



Revista Venezolana de

Oncología

Organo Divulgativo Oficial de la
Sociedad Venezolana de Oncología

Depósito legal: pp 19892DF538

Depósito legal: ppi 201402DC4448

ISSN:0798-0582

ISSN:E 2343-6239

Vol. 34, No. 2

Abril- Junio 2022

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

EDITORIAL

AISA MANZO PORRAS

PRESIDENTE SVO

A casi un año de gestión, quisiera expresarles a todos nuestro agradecimiento por su empeño en mantener viva la misión de educar a las nuevas generaciones; ellas son el relevo que tomará las riendas de la oncología en el país y que teniendo el testigo en sus manos debe saltar los obstáculos inmensos, no solo por vivir en nuestra querida y golpeada Venezuela, sino en este mundo globalizado y complicado, egoísta e indiferente, golpeado por la pandemia y por intereses económicos sobre los intereses morales y éticos.

Hoy quiero ratificarles que nuestro empeño va en función de mantener la llama viva, el compromiso y el apoyo para que nuestra sociedad mantenga los ideales primarios, como es el ser reconocida como la Sociedad Científica más exitosa de Venezuela por la promoción de la Educación continua de alta calidad en oncología, lo cual, repercutirá directamente en beneficio de la SALUD.

Heródoto decía: “Las pruebas de la vida y los dolores de la enfermedad hacen demasiado largo hasta el breve período de la vida”. Recordemos que ser médico es más que graduarse, es lidiar con el sufrimiento de quien ha enfermado,

teniendo a veces la certeza que no habrá solución. Queremos que Uds., la generación de relevo, con menos o algo más de años, se enfrenten al reto de ser buenos médicos, cirujanos oncólogos radioncólogos, buenos oncólogos clínicos patólogos, imagenólogos y sobre todo buenos seres humanos.

La Sociedad Venezolana de Oncología es un apoyo, un refugio, un encuentro y sobre todo un grupo de soñadores en un futuro por y para el bienestar de nuestros pacientes, ayúdenos a mantenernos con el norte fijo en el éxito, lejos de intereses particulares y más cercano a la moral y luces que tanto necesitamos en estos días aciagos.

2022 será otro año de encuentros, algunos digitales y otros presenciales, pero siempre con la convicción de que estamos haciendo educación novedosa y de calidad, a la altura de países del primer mundo. También les adelanto que nos preparemos para nuestro XX Congreso Venezolano de Oncología, en noviembre, para que desde ya comiencen a preparar sus trabajos libres, pósteres etc., (recordando las pautas establecidas en el reglamento publicado en nuestra página). Tenemos la certeza de contar con ustedes, para que sea un éxito rotundo.

Finalmente los invito a que juntos lo logremos, juntos somos invencibles, sortearemos la tormenta y llegaremos a puerto con la certeza de que siempre sale el sol, caliente y alumbra para TODOS!

CARCINOMA DUCTAL *IN SITU* CON MICROINVASIÓN ¿NECESARIO BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA?

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

CENTRO CLÍNICO DE ESTEREOTAXIA – CECLINES, CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar necesidad de investigar estado axilar en pacientes con diagnóstico de carcinoma ductal *in situ* con microinvasión. **MÉTODO:** Análisis de 43 pacientes diagnosticadas, mediante biopsia percutánea con aguja de corte y vacío, intentando en la mayoría de casos de acuerdo al tamaño de la lesión, eliminación de la imagen. Se practicó biopsia de ganglio centinela con técnica dual con Tc99m y azul patente. Se estudiaron variables que pudieran contribuir a identificación de ganglios metastásicos. **RESULTADOS:** 42/43 pacientes con uno o más ganglios centinelas, edad mediana 60 años (rango: 30-82). 26,2 % tamaño tumoral ≤ 20 mm, diagnosticadas con aguja de corte y vacío, se logró eliminar imagen en su totalidad. En 2 no hubo lesión residual en pieza operatoria. Mediana de seguimiento 7,8 años (rango: 1-19 años). Ganglio centinela positivo en 1 (2,4 %). 2(4,8 %) recaídas, una local en mama ipsilateral 163,5 meses de seguimiento, otra regional en axila ipsilateral 20,2 meses de seguimiento. La supervivencia global 95,1 % a 5 años. Supervivencia libre de enfermedad 97,6 % 5 años. **CONCLUSIÓN:** Carcinoma ductal *in situ* con microinvasión es poco frecuente. La estandarización de su manejo es controversial, en lo que se refiere a la práctica de biopsia de ganglio centinela. Tamaño de la lesión, tipo de instrumento con que se practica la biopsia percutánea y posibilidad de eliminar la imagen que motivó la biopsia, son factores a considerar al momento de decidir llevar a cabo biopsia de ganglio centinela.

PALABRAS CLAVE: Mama, cáncer, carcinoma ductal *in situ*, biopsia de ganglio centinela.

SUMMARY

OBJECTIVE: To determine the need to investigate axillary status in patients diagnosed with ductal carcinoma *in situ* with microinvasion. **METHOD:** Analysis of 43 patients diagnosed by percutaneous biopsy with cutting and vacuum needle, attempting in most cases according to size of the lesion, to remove the image. The sentinel node biopsy was performed with dual technique with Tc 99m and patent blue. The variables that could contribute to the identification of metastatic ganglion were studied. **RESULTS:** In 42/43 patients with one or more sentinel nodes, median age 60 years (range: 30-82). 26.2 % tumor size ≤ 20 mm, diagnosed with cutting needle and vacuum, was able to eliminate image in its entirety. In 2 there was no residual lesion in the operative piece. The median follow up was 7.8 years (range: 1-19 years). Sentinel ganglion positive in 1 (2.4 %). 2 (4.8 %) relapses, a local in ipsilateral breast 163.5 months of follow-up, another regional in ipsilateral armpit 20.2 months. The overall survival was 95.1 % at 5 years. The disease free survival was 97.6 % in 5 years. **CONCLUSION:** The ductal carcinoma *in situ* with microinvasion is rare. The standardization of its management is controversial, in terms of the practice of sentinel node biopsy. Size of the lesion, type of instrument with which the percutaneous biopsy is performed and possibility of eliminating the image that motivated the biopsy, are factors to consider when deciding to carry out sentinel node biopsy.

KEY WORDS: Breast, cancer, ductal carcinoma *in situ*, sentinel lymph node biopsy

Recibido: 30/07/2021 Revisado: 18/12/2021

Aceptado para publicación: 16/01/2022

Correspondencia: Dr. Víctor Acosta M. Urb. La Florida, Av. Libertador, Edif. Siclar, PB, CECLINES, Municipio

Libertador, Caracas-Venezuela, 1050. Tel: 58-

4140191550. E-mail: dr.victoracostamarin@gmail.com

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

INTRODUCCIÓN

El carcinoma ductal *in situ* con microinvasión (CDIS mic), se presenta como una infiltración incipiente de la membrana basal, es una entidad poco frecuente⁽¹⁻³⁾, con un comportamiento cuyo pronóstico se ubica entre un CDIS puro y al cáncer de mama invasor T1a. Publicaciones reportan cifras de CDIS mic que no superan el 3,4 %⁽⁴⁻⁶⁾. Debido a su baja incidencia, frecuentemente el CDIS mic es motivo de discusión y controversia, tanto en su diagnóstico como en la estrategia terapéutica.

Asunto particularmente polémico lo constituye la necesidad de conocer el estado axilar en las pacientes portadoras de CDIS así como de CDIS mic. De hecho, en el caso de CDIS, hemos propuesto estrategias para su manejo⁽⁷⁾. La biopsia del ganglio centinela (BGC) es un procedimiento de escasa posibilidad de complicaciones, sin embargo, se han publicado estudios identificando eventos como anafilaxia⁽⁸⁾, edema del brazo⁽⁹⁾ y parestesias⁽¹⁰⁾, por lo que, al considerar la BGC, debemos evaluar los riesgos frente al beneficio que se obtendría en relación a la posibilidad de encontrar ganglios linfáticos metastásicos. En este sentido, investigaciones registran porcentajes de afectación metastásica ganglionar que varían entre 0 % y 20 %^(4,11,12). En una serie de estudios realizados por investigadores del *H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute* desde el año 2001 hasta el presente, se señalan cifras de presencia de ganglios metastásicos en CDIS mic que fluctúan entre 6,9 % y 20 %⁽⁴⁾.

Numerosas investigaciones han identificado algunos factores o parámetros que dado su asociación con el sub-diagnóstico se pueden considerar para indicar BGC ante el diagnóstico de CDIS^(7,13-15). El objetivo del presente trabajo es mostrar nuestra experiencia en la realización de la BGC en pacientes con CDIS mic.

MÉTODO

La investigación se llevó a cabo mediante un análisis retrospectivo de 43 pacientes con diagnóstico de CDIS mic diagnosticadas en el Centro Clínico de Estereotaxia CECLINES en quienes se llevó a cabo BGC (Figura 1). Adoptamos como definición de CDIS mic el propuesto en la octava edición del manual de estadiaje de la *AJCC* que lo define como aquel foco que presenta infiltración igual o menor a 1 mm^(16,17).

