentó un caso de seroma, tres hematomas en zona operatoria, una dehiscencia de herida operatoria y una disestesia periauricular (14 %), todas resueltas antes de seis meses. De los 70 pacientes con tumores parotídeos primarios incluidos en este estudio, en 2 pacientes se registró síndrome de Frey (2,9 %) como complicación; estos datos son comparables con los obtenidos en este estudio donde las complicaciones observadas fueron la paresia *House Brackmann (HB) II* en 3 pacientes (17,6 %), complicación que se mantuvo por dos semanas aproximadamente, la disestesia periauricular transitoria en 3 pacientes (17,6 %) en contraste al 14 % del estudio de Tapia y col. ⁽²¹⁾. En nuestra experiencia se evidenció la fístula salival en 1 caso (5,9 %) y edema facial en 4 pacientes (23,5 %) en contraste con el estudio de Vaiman y col. ⁽²⁰⁾, único estudio

que reporta entre sus complicaciones el edema facial en un 5,5 %. No se reportaron casos de parálisis definitiva, síndrome de Frey, hematomas o dehiscencia de la herida operatoria como en la mayoría de los estudios.

Al igual que los estudios de Nahlieliv O y col. ⁽²⁵⁾, y Catania V y col. ⁽²⁶⁾, la tinción del parénquima parotídeo y la identificación del NF se logró en todos los casos, al igual que en el nuestro donde tanto la tinción del parénquima como la identificación del nervio se logró en un 100 % de los casos.

En conclusión, una operación exitosa de la GP es aquella en la que se reseca todo el tumor con márgenes limpios y se preserva el NF. El uso de azul de metileno puede ayudar a lograr estos objetivos. Los bordes del tumor se ven más claramente porque sólo se tiñe el tejido glandular normal. La tinción con azul de metileno también ayuda a obtener una parotidectomía total y reduce el uso del estimulador del NF durante la cirugía, que no está exenta de riesgos. También puede utilizarse durante la disección, para ayudar al cirujano a identificar con mayor claridad el plano entre la cápsula parotídea y el tejido adiposo subcutáneo, y permitir que el colgajo se diseccione con mayor seguridad y rapidez, ahorrando así tiempo de cirugía ⁽¹⁸⁾.

La integración de azul de metileno como agente de tinción intravital en la cirugía parotídea ha demostrado un potencial prometedor para mitigar la morbilidad quirúrgica y mejorar los resultados en los pacientes. Numerosos estudios han explorado los beneficios de este enfoque innovador, arrojando luz sobre su impacto en diversos aspectos de la precisión quirúrgica y la atención al paciente: 1. Mejor identificación y preservación del NF, más preciso y una menor manipulación de las estructuras nerviosas, lo que a su vez contribuye a reducir el riesgo de lesiones nerviosas y la consiguiente debilidad facial temporal. 2. Reducción de la debilidad facial temporal, los estudios que exploran la

cirugía asistida por tinción han informado de una reducción en la aparición de esta complicación. 3. Mejora de los márgenes de resección tumoral permitiendo a los cirujanos evaluar con mayor precisión las relaciones entre los tumores y los tejidos adyacentes ⁽²⁷⁾.

Las tasas de éxito quirúrgico y orientaciones futuras: los estudios que evalúan los resultados de la cirugía de parótida asistida por azul de metileno han informado de tasas de éxito quirúrgico favorables. El potencial de esta técnica para reducir la morbilidad quirúrgica, mejorar la precisión quirúrgica y aumentar la satisfacción del paciente la sitúa como una valiosa adición al arsenal de los cirujanos de parótida. A medida que la utilización de esta técnica en la cirugía de la parótida gana adeptos, las direcciones futuras incluyen el perfeccionamiento de los protocolos de tinción, la optimización de las estrategias de dosificación y la integración de esta técnica con tecnologías emergentes. La investigación en curso y los avances en este campo prometen mejorar aún más la aplicación y los resultados de la cirugía de parótida asistida por tinción ⁽²⁷⁾.

Hay que resaltar el impacto de la cirugía parotídea en la calidad de vida del paciente, una de las repercusiones más significativas de la cirugía de parótida asistida por tinción sea en la calidad de vida de los pacientes. La reducción de las complicaciones quirúrgicas, como la debilidad facial temporal y las lesiones nerviosas permanentes, se traduce directamente en una mejora de la experiencia y el bienestar psicológico del paciente. Es probable que los pacientes experimenten menos trastornos funcionales y cambios estéticos, lo que contribuye a una mayor satisfacción general y adaptación psicosocial ⁽²⁸⁾.