En la mayoría de los casos, los diagnósticos se establecieron mediante biopsia mamaria percutánea asistida por estereotaxia o ultrasonido con aguja de corte y vacío. En algunos casos, se usó aguja de corte. El diagnóstico en la pieza operatoria, se hizo mediante cortes histológicos teñidos con el método de hematoxilina y eosina. De acuerdo a la extensión y tamaño de la lesión, durante el procedimiento de biopsia percutánea con aguja de corte y vacío, procuramos eliminar la imagen en su totalidad. Para ello, se tomó la mayor cantidad de muestras posible⁽¹⁸⁾. La

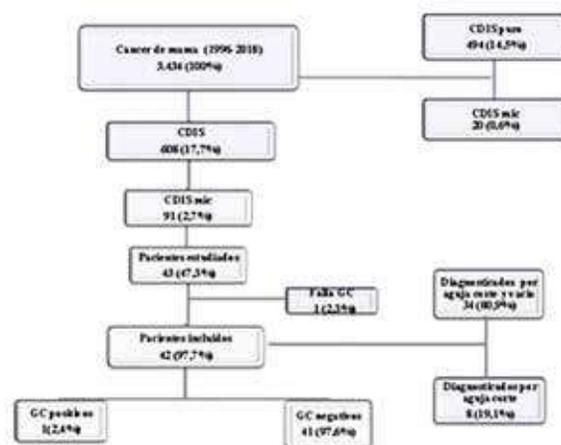


Figura 1. Inclusión de las pacientes en el estudio. CDIS: carcinoma ductal *in situ*. CDIS mic: carcinoma ductal *in situ* con invasión GC: ganglio centinela.

técnica empleada para la BGC fue la dual con Tc99m + azul patente. En algunos casos se utilizó solo azul patente. El estudio del GC se llevó a cabo previo al acto quirúrgico. Cada ganglio se seccionó en tantas partes como lo permitió el tamaño ganglionar. Se procesó el tejido ganglionar en su totalidad. Una vez incluido en bloque de parafina, se realizaron cortes histológicos de 3 μ -4 μ por niveles y se colorearon con hematoxilina y eosina. El tamaño de la imagen en la mama se determinó mediante medida en mamografía correspondiendo la mayoría a lesiones no palpables (LNP). Cuando la imagen se identificó por ultrasonido, se utilizó el mismo método para la determinación del tamaño. Para establecer el tamaño de la lesión en la pieza quirúrgica, se recurrió a la radiología del espécimen y observación de la misma por parte del imagenólogo y patólogo. Se constató la presencia de la lesión y su extensión. El tamaño real se estableció correlacionando los hallazgos histopatológicos con las imágenes.

En el análisis estadístico, las variables categóricas se presentaron en frecuencias absolutas y porcentajes, las cuantitativas en medidas de tendencia central y de dispersión, incluyendo la mediana y el rango intercuartílico. Se utilizó la curva de Kaplan Meier para la descripción de la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. La supervivencia global fue el tiempo de vida transcurrido desde la intervención quirúrgica hasta la muerte por cualquier causa. La supervivencia libre de enfermedad fue el tiempo de vida transcurrido entre la intervención quirúrgica hasta el evento recaída. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete SPSS versión 22.

RESULTADOS

La data de nuestra Institución muestra que desde 1996 hasta 2018 se diagnosticaron 3 434

carcinomas de mama. El CDIS puro se registró en el 14,5 % (497/3 434), el CDIS mic en 2,7 % (91/3 434) y el CDIS con signos indirectos de microinvasión en 0,6 % (20/3 434) (Figura 1). De las 91 pacientes con CDIS mic, se seleccionaron 43 (47,3 %, 43/91) pacientes quienes se trataron en nuestro centro y a las que se les practicó BGC. En 97,7 % (42/43) se identificó uno o más ganglios centinelas. De este modo, el grupo de estudio estuvo conformado por 42 casos de CDIS mic con uno o más ganglios centinelas, con edad mediana de 60 años (rango: 30-82) (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características clínicas y tumorales

Variables	Total = 42 n (%)
Edad mediana (rango) años	60 (30-82)
30-35	1 (2,4)
36-45	5 (11,9)
46-55	13 (30,9)
56-65	9 (21,4)
66-75	12 (28,6)
76-85	2 (4,8)
Tipo de aguja	
Corte y vacío	34 (80,9)
Corte (G)	8 (19,1)
Tamaño tumoral (mm)	
Mamográfico	
≤20	15 (35,7)
21-30	7 (16,7)
>30	20 (47,6)
Media (DT)	36,2 (22,2)
Mediana (rango)	30 (3-80)
Histológico	
≤20	16 (38,1)
21-30	5 (11,9)
>30	21 (50)
Media (DT)	33,6 (24,1)
Mediana (rango)	32,5 (0-80)
Receptores hormonales	
RE+ , RP+	18 (42,8)
RE- , RP-	16 (38,1)
RE+ , RP-	6 (14,3)
RE- , RP+	2 (4,8)

Continúa en la pág. 61...

...continuación del Cuadro 1.

Variables	Total = 42 n (%)
Her 2-neu	
Positivo (+3)	7 (16,7)
Negativo	20 (47,6)
No concluyente	6 (14,3)
Desconocido	9 (21,4)
RE -, RP-, Her 2-neu	7 (16,7)
Ki-67	
<14 %	9 (21,4)
≥14 %	21 (50)
No registrado	12 (28,6)
Ganglios centinelas extraídos	
Media (DT)	2 (1,8)
Mediana (rango)	1 (1-9)
Afectación metastásica ganglio centinela	1 (2,4)
Tratamiento	
RT adyuvante	
Si	21 (50)
No	21 (50)
HT adyuvante	
Si	22 (52,4)
No	20 (47,6)

CDIS mic: Carcinoma ductal *in situ* con microinvasión. RE: receptor estrógeno. RP: receptor progesterona. “+” y “-” símbolos representan positivo y negativo, respectivamente. RT: radioterapia. HT: hormonoterapia.

En la mayoría de las pacientes, el diagnóstico histológico se hizo en material obtenido mediante biopsia mamaria percutánea asistida por estereotaxia o ultrasonido con aguja de corte y vacío calibre 8G, 9G y 11G (80,9 %, 34/42), para el resto de los diagnósticos se utilizó aguja de corte calibre 14G (19,1 %, 8/42) (Cuadro 1). En 26,2 % (11/42) pacientes con tamaños tumorales ≤ 20 mm, diagnosticadas por medio de aguja de corte y vacío, se logró eliminar la totalidad de la imagen. El reporte definitivo de la pieza operatoria

de anatomía patológica, no localizó cáncer residual en 2 (4,8 %, 2/42) de estas pacientes.

Las LNP fueron registradas en el 71,4 % (30/42) de los casos, siendo la mayoría de ellas microcalcificaciones en el estudio mamográfico (73,3 %, 22/30). El tamaño tumoral promedio estimado a partir de la imagen fue de 36,2 mm (rango: 3-80), con una sobrestimación promedio de 2,6 mm con respecto a la pieza operatoria (33,6 mm, rango: 0-80).

En la evaluación de los receptores hormonales (Cuadro 1), la distribución fue como sigue: 42,8 % (18/42) de las pacientes presentó RE y RP positivos; 38,1 % (16/42) RE y RP negativos, 14,3 % (6/42) RE positivo y RP negativo y 4,8 % (2/42) RE negativo y RP positivo. Por su parte, la sobreexpresión del HER2, fue positiva (+3) en 16,7 % (7/42) de los casos, negativa en 47,6 % (20/42), no concluyente en 14,3 % (6/42) y desconocido en 21,4 % (9/42). El 21,4 % (9/42) de las pacientes presentó un índice de proliferación celular bajo (Ki-67 < 14 %). Se identificó un 16,7 % (7/42) de pacientes con RE, RP y Her 2-neu, negativos.

En relación con el tratamiento adyuvante, 50 % (21/42) de las pacientes recibió radioterapia y el 52,4 % cuyos RE fueron positivos, recibieron hormonoterapia (22/48) (Cuadro 1).

Se observó un promedio de 2 ganglios centinelas por paciente (rango: 1-9). El análisis definitivo del GC mostró un resultado positivo en 1 paciente (2,4 %, 1/42) (Cuadro 1). Dicha paciente de 68 años de edad, con un tamaño de la lesión en la pieza operatoria de 60 mm, con receptores hormonales positivos, Her 2-neu positivo (+3) y Ki-67 bajo (<14 %). Posteriormente, recibió radioterapia y hormonoterapia adyuvantes (Cuadro 2).

Se registraron dos recaídas (4,8 %, 2/42) (Cuadro 3). Una de ellas, local ubicada en mama ipsilateral, registrada a los 163,5 meses de la cirugía inicial. Corresponde a una paciente de 50 años que se había tratado con cirugía

Cuadro 2. Características de paciente con ganglio centinela positivo

Edad años	Diagnóstico	Tipo de intervención	Tamaño tumoral Pos Quirúrgico	RE, RP	HER2	Ki-67	Estado actual	Meses seguimiento
68	CDIS mic	MRM+ RI	60 mm	RE:+60 % RP:+30 %	Positivo (+3)	<14 %	Fallecida	19,9

MRM: Mastectomía radical modificada. RI: radioterapia. RE: receptor estrógeno. RP: receptor progesterona. “+” símbolo que representa positivo.

preservadora, con un tamaño tumoral de 10 mm, receptores hormonales negativos, HER2 negativo y Ki67 no registrado. La recaída fue tratada quirúrgicamente, recibiendo radioterapia y tamoxifeno como terapias adyuvantes, el tamoxifeno debido a que los RE de la recaída fueron positivos. La paciente se encuentra sana a los 62,4 meses tras la cirugía de rescate (Cuadro 3).

La otra paciente de 49 años de edad, se presenta con una recaída regional en axila ipsilateral a los 20,2 meses de la cirugía y radioterapia. El informe de anatomía patológica de la lesión inicial, fue de 60 mm, receptores hormonales positivos, HER2 desconocido y Ki67 bajo (<14 %). La recaída se trató con disección axilar y tamoxifeno como terapia adyuvante. Al presente, la paciente se encuentra sana después de 76,9 meses de la recaída (Cuadro 3).

Cuadro 3. Características de pacientes con recaídas.

Variable	Paciente 1	Paciente 2
Edad (años)	50	49
Diagnóstico	CDIS mic	CDIS mic
Tipo de intervención inicial	MPO + GC	MT + GC + RI
Tamaño tumoral histológico (mm)	10	40
Tipo de recaída	Local	Regional
Ubicación	Mama ipsilateral	Axila ipsilateral
Tratamiento recibido	MPO	Disección axilar
RE, RP	Negativo, Negativo	Positivo, Positivo
HER2	Negativo(0)	Desconocido
Ki-67	NR	<14 %
Fecha operación quirúrgica – fecha recaída (meses)	163,5	20,2
Meses de rescate	62,4	76,9
Estado actual	Sana	Sana

MPO: Mastectomía preservadora oncológica. MT: mastectomía total. RI: radioterapia. NR: no registrado. Meses rescate= fecha recaída – fecha última evaluación.

Se registraron cinco muertes: dos en relación con la enfermedad (4,8 %, 2/42), otra falleció por cáncer primario de pulmón (2,4 %, 1/42) y las otras 2 (4,2 %, 2/42) que en su último control (diciembre 2017), se encontraban sanas y libres de enfermedad, se desconoce la causa.

El tiempo mediano de seguimiento fue de 7,8 años (rango: 1-19 años).

La Figura 2 y 3 muestran las curvas de Kaplan Meier de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. La supervivencia global fue de 95,1 % (ES: 3,4 %) a 5 años. Por su parte, la supervivencia libre de enfermedad fue de 97,6 % (ES: 2,4%) a 5 años.

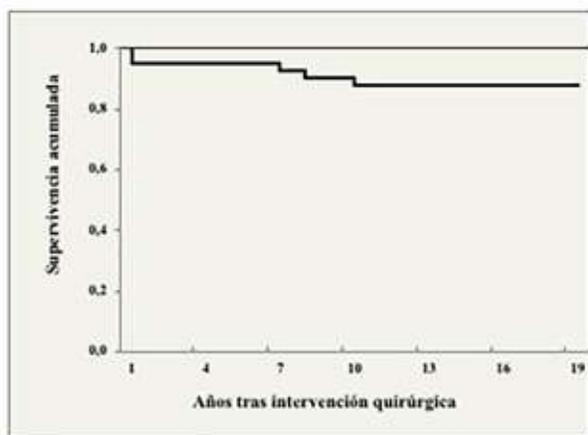


Figura 2. Supervivencia global.

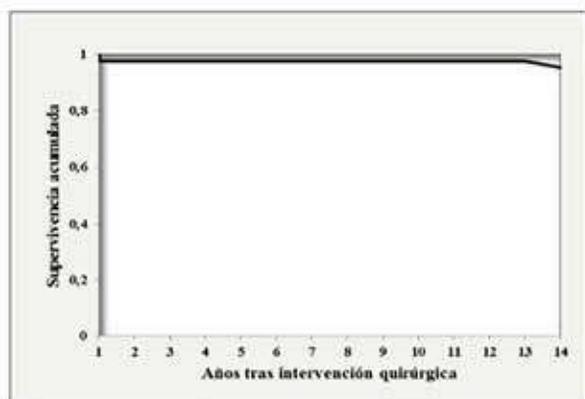


Figura 3. Supervivencia libre de enfermedad.

DISCUSIÓN

La data recopilada en nuestra institución en el período 1996-2018 registra un porcentaje de CDIS mic de 2,7 %, mostrando consistencia con hallazgos de otras investigaciones que la sitúan entre un 0,6 % y 3,4 % de todos los cánceres de la mama ⁽⁴⁻⁶⁾. Siendo el CDIS mic una patología infrecuente, las directrices para su adecuado tratamiento, incluyendo la necesidad de la BGC, es discutible. En relación con este aspecto, nuestro criterio para establecer el diagnóstico de CDIS mic, es riguroso en el sentido de lo estricto a la observación y categorización de la microinvasión. Insistimos en que, de acuerdo al tamaño de la lesión (microcalcificaciones en su mayoría), procuramos mediante el procedimiento de biopsia, llevada en la mayoría de los casos con sonda de corte y vacío, eliminar la totalidad de la imagen, en el entendido de que a menos imagen posterior a biopsia, la probabilidad de sub-diagnóstico será menor, disminuyendo la posibilidad de encontrarnos en la pieza operatoria con una lesión infiltrante, hecho éste que aumentaría la probabilidad de existir ganglios metastásicos, lo cual sería indicación de BGC. Es así como que en 11 de las pacientes cuyas imágenes fueron iguales o menores de 20 mm, y cuyas biopsias se llevaron a cabo mediante aguja de corte y vacío, logramos eliminar la totalidad de la imagen. De hecho, en 2 de esos casos no hubo lesión residual en la pieza operatoria.

Ahora bien, tanto el CDIS puro como el CDIS mic diagnosticados en biopsia percutánea, tienen posibilidad de sub-diagnóstico en la pieza operatoria, pudiendo pasar a una lesión invasiva (T1), que teniendo posibilidad de cursar con ganglios metastásicos, justifica la indicación de BGC ^(2,12). En el presente estudio el porcentaje de identificación de GC fue de 97,7 %. Resultado aceptable en la aplicación de la técnica de BGC (Figura 1). De los 42 pacientes en que se identificó el GC, 1 (2,4 %) paciente registró

GC positivo. En este sentido, hallazgos de la literatura revelan variabilidad en los índices que muestran la posibilidad de que el CDIS mic curse con ganglios metastásicos, habiéndose descrito porcentajes que van desde 2,9 % hasta 10 %^(2,5,19). La inclusión de pacientes con células tumorales aisladas en algunas de estas investigaciones podría explicar la dispersión de estos resultados. En esta línea, el *H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute* reportó que el porcentaje de GC metastásicos en pacientes con CDIS mic, disminuyó de 20 % a 6,9 % al excluir el grupo de pacientes con células tumorales aisladas^(4,5). Holm-Rasmussen y col., reportan 21,5 % de ganglios metastásicos en CDIS mic pero, al excluir las micrometástasis (7,7 %) y las células tumorales aisladas (9,9 %), el porcentaje de macrometástasis, fue 3,9 %⁽²⁰⁾.

Diversas investigaciones han identificado algunos factores o parámetros que dado su relación con el sub-diagnóstico se puede considerar para establecer la indicación de BGC ante el diagnóstico de CDIS, a saber, tamaño del tumor, subtipo sólido y CDIS de alto grado^(13,14). Asimismo, Ko B y col., reportan que la presencia de invasión linfática y receptores de estrógenos positivos, son predictores independientes significativos de metástasis axilar en CDIS mic⁽¹⁵⁾. El tamaño tumoral es uno de los factores particularmente asociado con la presencia de afectación ganglionar axilar. Ya en 1989, Carter y col., al estudiar 24 740 pacientes con cáncer de mama, identificaron que el tamaño tumoral era un factor pronóstico independiente de afectación ganglionar, observando una relación lineal entre el diámetro del tumor y el número de ganglios linfáticos positivos, concluyendo que la progresión de la enfermedad a sitios distantes no ocurría exclusivamente vía los ganglios linfáticos axilares, sino más bien que el estado de los ganglios linfáticos servía como un indicador de la capacidad del tumor para difundirse⁽²¹⁾. En investigación reciente, Yi y col., al valorar

predictores de positividad de GC en pacientes con CDS mic, hallaron que el único factor pronóstico independiente para la metastización al GC fue un tamaño tumoral > 50 mm⁽²²⁾. En este tenor, autores como Lillemoey col., sugieren que en pacientes con cáncer de mama microinvasor, la indicación de BGC debe ser limitada a pacientes con tamaño tumoral ≥ 50 mm⁽²³⁾.

Como se indicó anteriormente, en el presente estudio se identificó sólo 1 caso de CDIS mic con GC positivo. En esta paciente el diagnóstico corresponde a un tumor de 60 mm, receptores hormonales positivos, HER2 positivo. Analizando este caso, observamos que la lesión era voluminosa (60 mm), lo que plantearía la posibilidad de la existencia de una infiltración mayor que no se evidenció en la biopsia percutánea ni en la pieza operatoria, hecho este que avala la opinión de Ya y col., en el sentido que debido a la posibilidad de subestimación diagnóstica, a lesiones mayores de 50 mm, se les debe practicar BGC. Por otro lado, el único caso de recidiva axilar se presenta igualmente, como una lesión de gran tamaño (40 mm) y además, si tomamos en cuenta que el tiempo transcurrido entre el acto quirúrgico y la recidiva axilar fue realmente corto (20,2 meses), podríamos concluir que existía un componente infiltrativo mayor que no fue identificado y que en el momento de la BGC, ya existía la metástasis axilar, correspondiendo esto, a un falso negativo de la BGC⁽²⁴⁾. No obstante, después de analizar estos aspectos controversiales, nuestros resultados muestran un bajo porcentaje de GC positivo, una supervivencia global de 95,1 % a 5 años y una supervivencia libre de enfermedad de 97,6 % a 5 años. Estos resultados nos permiten recomendar la individualización de los casos con diagnóstico de CDIS mic y, de acuerdo a algunas características, decidir sobre la necesidad de practicar BGC.

El bajo porcentaje de ganglio centinela positivo (2,4 %) registrado en nuestra expe-

riencia, impide identificar factores predictores de axila positiva en pacientes con diagnóstico de CDIS mic y por ende, ser realmente precisos en cuanto a la necesidad o no de llevar a cabo la BGC en estos casos.

A pesar de esto y dado nuestros resultados concluimos que el tamaño de la lesión (<40 mm), el tipo de instrumento con que se practica la biopsia percutánea (con sistema de corte y vacío) y la posibilidad de eliminar la imagen que motivó la biopsia, son factores que debemos considerar para obviar la realización de la BGC en pacientes con diagnóstico de CDIS mic.

AGRADECIMIENTO: Dra. Lucila Blanco de Cedres, responsable del análisis estadístico.

Br. Ariana Ruiz recopilación de la información.