Por último, se plantea analizar a futuro la supervivencia y período libre de enfermedad aplicando esta técnica, comparar de forma retrospectiva los datos encontrados en este estudio con la data de pacientes a los que se le

realizaron intervenciones en patología parotídea no guiada por tinción y comparar ambas tasas de complicaciones, así como se plantea la continuidad en el tiempo de dicho estudio en ambas instituciones con el fin de poder en primera instancia validar y luego evaluar la posibilidad de estandarizar dicho procedimiento como estándar de oro en estos centros.

REFERENCIAS

1. Holsinger F, Bui D. Anatomy, function, and evaluation of salivary glands. En: Salivary Gland Disorders. Berlín: Springer Verlag; 2007.p.1-6.
2. Córdova A, Cajas M, Crespo P, Pineda D. Características anatómicas y funcionales de la glándula parótida. Una revisión de la literatura. Rev Odontol Activa. 2022;7(2):55-64.
3. Rosa M, Lazarz D, Pękala J, Skinningsrud B, Lauritzen S, Solewski B, et al. The accessory parotid gland and its clinical significance. J Craniofac Surg. 2020;31(3):856-860.
4. Velasco I, Salinas F, Aguilar L, Gallego A, Pastroján J, Fariña R, et al. Consideraciones anatómicas en la parotidectomía: revisión de la literatura a propósito de un caso. Int J Morphol. 2013;31(1):231-238.
5. Cisternas M, Corrochano E, Saa M. Patología tumoral de las glándulas salivales. Libro virtual de formación en ORL/SEORL. España; 138: 1-16. Disponible en: URL: <https://www.studocu.com/cl/document/universidad-nacional-andres-bello/ecografia/148-patologia-tumoral-de-las-glandulas-salivares/99818048>.
6. Bravo G, Seymour C, Fernández L, Villanueva M, Stott C, Celedón C. Tumor híbrido parotídeo. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello. 2012;72(3):282-290.
7. Maza J, Sánchez S, Herrero T, Benavente G, Ventura J, de Mingo E. Clasificación pronóstica de los tumores malignos de la glándula parótida. Rev Esp Cir Oral Maxilofac. 2016;38(1):11-16.
8. Cohen EG, Patel SG, Lin O, Boyle JO, Kraus DH, Singh B, et al. Fine-needle aspiration biopsy of salivary gland lesions in a selected patient population. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;130(6):773-778.
9. Yáñez R, Loyola F, Maíz C, Cornejo J, Martínez R, Valenzuela M. Tratamiento quirúrgico de los tumores