REFERENCIAS

1. Feinberg J, Wedtstone D, Greenstein D, Borgen P. Is CDIS overrated? *Cancer Treat Res*. 2018;173:53-72.
2. Sakr R, Barranger E, Antoine M, Prugnolle H, Daraï E, Uzan S. Ductal carcinoma *in situ*: Value of sentinel lymph node biopsy. *J Surg Oncol*. 2006;94(5):426-430.
3. Lagios M, Westdahl P, Margolin F, Rose M. Ductal carcinoma in situ: Relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-term treatment failures. *Cancer*. 1982;50:1309-1314.
4. Pimiento J, Lee MC, Esposito N, Kiluk J, Khakpour N, Bradford W, et al. Role of axillary staging in women diagnosed with ductal carcinoma in situ with microinvasion. *J Oncol Pract*. 2011;7:309-313.
5. Shatat L, Gloyeske N, Madan R, O'Neil M, Tawfik O, Fan F. Micro invasive breast carcinoma carries an excellent prognosis regardless of the tumor characteristics. *Hum Pathol*. 2013;44(12):2684-2689.
6. Matsen C, Hirsch A, Eaton A, Stempel M, Heerd A, Van K, et al. Extent of microinvasion in ductal carcinoma *in situ* is not associated with sentinel lymph node metastases. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(10):3330-3335.
7. Acosta-Marin V, Acosta-Freites V, Ramirez AK, Pérez-Fuentes J, Marín CE, Contreras A, et al. Utilidad del estudio del ganglio centinela en carcinoma ductal *in situ* diagnosticado mediante biopsia con sistema de corte por vacío. *Rev Senol Mamar*. 2017;30(1):15-20.
8. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:927-933.
9. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Giron G, Sampson M, Brockway JP, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillary dissection: Objective measurements. *J Clin Oncol*. 2008;26:5213-5219.
10. Kelley, MC, Hansen N, McMasters KM. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Am J Surg*. 2004;188:49-61.
11. Goyal A, Douglas-Jones A, Monypenny I, Sweetland H, Stevens G, Mansel RE. Is there a role of sentinel lymph node biopsy in ductal carcinoma *in situ*? Analysis of 587 cases. *Breast J Res Treat*. 2006;98(3):311-314.
12. Namm J, Mueller J, Kocherginsky M, Kulkarni S. The utility of sentinel lymph node biopsy in patients with ductal carcinoma *in situ* suspicious for micro-invasion on core biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:59-65.
13. Tunon-de Lara C, Giard S, Butarelli M, Blanchot J, Classe JM, Baron M, et al. Sentinel node procedure is warranted in ductal carcinoma *in situ* with high risk of occult invasive carcinoma and microinvasive carcinoma treated by mastectomy. *Breast J*. 2008;14(2):135-140.
14. Acosta VF, Contreras A, Ravelo R, Marin CE, Perez J, Longobardi I, et al. Carcinoma ductal *in situ* de la mama. Primeros 100 Casos-Ceclines. *Rev Venez Oncol*. 2010;22(2):88-93.
15. Ko B, Lim W, Kim H, Yu J, Lee J, Kwan S, et al. Risk factors for axillary lymph node metastases in microinvasive. *Breast cancer*. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:212-216.
16. Boland G, Knox W, Bundred N. Molecular markers and therapeutic targets in ductal carcinoma *in situ*. *Microsc Res Tech*. 2002;59(1):3-11.
17. Silver S, Tavassoli F. Mammary ductal carcinoma *in situ* with microinvasion. *Cancer*. 1998;82(12):2382-2390.

18. Acosta V, Contreras A, Ravelo R, Marín C, Pérez J, Longobardi I, et al. Carcinoma ductal *in situ*. Experiencia en Centro Clínico de Estereotaxia CECLINES. *Rev Venez Oncol*. 2006;18(1):2-8.
19. Sakr R, Antoine M, Barranger E, Dubernard G, Salem C, Daraï E, et al. Value of sentinel lymph node biopsy in breast ductal carcinoma *in situ* upstaged to invasive carcinoma. *Breast J*. 2008;14(1):55-60.
20. Holm-Rasmussen EV, Jensen MB, Balslev E, Kroman N, Tvedskov TF. Sentinel and non-sentinel lymph node metastases in patients with microinvasive breast cancer: A nationwide study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;175(3):713-719.
21. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24 740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63:181-187.
22. Yi M, Krishnamurthy S, Kuerer HM, Meric-Bernstam F, Bedrosian I, Rosset M, et al. Role of primary tumor characteristics in predicting positive sentinel lymph nodes in patients with ductal carcinoma *in situ* or microinvasive breast cancer. *Am J Surg*. 2008;196(1):81-87.
23. Lillemoe TJ, Tsai ML, Swenson KK, Susnik B, Krueger J, Harris K, et al. Clinic pathologic analysis of a large series of micro invasive breast cancers. *Breast J*. 2018;24(4):574-579.
24. Seung Ah Lee, Hak Min Lee, HakWoo Lee, Ban Seok Yang, Jong Tae Park, Sung Gwe Ahn, et al. Risk factors for a false-negative result of sentinel node biopsy in patients with clinically node-negative breast cancer. *Cancer Res Treat*. 2018;50(3):625-633.

DETECCIÓN DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO POR CAPTURA DE HÍBRIDOS 2 EN MUJERES DE LIMA, PERÚ

GUSTAVO SARRÍA-BARDALES, JAVIER MANRIQUE-HINOJOSA MARÍA DEL CARMEN NÚÑEZ-TERÁN, ANALÍ MORA-ALFÉREZ, YSIS ROA-MEGGO, PATRICIA JUÁREZ-COELLO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS, UNIVERSIDAD DE SAN MARTÍN DE PORRES, LIMA, PERÚ

RESUMEN

OBJETIVO: Se implementó tamizaje local con el objetivo de determinar prevalencia de la infección del virus papiloma humano de alto riesgo a través del método captura de híbridos 2 en mujeres de Lima, durante el período 2012-2013. **MÉTODO:** Investigación transversal. Incluyeron 4 300 mujeres de 30 - 49 años de los centros de salud de Lima Norte y Centro de Perú. Se realizó un co-estudio: la prueba captura de híbridos 2 y citología en base líquida. **RESULTADOS:** La prevalencia de infección de virus papiloma humano de alto riesgo fue 15,5 % (668/4 300). De este grupo la citología en base líquida encontró 12,9 % (86/668) de atipias en células escamosas de significado indeterminado; 14,1 % (94/668) de lesión escamosa intraepitelial de bajo grado y 4,8 % (32/668) de lesión intraepitelial escamosa de alto grado. Edad (P=0,014) y número de parejas sexuales (P=0,018) se relacionó significativamente con infección del virus papiloma humano de alto riesgo. **CONCLUSIÓN:** La prevalencia de virus de papiloma humano de alto riesgo fue acorde a la reportada por estudios nacionales e internacionales. La implementación del co-estudio en el sistema de tamizaje Peruano podría mejorar la atención precoz, disminuyendo los costos y elevando los beneficios sobre los abordajes tradicionales.

PALABRAS CLAVE: Infecciones genitales, virus papiloma humano, captura de híbridos, VPH, mujeres.

SUMMARY

OBJECTIVE: A local screening was implemented with the aim to determine the prevalence of the high risk human papilloma virus infection through the hybrids capture 2 methods in the women from Lima, between 2012 and 2013. **METHOD:** The cross sectional research of 4 300 women between 30 and 49 years of age from the health centers of Lima Norte and Centro of Peru were included. They were co-tested: The hybrid captures 2 tests and the liquid based cytology. **RESULTS:** The prevalence of the high risk human papilloma virus infection was 15 % (668/4 300). Of this group the liquid based cytology found in 12.9 % (86/668) of the atypical squamous cells of undetermined significance; 14.1 % (94/668) of the low grade squamous intraepithelial lesion and 4.8 % (32/668) of the high grade squamous intraepithelial lesion. The age (P=0.014) and number of sexual partners (P=0.018) were related to high risk of the human papilloma virus infection. **CONCLUSION:** The prevalence of the high risk human papilloma virus was consistent with that reported by the national and international studies. The implementation of the co-study in the Peruvian screening system could improve early care, reducing costs and raising benefits over traditional approaches.

KEY WORDS: Genital infections, human virus papilloma, capture of hybrids, HPV, female.

Recibido: 20/08/2021 Revisado:12/12/2021

Acceptado para publicación:10/01/2022

Correspondencia: Dra. María del Carmen Núñez-Terán.

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Perú.

E-Mail: cnunez1529@gmail.com

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

INTRODUCCIÓN

De acuerdo a las estimaciones de la Agencia Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2018 se diagnosticaron 569 847 casos nuevos y ocurrieron 311 365 muertes por cáncer de cuello uterino en regiones como: Asia Central-Sur, África Oriental y América del Sur las cuales cuentan con las mayores tasas de mortalidad ⁽¹⁾. En el Perú, durante el 2018 se registraron 4 103 casos nuevos, lo cual representa el segundo tipo de cáncer en mujeres con mayor incidencia en el país ⁽²⁾.

Existe una relación etiopatogénica entre el desarrollo del cáncer de cuello uterino y la infección de genotipos de alto riesgo de virus papiloma humano (VPH), específicamente los genotipos 16 y 18 causan el 70 % de los casos de cáncer y lesiones precancerosas. Desde los años 80, la introducción de pruebas moleculares para detectar el VPH se distinguió como una medida necesaria para la prevención de cáncer de cuello uterino; sin embargo, los países en desarrollo enfrentan dificultades para implementar este tipo de tecnologías en las actividades de prevención secundaria, situación que se agudiza con el limitado acceso a los tratamientos en estadios avanzados ^(3,4).

La captura de híbridos 2 (CH2) es una prueba de ADN que utiliza la alta especificidad de las sondas de ARN para detectar 13 genotipos de alto riesgo del VPH (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68); es la prueba molecular más antigua de uso rutinario en las actividades de detección temprana. Tiene una alta sensibilidad y valor predictivo negativo, si una mujer obtiene resultados negativos en la citología y en la prueba de captura de híbridos 2 tiene una probabilidad nula de tener lesiones al menos durante 5 a 7 años ⁽⁵⁾. De acuerdo a algunas experiencias de tamizaje local con CH2, en Dinamarca

(2014), Argentina (2015) y Holanda (2016) se encontraron prevalencias de infección del VPH de alto riesgo de 20,4 %, 12,7 % y 8,5 % en mujeres de 30 años a más ⁽⁶⁻⁸⁾.

En el Perú, se ha utilizado la CH2 en paralelo a la citología convencional, citología en base líquida (CBL) y la inspección visual con ácido acético (IVAA) para el proyecto “Tamizaje y Tratamiento Inmediato de lesiones cérvico uterinas” (TATI), una intervención liderada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y el Ministerio de Salud en la región San Martín, iniciada en 2001. La prevalencia de infección del VPH de alto riesgo fue 12,6 % en mujeres de 25 a 49 años, el programa enfatizó que la prueba de detección del VPH ofrece mejor perspectiva en la detección temprana al no depender de la habilidad y juicio humano, incluso en los entornos de bajos recursos ⁽⁹⁾.

La OMS sugiere a los países realizar idealmente una transición a las pruebas de detección de VPH como método principal de tamizaje de cáncer de cuello uterino ⁽¹⁰⁾, sin embargo, en la actualidad las únicas estrategias empleadas a nivel nacional son: IVAA y citología convencional, motivo por el cual se realizó la implementación de un tamizaje local que utilizara pruebas de detección de VPH como la de CH2 y para el seguimiento de los casos positivos, se realizó la CBL.

El objetivo del estudio fue determinar la prevalencia de la infección de VPH de alto riesgo a través del método Captura de Híbridos 2 en mujeres de Lima, durante el período 2012-2013.

MÉTODO

El estudio incluyó a 4 300 mujeres de 30 a 49 años, que acudieron a la atención para solicitar el examen de citología convencional, como control preventivo anual, en los centros de salud de la Dirección de Redes Integradas de Salud (DIRIS) Lima Norte y Centro durante los años 2012-2013. Las participantes fueron

atendidas por profesionales obstetras capacitados en consejería de prevención de cáncer de cuello uterino y toma de muestras para la prueba de CH2 y CBL. Se excluyeron del estudio a las gestantes, mujeres que recibieron tratamiento por algún tipo de displasia y aquellas que auto reportaron tener lesiones pre-malignas.

INSTRUMENTO

Se recopiló información sobre las variables: edad, inicio de relaciones sexuales y número de parejas sexuales en los últimos 5 años y una ficha de recolección de datos con resultados de las pruebas: CH2 y CBL.

RECOLECCIÓN DE LA MUESTRA

Los profesionales obstetras tomaron dos muestras por cada mujer, una para la CBL y la otra para la CH2, en los centros de salud de la DIRIS Lima Norte y Lima Centro. Se designaron 2 centros de salud como base de acopio de las muestras, donde se conservaron a temperatura ambiente. Cada 14 días los representantes del laboratorio Inmunochem® las recolectaron y trasladaron al laboratorio del Equipo Funcional de Genética y Biología Molecular del INEN. La entrega de los resultados se realizó en plazo máximo de 15 días, los cuales fueron distribuidos por vía electrónica a los diferentes centros de salud por medio de sus coordinadoras generales, para el tratamiento de las mujeres con resultados positivos a cargo de los médicos especialistas y/o capacitados.

CITOLOGÍA EN BASE LÍQUIDA

Se utilizó la guía “Procedimientos recomendados para *Liqui-PREP Cytology & Special Processing System*”⁽¹¹⁾. La técnica consistió en retirar el exceso de mucosidad del orificio externo del cuello uterino y de los alrededores del exo-cérvix con una torunda. Se introdujo el cepillo realizando un giro de 360° en sentido horario en el exo-cérvix y endo-cérvix, luego se desglosó la cabeza del cepillo y se

colocó en el frasco con la solución conservante *Liqui-PREP Collection Vial*. Las muestras para CBL se conservaron adecuadamente sin observar ninguna alteración celular para la lectura. Según indicaciones del fabricante las muestras pueden ser preservadas entre 10°C a 30°C por un tiempo de 60 días a una temperatura de 10°C a 30 °C⁽¹¹⁾.

CAPTURA DE HÍBRIDOS 2

Se utilizó la guía “Prueba digene HC2 HPV DNA: instrucciones de uso”⁽¹²⁾. Se introdujo entre 1 cm y 1,5 cm en el orificio externo del cuello uterino hasta que las cerdas exteriores del cepillo toquen el exo-cérvix, se giró tres veces por completo en sentido anti horario. Después se desglosó la mitad del cepillo y se colocó en el fondo del tubo de transporte que contenía *Device digene Specimen Transport Medium* (lo cual permite preservar la muestra por 14 días). Posterior a la colección de la muestra cervical, esta se podría preservarse hasta 14 días a una temperatura ambiente.

TÉCNICAS DE LABORATORIO

DETECCIÓN DEL VPH

El método automatizado permitió procesar 352 muestras por corrida en un período de 3,5 h. El ensayo de hibridación con captura de anticuerpos y amplificación de la señal utilizó la detección por quimioluminiscencia en micro-placa. Las muestras que contenían el ADN diana se hibridaron con una sonda específica de ARN del VPH. A medida que la fosfatasa alcalina unida degradó el sustrato, se emitió una luz que se midió en unidades relativas de luz (*RLU, relative light units*) en un luminómetro. Una determinación de RLU igual o superior al valor de corte indicó la presencia de secuencias de ADN del VPH en la muestra. Una determinación de RLU inferior al valor de corte indicó la ausencia de las secuencias específicas de ADN del VPH analizadas o la presencia de niveles de ADN del VPH inferiores al límite de

detección del ensayo ⁽³⁾. La prueba CH2 tiene una sensibilidad y especificidad de 97,5 % y 84,3 % respectivamente.

Dentro de la valoración del puntaje de fluorimetría, se consideró el parámetro definido por la prueba; menos de 1 y cercano a 1 RLU/CO como “zona gris”, las muestras con esos valores fueron repetidas desde el ADN extraído.

Solo las muestras de CH2 con resultados positivos se procesaron para la prueba de CBL en el Laboratorio de Citopatología del INEN. El cito-patólogo clasificó los hallazgos de acuerdo a la nomenclatura Bethesda.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se empleó el programa SPSS versión 21, se realizó un análisis univariado que presentó frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y medidas de tendencia central para variables cuantitativas. El análisis bivariado se realizó por medio de la prueba de Chi cuadrado para observar la distribución de las variables: edad, inicio de las relaciones sexuales, número de parejas sexuales según la variable de infección de VPH de alto riesgo.

ASPECTOS ÉTICOS

Se administró y obtuvo el consentimiento informado de las participantes del estudio. Se contó con la aprobación del Comité de Ética del INEN.

RESULTADOS

Las características generales que presentaron las 4 300 mujeres incluidas en el estudio, indican que la edad promedio fue 37,2 años con un rango de 30 a 49 años, el inicio de relaciones sexuales se dio a los 18,7 años con un rango de 9 a 40 años, es relevante precisar que el 67,4 % empezó su vida sexual durante la adolescencia, incluso el 7,6 % la inició antes de los 15 años. La media

de parejas sexuales fue 2,1, solo el 2,3 % reportó tener de 6 a más parejas durante su vida sexual activa (Cuadro 1).

Cuadro 1. Características generales de las participantes

Características	N	%
Edad (x) DE		
Rango	37,2 ± 4,6	[30-49]
• 30-35	1 729	40,2
• 36-40	1 431	33,3
• 41-45	1 036	24,1
• ≥ 46	104	2,4
Inicio de relaciones sexuales (x) DE		
Rango	18,7 ± 3,7	[9-40]
• ≤ 14	296	7,6
• 15-19	2 316	59,8
• 20-25	1 055	27,2
• ≥ 26	205	5,3
Número de parejas sexuales (x) DE		
Rango	2,1 ± 2	[1-70]
• 1-2	2 911	74,5
• 3-5	907	23,2
• ≥ 6	91	2,3

DE: desviación estándar

En relación con los resultados de la prueba de CH2, la prevalencia del VPH de alto riesgo fue de 15,5 %. De acuerdo a los resultados de la CBL del grupo de mujeres con VPH de alto riesgo, se calificó al 9,1 % de muestras como inadecuadas para el examen, el 58,7 % presentó resultados negativos de alteraciones citológicas; en el 12,9 % se identificó células escamosas de significado indeterminado (ASC-US); en el 14,1 %, lesiones escamosas intra-epiteliales de bajo grado (LEIBG); en el 4,8 %, lesiones escamosas intra-epiteliales de alto

grado (LEIAG), y en el 0,1 % , cáncer; según clasificación Bethesda (Cuadro 2).

Cuadro 2. Resultados de la prueba Captura de Híbridos 2 y Citología en base líquida

DNA Viral	N	%
• Negativo (RLU-PC <1)	3 632	84,5
• Positivo (RLU-PC >1)	668	15,5
Citología en base líquida		
• Muestra inadecuada	61	9,1
• Negativo	392	58,7
• ASCUS	86	12,9
• ASCH	1	0,1
• LEIBG	94	14,1
• LEIAG	32	4,8
• AGC	1	0,1
• Cáncer	1	0,1

RLU-PC: unidades relativas de luz en comparación con 1 pg / mL de muestras de control positivo

ASCH: Célula escamosa atípica no puede excluirse una lesión de alto grado

LEIBG: Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado

LEIAG: Lesión intraepitelial escamosa de alto grado

AGC: Célula glandular atípica

En relación con las características estudiadas, se encontró que el inicio de las relaciones sexuales (≤ 17 años y ≥ 18 años) no presentaron significancia estadística. Sin embargo, la edad de la mujer ($P = 0,014$) y el número de parejas sexuales ($P = 0,018$) sí se relacionaron con el resultado negativo y positivo para el VPH de alto riesgo, estas variables presentaron significancia estadística. En las mujeres de 30 a 39 años se halló mayor proporción de casos de VPH de alto riesgo en comparación de aquellas de 40 años a más (71,3 % vs. 28,7 %), asimismo, en las mujeres que reportaron tener de 3 a más parejas sexuales se identificó mayor proporción de casos de VPH de alto riesgo en relación con las que indicaron tener 1 a 2 parejas sexuales (68,8 % vs. 31,2 %) (Cuadro 3).