- de parótida: experiencia de 10 años. *Rev Chil Cir.* 2014;66(3):245-250.
10. Biel J, Sánchez G, Ignacio A, Escobar S, Martínez V. Tumores de la glándula parótida. *Protocolos y Guías de Práctica Clínica en Cirugía Bucal.* SECIB. 2005;50:693-708. Disponible en: URL: <https://www.secomcyc.org/wp-content/uploads/2014/01/cap50.pdf>
 11. Witt R. The significance of the margin in parotid surgery for pleomorphic adenoma. *Laryngoscope.* 2002;112(12):2141-2154.
 12. Coulson S, O'Dwyer N, Adams R, Croxson G. Expression of emotion and quality of life after facial nerve paralysis. *Otol Neurotol.* 2004;25(6):1014-1019.
 13. Guerrissi J, Amante M, Filippini A, Kosima S, Contino R. Cirugía de los tumores de la glándula parótida. Colombia: AMOLCA; 2007:104-116.
 14. Haubner F, Gassner H, Brawanski A, Schebesch K. Fluorescein sodium-guided surgery of parotid gland tumors as a technical advance. *BMC Ear Nose Throat Disord.* 2017;17:6.
 15. Mijares A, Núñez J, Suárez C, Acevedo L, Bracamonte A. Monitoreo intraoperatorio del nervio facial en cirugía de parótida. *Rev Venez Oncol.* 2021;33(4):215-224.
 16. Sood A, Houlton J, Nguyen S, Gillespie MB. Facial nerve monitoring during parotidectomy: A systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152(4):631-637.
 17. Callero H, Arrieta J. Evaluación y tratamiento asistido con tinción de la enfermedad quirúrgica de la parótida. *An Orl Mex.* 2006;51(3):121-128.
 18. Cheesman A. Intra-vital staining as an aid to parotid gland surgery. *Clin Otolaryngol Allied Scie.* 1977;2(1):17-21.
 19. Rodríguez Y, Granado R, Fernández R, Martínez D, Morales D. Tumores de glándulas salivales. Experiencia de cinco años. *Acta Med Centro.* 2021;15(2) 229-239.
 20. Vaiman M, Jabarin B, Abuita OR. Methylene blue staining in the parotid surgery: Randomized trial, 144 patients. *Am J Otolaryngol.* 2016;3(7):22-26.
 21. Tapia M, Hernández T, Fredes F, Urrea A, Compan A, Ortega P. Tumores de glándula parótida: experiencia quirúrgica Hospital Guillermo Grant Benavente. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello.* 2018;78(4):385-391.
 22. Bauta M, Gómez R, Gómez O, Yadnil E. Caracterización clínica y anatomopatológica del adenoma pleomórfico de glándulas salivales. *Univ Méd Pinareña.* 2021;17(2): e519.
 23. Barragán W, Cueva J, Cedeño M, Regalado R, Villacrés D. Adenoma pleomorfo de parótida, manejo quirúrgico: a propósito de un caso. *Rev Méd HJCA.* 2020;12(1):68-73.
 24. Aguirre A, Loreto M. Tumores de la parótida. Tratamiento quirúrgico. *Rev Chil Cir.* 2004;56(1):51-56.
 25. Nahlieli O, Levy Y. Intravital staining with methylene blue as an aid to facial nerve identification in parotid gland surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001;59(3):355-356.
 26. Catania V, Gennari L. Valutazione dell'utilità della impregnazione del parenchima ghiandolare con blu di metilene nella chirurgia della parotide. *Tumori.* 1964;50:309-316.
 27. Subhash S, Bagchi U, Ethiraj S. The role of methylene blue in mitigating surgical morbidity in parotid surgery: A comprehensive review. *Int Surg J.* 2023;10(9):1562-1567.
 28. Seok J, Kim JH, Yoo JY, Lee BJ. Long-term quality of life after parotidectomy for benign parotid tumors. *Laryngoscope.* 2018;128(6):1351-1355.

PRINCIPALES EVENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES

1. The 2025 Nebraska Congress on Hematologic Malignancies: Recent Advances and Cellular Therapy. 12 de abril de 2025. Omaha, Nebraska. Mayor información: <https://education.binayfoundation.org/Nebraska-Hematologic-Malignancies-April-2025#group-tabs-node-course-default1>
2. ESMO Preceptorship on Breast Cancer 2025. Del 09 de abril 2025 al 10 de abril 2025. Lima, Perú. Mayor información: <https://www.esmo.org/meeting-calendar/esmo-preceptorship-on-breast-cancer-2025-lima>
3. ESTRO 2025. Del 02 de mayo 2025 al 06 de mayo 2025. Viena Austria. Mayor información: <https://www.estro.org/Congresses/ESTRO-2025>
4. ESMO Breast Cancer 2025. Del 14 de mayo al 17 de mayo 2025. Munich, Alemania, Mayor información: <https://www.esmo.org/meeting-calendar/esmo-breast-cancer-2025>
4. ESMO Breast Cancer 2025. Del 14 de mayo al 17 de mayo 2025. Munich, Alemania, Mayor información: <https://www.esmo.org/meeting-calendar/esmo-breast-cancer-2025>
5. ASCO anual Meeting. Del 30 de mayo 2025 al 03 de junio 2025, Chicago, EE. UU. Mayor información: <https://conferences.asco.org/am/attend>
6. The ESMO Gynaecological Cancers Congress 2025. Del 19 de junio 2025 al 21 de junio 2025. Viena, Austria. Mayor información: <https://www.esmo.org/meeting-calendar/esmo-gynaecological-cancers-congress-2025>
7. 11th Interamerican Oncology Conference Hybrid Conference "Current Status And Future of Anti-Cancer Therapies" Virtual & Live In- Person Conference. Del 17 de julio 2025 al 18 de julio 2025. Mayor información: <https://www.oncologyconferences.org/>