DISCUSIÓN

La implementación de un tamizaje local en mujeres de 30 a 49 años en Lima Norte y Centro, identificó la prevalencia de 15,5 % de VPH de alto riesgo, valor superior al 12,6 % encontrado en el único estudio nacional previo que utilizó

Cuadro 3. Resultados de la prueba Captura de Híbridos según características

DNA Viral	Negativo (RLU-PC < 1)		Positivo (RLU-PC >1)		P
Características					
Edad					
30-39 años	2 412	66,4 %	476	71,3 %	0,014
≥ 40 años	1 220	33,5 %	192	28,7 %	
Inicio de relaciones sexuales					
≤ 17 años	1 433	40,1 %	118	38,9 %	0,680
≥ 18 años	2 136	59,8 %	185	61,1 %	
Número de parejas sexuales					
1- 2 parejas	2 699	74,9 %	96	31,2 %	0,018
≥ 3 parejas	902	25,0 %	212	68,8 %	

RLU-PC: unidades relativas de luz en comparación con 1 pg / mL de muestras de control positivo

P: Prueba de Chi cuadrado

CH2⁽⁹⁾. En Latinoamérica, las investigaciones que emplearon esta prueba molecular hallaron prevalencias acordes a la encontrada, se obtuvo 13,2 % en Venezuela⁽¹³⁾, 16,4 % en Brasil⁽¹⁴⁾ y 12,7 % en Argentina⁽⁷⁾; sin embargo, un estudio en México reportó una proporción de 37,2 %, el cual se realizó en un grupo de embarazadas y concluyó que la prevalencia del VPH de alto riesgo es mayor en este grupo a comparación de las mujeres no gestantes⁽¹⁵⁾.

La prueba de la CBL realizada en las mujeres con resultados positivos de CH², identificó 14,1 % de LIEBG y 4,8 % de LIEAG, a diferencia del antecedente nacional en donde se observó 28 % de LIEBG y 19,3 % de LIEAG⁽⁹⁾, sin embargo, esta investigación fue desarrollada en 2007 en la ciudad de San Martín, que se caracteriza por tener una alta proporción de casos de cáncer de cuello uterino⁽¹⁶⁾. En algunos estudios Latinoamericanos se encontraron valores distintos, es así que se reportó 57,5 % de LIEBG y 5 % de LIEAG en Venezuela⁽¹³⁾, 7,9 % de LIEBG y 4,3 % de LIEAG en Brasil⁽¹⁴⁾. De igual manera otras investigaciones internacionales evidenciaron proporciones mayores; en Luxemburgo se halló 33 % de LIEBG y 6,8 % de LIEAG⁽¹⁷⁾, en China, 25,8 de LIEBG y 4 % de LIEAG⁽¹⁸⁾; en el Congo 36,6 % de LIEBG y 40 % de LIEAG⁽¹⁹⁾, a excepción de un estudio en Tailandia que presentó valores similares a los encontrados en el presente estudio (16,1 % de LIEBG, 2,9 % de LIEAG)⁽²⁰⁾. Las diferencias entre los resultados probablemente estuvieron influenciadas por los criterios de inclusión de algunas investigaciones que enrolaron a mujeres con sintomatología de afecciones ginecológicas^(18,19).

La CBL es una alternativa para disminuir los factores que afectan la calidad de la muestra en la citología convencional, entre ellos: los elementos perturbadores (procesos inflamatorios, moco cervical, sangre) y una deficiente técnica de fijación, que limitan la lectura citológica⁽²¹⁾. Se ha demostrado que la CBL obtiene menor

número de frotis insatisfactorios y mayor tasa de detección para neoplasia intraepitelial cervical (NIC 1 y NIC 2)⁽²²⁾.

Las características en relación al resultado de la infección del VPH de alto riesgo que presentaron significancia estadística fueron la edad de la mujer ($P=0,014$) y el número de parejas sexuales ($P=0,018$). De acuerdo a la literatura internacional, las mujeres más jóvenes y el mayor número de parejas sexuales, son considerados factores asociados a la infección en contextos como Tanzania⁽²³⁾, México⁽²⁴⁾, Paraguay⁽²⁵⁾, China⁽²⁶⁾, Rumania⁽²⁷⁾, Italia⁽²⁸⁾ donde estas investigaciones describen una disminución de la prevalencia del VPH alto riesgo conforme aumenta la edad, aunque también señalan un segundo pico menor en edades alrededor de la menopausia. Por otro lado, se relaciona la edad temprana con mayores comportamientos sexuales de riesgo como el tener mayor número de parejas sexuales que incrementan la probabilidad de infección.

La aplicación de las pruebas CH2 y CBL (co-estudio), buscó no perder la oportunidad de realizar la CBL en pacientes con resultados positivos de CH2. El co-estudio es recomendado en las mujeres mayores de 30 años por el *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*, debido a que cuenta con mayor sensibilidad para la detección de LIEAG y cáncer, además si los resultados son negativos las pacientes tienen un intervalo de hasta 5 años para solicitar un nuevo co-estudio⁽⁵⁾. Se estima que la implementación de esta intervención puede representar la disminución del costo anual de la estrategia de detección que asume el sistema de salud, en comparación a realizar sólo el examen de Papanicolaou convencional⁽²⁹⁾, sin embargo, existe el desafío de lograr que el personal de salud cumpla con indicar el plazo recomendado para un nuevo co-estudio⁽³⁰⁾.

Los resultados del co-estudio fueron comunicados a los coordinadores por vía

electrónica, los cuales son susceptibles de ser enviados utilizando la Telemedicina, esto constituye una ventana de oportunidades para mejorar la adherencia y el seguimiento de las pacientes intervenidas. Otro valor agregado de la intervención potencialmente, sería identificar a la mayoría de mujeres que podrán prescindir de un nuevo tamizaje durante 5 o más años, liberando la gran demanda de servicios de salud.

Los autores recomiendan la inclusión del co-estudio en los programas peruanos de tamizaje a fin de optimizar la inversión y mejorar los resultados. La dinámica del proceso de esta investigación, insertada en el sistema de salud peruano, demostró la factibilidad de la misma, con la sensibilidad esperada permitiendo el diagnóstico oportuno, herramienta esencial para la intervención definitiva de las pacientes afectadas.

Se concluye que la prevalencia de VPH de alto riesgo a través del método Captura de Híbridos 2 en mujeres de Lima es acorde a la reportada por antecedentes nacionales e internacionales. Con los resultados obtenidos en esta investigación, se considera que la implementación del co-estudio en el sistema de tamizaje peruano podría mejorar la atención precoz en comparación a los abordajes tradicionales, por lo que se requieren mayores estudios que evalúen su costo-efectividad.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo financiero a la empresa Qiagen mediante su representada en el Perú Inmunochem y a las obstetras del Ministerio de Salud que participaron en la toma de muestra para el estudio.

REFERENCIAS

1. WHO/International Agency for Research on Cancer Cervix Uteri Source: Globocan 2018. [Internet]. Disponible en: URL: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>
2. WHO/International Agency for Research on Cancer Peru Source: Globocan 2018. [Internet]. Disponible en: URL: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/604-peru-fact-sheets.pdf>
3. WHO/Papilomavirus humanos (PVH) y cáncer cérvico-uterino 2009. [Internet]. Disponible en: URL: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
4. Tota J, Bentley J, Blake J, Coutlée F, Duggan M, Ferenczy A, et al. Introduction of molecular HPV testing as the primary technology in cervical cancer screening: Acting on evidence to change the current paradigm. *Prev Med.* 2017;98:5-14.
5. OPS. Incorporación de la prueba del virus del papiloma humano en programas de prevención de cáncer cérvico-uterino. Manual para gerentes de programas de salud. 2016. [Internet]. Disponible en: URL: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/31223>
6. ACOG. Clinical Cervical Cancer Screening (Update) [Internet]. Disponible en: URL: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2018/08/cervical-cancer-screening-update>
7. Fornari D, Rebolj M, Bjerregard B, Lidang D, Christensen I, Høgdalland E, et al. Hybrid Capture 2 and Cobas human papillomavirus assays perform similarly on SurePath samples from women with abnormalities. *Cytopathology.* 2016;27(4):249-260.
8. Arrossi S, Thouyaret L, Laudi R, Marín O, Ramirez J, Paolino M, et al. Implementation of HPV-testing for cervical cancer screening in programmatic contexts: The Jujuy demonstration project in Argentina. *Int J Cancer.* 2015;137(7):1709-1718.
9. Huijsmans C, Geurts-Giele W, Leeijen C, Hazenberg H, van Beek J, de Wild C, et al. HPV Prevalence in the Dutch cervical cancer screening population (DuSC study): HPV testing using automated HC2, Cobas and Aptima workflows. *BMC Cancer.* 2016;16(1):922.
10. Almonte M, Ferreccio C, Winkler J, Cuzick J, Tsu V, Robles S, et al. Cervical screening by visual inspection, HPV testing, liquid-based and conventional cytology in Amazonian Peru. *Int J Cancer.* 2007;121(4):796-802.
11. WHO. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Disponible en: URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>
12. Liqui-PREP. Procedimientos recomendados para Liqui-PREP Cytology & Special Processing System. [Internet]. Disponible en: URL: <https://liquipreagents.com/wp-content/uploads/2018/02/QF-720-101-050916-Universal-Package-Insert.pdf>

13. Qiagen Prueba digene® HC2 HPV DNA: Instrucciones de uso. Germantown: Qiagen. [Internet]. Disponible en URL: <https://www.qiagen.com/uz/resources/download.aspx?id=6396d4fd-c301-4fea-b5b1-01924735d980&lang=es-ES>
14. Núñez-Troconis J, Delgado M, González J, Mindiola R, Velásquez J, Conde B, et al. Prevalence and risk factors of human papillomavirus infection in asymptomatic women in a Venezuelan urban area. *Invest. clin.* 2009;50(2):203-212.
15. Utagawa M, Pereira S, Longatto A, Martins C, Aguiar L, Pittoli J, et al. Citología de base líquida asociada á captura de híbridos para DNA-HPV pode otimizar a qualidade diagnóstica do método de Papanicolaou? *Rev Ins Adolfo Lutz.* 2004;63(1):100-103.
16. Hernández-Girón C, Smith J, Lorincz A, Arreola E, Lazcano E, Hernández-Ávila M, et al. Prevalencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo y factores asociados en embarazadas derechohabientes del IMSS en el estado de Morelos. *Salud Pública Méx.* 2005;47(6):423-429.
17. Ministerio de Salud. Análisis de la situación del Cáncer en el Perú, 2018. [Internet]. Disponible en: URL: https://www.dge.gob.pe/epublic/uploads/asis/asis_2020.pdf
18. Latsuzbaia A, Hebette G, Fischer M, Arbyn M, Weyers S, Vielh P, et al. Introduction of liquid-based cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening in Luxembourg. *Diagn Cytopathol.* 2017;45(5):384-390.
19. Xue-Lian Z, Shang-Ying H, Qian L, Don L, Rui-Mei F, Ross H, et al. High-risk human papillomavirus genotype distribution and attribution to cervical cancer and precancerous lesions in a rural Chinese population. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(4):e30
20. Anicet L, Qmichou Z, Mouallif M, Attaleb M, El Mzibri M, Hilali L, et al. Human papillomavirus genotypes distribution by cervical cytologic status among women attending the General Hospital of Loandjili, Pointe-Noire, Southwest Congo (Brazzaville). *J Med Virol.* 2015;87(10):1769-1776.
21. Siriaunkgul S, Settakorn J, Sukpan K, Srisomboon J, Suprasert P, Kasatpibal N, et al. Population-based cervical cancer screening using high risk HPV DNA test and liquid-based cytology in northern Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(16):6837-6842.
22. Strander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I, Radberg T, Ryd W. Liquid-based cytology versus conventional Papanicolaou smear in an organized screening program. *Cancer.* 2007;111(5):285-291.
23. Ito K, Kimura R, Konishi H, Ozawa N, Yaegashi N, Ohashi Y, et al. A comparison of liquid-based and conventional cytology using data for cervical cancer screening from the Japan Cancer Society. *Jpn J Clin Oncol.* 2020;50(2):138-144.
24. Mchome B, Kjaer S, Manongi R, Swai P, Waldstroem M, Iftner T, et al. HPV types, cervical high-grade lesions and risk factors for oncogenic human papillomavirus infection among 3 416 Tanzanian women. *Sex Transm Infect.* 2021;97(1):56-62.
25. Torres-Poveda K, Ruiz-Fraga I, Madrid-Marina V, Chavez M, Richardson V. High risk HPV infection prevalence and associated cofactors: A population-based study in female ISSSTE beneficiaries attending the HPV screening and early detection of cervical cancer program. *BMC Cancer.* 2019;19:1205.
26. Kasamatsu E, Rodríguez M, Soilan AM, Ortega M, Mongelo's P, Páez M, et al. Factors associated with high-risk human papillomavirus infection and high-grade cervical neoplasia: A population-based study in Paraguay. *PLoS ONE.* 2019;14(6):e0218016.
27. Quan-fu M, Yu-lin G, Han G, Bin Y, Xuan D, Meng X, et al. Prevalence and determinants of high-risk HPV infection among 11 549 women from an opportunistic screening in Hubei Province. *Curr Med Sci.* 2019;39(4):622-630.
28. Huică I, Iancu I, Botezatu A, Pleșa A, Socolov D, Telesman S, et al. Factors associated with persistence of HPV genital infection in a small cohort of Romanian women. *Acta Clin Croat.* 2019;58:410-416.
29. Martora F, Della M, Grimaldi E, Franci C, Folliero V, Petrillo A, et al. Seven years prevalence and distribution of high and low risk HPV genotypes in women living in the metropolitan area of Naples. *Cancer Epidemiol.* 2019;3:101625.
30. Petry K, Barth C, Wasem J, Neumann A. A model to evaluate the costs and clinical effectiveness of human papilloma virus screening compared with annual Papanicolaou cytology in Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;212:132-139.
31. Roland K, Benard V, Greek A, Hawkins N, Manninen D, Saraiya M. Primary care provider practices and beliefs related to cervical cancer screening with the HPV test in Federally Qualified Health Centers. *Prev Med.* 2013;7(5):419-425.

COMPARACIÓN DE RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA Y RADIOTERAPIA EXTERNA EN CÁNCER DE MAMA TEMPRANO

SANDRA MAYLÍ DELGADO VILLAVERDE, LIZBETH ARLYN LACHIRA YPARRAGUIRRE, RUBÉN DEL CASTILLO PÁCORA

ESCUELA DE MEDICINA, UNIVERSIDAD PERUANA DE CIENCIAS APLICADAS. SOCIEDAD CIENTÍFICA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA, DEPARTAMENTO DE RADIONCOLOGÍA, CLÍNICA DELGADO-AUNA. PERÚ

RESUMEN

OBJETIVO: El cáncer de mama es más frecuente en mujeres y la segunda con mayor tasa de mortalidad en Perú a pesar de la existencia de avanzadas técnicas oncológicas. Planteamos comparar radioterapia externa con radioterapia intraoperatoria en el tratamiento temprano. Esta última, técnica de concentración de dosis, cuenta con poca experiencia a nivel nacional. **MÉTODO:** Estudio observacional, analítico de cohortes retrospectivo, con análisis bivariado para las variables dependientes; recurrencia local ipsilateral, toxicidad, supervivencia con las variables independientes. La diferencia entre estos grupos fue analizada con modelo multivariado de regresión tipo Cox, para obtener *hazard ratio*. Análisis de supervivencia se calculó mediante método Kaplan-Meier, y la diferencia fue sometida a prueba *log rank*. **RESULTADOS:** De un total de 482 pacientes con cáncer de mama temprano; 166 recibieron radioterapia intraoperatoria, 316 recibieron externa convencional, con una mediana de seguimiento de 54 meses (RIC 27,1-63,4). La supervivencia global fue de 96,47 % a los 2 años (98,8 % intraoperatoria vs. 95,25 % externa), el análisis multivariado no mostró diferencia significativa. La supervivencia libre de enfermedad fue 98,27 % (97,97 % intraoperatoria vs. 98,73 % externa). **CONCLUSIONES:** La recurrencia local ipsilateral de radioterapia externa no fue inferior al de intraoperatoria y la toxicidad reportada como radio-dermitis aguda fue mayor en el grupo que recibió externa ($P < 0,05$). Nuestro estudio es el primero en Perú que sugiere que dar radioterapia intraoperatoria es al menos tan efectivo y con menor efecto colateral que la externa convencional.

PALABRAS CLAVE: Mama, cáncer, radioterapia, intraoperatoria, recurrencia.

SUMMARY

OBJECTIVE: Breast cancer is more frequent in women and the second with highest mortality rate in Peru despite the existence of advanced oncological techniques. We propose to compare external radiotherapy with intraoperative radiotherapy in early treatment. The intraoperative uses a dose concentration technique, has little experience at the national level. **METHOD:** An observational, analytical, retrospective cohort study was carried out, with bivariate analysis for the dependent variables, ipsilateral local recurrence, toxicity, and survival with independent variables. The difference between these groups was analyzed with multivariate Cox-type regression model to obtain the hazard ratio. Survival analysis was calculated using the Kaplan-Meier method, and the difference was subjected to the log rank test. **RESULTS:** A total of 482 patients with early breast cancer; 166 received intraoperative radiation therapy and 316 received conventional external, with a median follow-up of 54 months (IQR 27.1-63.4). The overall survival was 96.47 % at 2 years (98.8 % intraoperative vs. 95.25 % external), the multivariate analysis did not show a significant difference. The disease free survival was 98.27 % (97.97 % intraoperative vs. 98.3 % external). **CONCLUSION:** The local ipsilateral recurrence of external radiation was not inferior to that of and the toxicity reported as acute radio-dermatitis was higher in the group that received external radiation ($P < 0.05$). Our study is the first in Peru to suggest that giving intraoperative radiation therapy is at least as effective and with fewer side effects than conventional external radiation.

KEY WORDS: Breast, cancer, radiation therapy, intraoperative, recurrence.

Recibido: 10/11/2021 Revisado: 03/01/2022

Acceptado para publicación: 12/02/2022

Correspondencia: Sandra MaylÍ Delgado Villaverde, Av. Luis Braille #1368 Departamento 304 Torre 1, Cercado de Lima, #964023216, E-mail: nani19952612@gmail.com

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

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es uno de los mayores problemas de salud pública del mundo, porque es el segundo cáncer más diagnosticado en mujeres y la principal causa de muerte en ellas ⁽¹⁻³⁾. Para Perú, el registro GLOBOCAN 2018 estima que el cáncer de mama también es la neoplasia más frecuente en mujeres y la segunda con mayor tasa de mortalidad femenina (10,3 por 100 000 habitantes) ⁽³⁾. La estadificación se basa en el sistema TNM, que incluye una evaluación clínica y patológica de acuerdo con el manual de estadificación del cáncer de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* de 2018 ⁽⁴⁾. Su objetivo es orientar el tratamiento e informar el pronóstico del paciente, que depende del estadio clínico en el que se encuentre ⁽⁵⁾. El tumor se puede clasificar en 5 estadios clínicos; 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV; de los cuales 0, I y II se consideran estadios clínicos tempranos y pueden someterse a un tratamiento convencional de extirpación quirúrgica del tumor primario, disección de ganglios linfáticos y terapia sistémica adyuvante como: quimioterapia, terapia hormonal o terapia anti-HER2 ⁽⁶⁾.

El CM temprano se aborda con cirugía porque elimina toda la enfermedad. Sin embargo, las células microscópicas pueden permanecer en el lecho quirúrgico y convertirse en una posible recurrencia. Por lo tanto, los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU recomiendan la radioterapia después de la cirugía de conservación de la mama para reducir el riesgo de enfermedad microscópica ⁽⁷⁾. La radioterapia externa convencional (RE) administra fracciones de una dosis completa durante períodos de 5-6 semanas después de la cirugía con un acelerador lineal de rayos X de alta energía. Sin embargo, otra alternativa es la radioterapia intraoperatoria (RIO); que, a diferencia de la RE, da radiación

localizada dentro del acto quirúrgico en una sola sesión ^(7,8); es decir, menos visitas al centro oncológico ⁽⁹⁾.

La RIO puede administrarse con o sin radioterapia complementaria para reforzar el efecto de la radiación inicial y en función de las características clínico-patológicas del paciente. Los criterios para recibir solo RIO o también llamado TARGIT-A son: tener más de 50 años, T1N0 e inmunofenotipo luminal A, mientras recibas RIO más esquema RE complementario o TARGIT-B es ser mayor o menor de 50 años, pero con factores de riesgo (receptor de estrógeno o progesterona -, HER2 +, ganglios linfáticos +, grado nuclear 3, infiltración linfovascular + y KI67 > 14 %) ^(10,11). En 2015, se publicó un estudio en que comparaba el tratamiento con RIO vs., el tratamiento con RE durante 5 años. La recurrencia fue de 3,3 % y 1,3 % respectivamente, la toxicidad como radiodermatitis y toxicidad cardíaca fue menor con RIO, así como mejor resultado cosmético y calidad de vida ⁽¹¹⁾. En general, para las mujeres con CM precoz, el tratamiento con RIO fue tan eficaz y probablemente más seguro que la RE adyuvante.

Un análisis económico de la salud del Reino Unido de 2016 informó que la administración de RIO en lugar de RE en pacientes seleccionados correctamente puede generar ahorros de £ 8-9,1 millones cada año para su sistema de atención médica ⁽¹²⁾. Por tanto, incluir este tratamiento coadyuvante en los programas de oncología de salud pública en CM temprano también sería rentable para el sistema sanitario. En Perú, el departamento de radioterapia del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) utiliza RIO en sus pacientes desde 2014 y la clínica oncológica privada desde 2106. Por lo tanto, es importante evaluar comparativamente la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) en 2 a 3 años en pacientes con cáncer de mama temprano entre

los años 2016-2018. De esta forma, generar evidencia útil para ampliar la cobertura del RIO para más pacientes oncológicos disponibles que lo requieran ⁽¹³⁾.

El tema es de interés en salud pública porque el cáncer de mama sigue siendo una de las principales causas de muerte en las mujeres Peruanas a pesar de la existencia de tratamientos comprobados como la RIO; sin embargo, aunque ya se aplica en algunas instituciones, todavía no existen publicaciones que promuevan su uso en el país. Por ello, proponemos comparar los resultados del uso de la técnica RIO y RE y el seguimiento clínico y patológico que tuvieron las pacientes.

MÉTODO

Se realizó un estudio de cohorte observacional, analítico y retrospectivo con análisis de supervivencia mediante revisión de historias clínicas computarizadas. Aunque un estudio observacional no evalúa efectividad o eficacia, es más rápido y también permite comparar resultados para diferentes tratamientos ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

La población se definió como todas las pacientes con cáncer de mama temprano que recibieron RIO o RE convencional adyuvante a cirugía de conservación durante los años 2016 a 2018 en una clínica oncológica privada, que cumplieron con los criterios de inclusión; que fueron: pacientes con cáncer de mama precoz menores de 50 años o mayores de 50 con factores de riesgo, sometidos a cirugía de conservación, que presenten anatomía patológica, resultados inmunohistoquímicos (luminal A, luminal B, Her2 +, triple positivo y triple negativo) y pacientes que recibieron RIO con / sin RE complementario o *boost* con RE convencional adyuvante a la cirugía de conservación, con datos de control de la enfermedad.

Calculamos el tamaño de la muestra y

la potencia estadística para las curvas de supervivencia a partir del estudio de Livi y col. ⁽¹⁸⁾, la supervivencia en RIO fue del 99,4 % y en RE fue del 96,6 %. Con estos parámetros, una potencia del 80 %, una significancia del 95 % y una relación de tamaños de muestra (N2 / N1) de 2, la muestra está formada por 157 pacientes que recibieron RIO y 314 que recibieron RE convencional. Se decidió considerar un total de 482 pacientes como muestra representativa de la población (RIO 166, RE 316). En cuanto a este último tramo de la población seleccionada, a pesar de ser pacientes que tienen acceso a un servicio de salud privado, comparten características de la diversidad étnica, genética y ambiental existente en el país; nos permite considerar que los resultados pueden no ser diferentes a los de la mayoría de la población femenina peruana.

La clínica privada oncológica se encuentra ubicada en el distrito de San Isidro, Lima. El estudio se realizó durante el 2020 y 2021 con datos obtenidos del 2016 al 2018 de las historias clínicas informatizadas.

Las variables dependientes fueron; estado vivo/muerto, recidiva local ipsilateral que corresponde a la suma de la recidiva local entendida como la reaparición del cáncer de mama en el cuadrante en el que surgió el primario, más la aparición de nuevos tumores de mama ipsilaterales pero no necesariamente en el mismo cuadrante ⁽¹⁸⁾. Recurrencia a distancia, SG, SLE y toxicidad.

Las variables independientes fueron; seguimiento en meses, edad al diagnóstico en forma numérica y categórica (<50 años, ≥ 50 años), lateralidad del cáncer de mama (izquierda, derecha), grado histológico (grado nuclear bajo G1, grado nuclear intermedio G2 y grado nuclear alto G3), estadio clínico (IA, IB, II A, II B, III A, III B), tamaño del tumor en forma numérica y categórica (tumores T1 ≤ 20 mm, T2 > 20 mm y <50 mm, T3 > 50 mm, T4 de cualquier tamaño con extensión directa al tórax

y/o piel), subtipo molecular (luminal A, luminal B, Her2, triple positivo y triple negativo). Tipo de radioterapia (RIO y RE + *boost*), dosis de cada uno respectivamente en forma numérica y medidas en Gy o cGy.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Se obtuvo una base de datos en formato Excel de todos los pacientes que recibieron algún tipo de radioterapia por CM precoz durante los años 2016-2018 (RIO comenzó a aplicarse en la clínica desde 2016), luego se verificaron los datos, así como el cumplimiento de los criterios de selección postulados. La base de datos fue revisada por los investigadores para evitar errores de omisión o duplicación. Finalmente, la base de datos se importó en formato *Stata / IC 14.0* (*StataCorp, College Station, EE.UU*) para el análisis.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se describieron las variables socio-demográficas, clínico-patológicas, tipo de radioterapia recibida, según las variables dependientes descritas. También se realizó un análisis comparativo de la incidencia de recidiva local ipsilateral de RIO vs. RE con *boost* ⁽¹⁸⁾, toxicidad y supervivencia en pacientes con cáncer de mama temprano que se sometieron a cirugía de conservación durante los años 2016-2018. Cabe señalar que la incidencia estudiada fue sobre la recurrencia de la enfermedad, no sobre la incidencia de cáncer de mama.

Se utilizó como base el ensayo clínico ELIOT para comparar la incidencia de recidiva local ipsilateral en ambos grupos, así como el ensayo clínico TARGIT-A publicado en 2014 y TARGIT-A en 2020 de 5 años de seguimiento, donde fue tratado de determinar si la RIO puede reemplazar eficazmente a la RE en el cáncer de mama temprano ^(19, 20).

Para el estudio de la recidiva se realizó un análisis de no inferioridad, para lo cual se

estableció un margen de no inferioridad del 2,5 %. Esto se decidió en base al ensayo clínico TARGIT-A publicado en 2020 ⁽¹⁹⁾. Este estudio establece que el análisis de no inferioridad debe calcularse con la diferencia de las proporciones binomiales de las tasas de recidiva local ipsilateral a los 5 años de ambos grupos y se considerará la no inferioridad si esta diferencia no cruza el 2,5 % con un IC del 95 %. El mismo procedimiento se llevó a cabo para esta investigación y manteniendo el mismo margen de inferioridad.

Asimismo, se realizó un análisis univariado con frecuencias absolutas y relativas para las características generales de la población estudiada. Las variables numéricas como la edad se describieron con media y desviación estándar (DS) por ser una variable con distribución normal; mientras que el tiempo de seguimiento, el tamaño tumoral, la SG y SLE en meses se describieron con mediana y rangos intercuartílico (RIQ) por ser variables de distribución no normal verificadas con la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables categóricas se compararon entre el grupo que recibió RIO y el grupo que recibió RE con un análisis bivariado, utilizando la prueba de Chi² para la edad como variable categórica, estado de vivo / muerto, lateralidad del cáncer, recurrencia general y recurrencia distante específica y Fisher. Prueba para las variables categóricas de tamaño tumoral, grado histológico, subtipo molecular, recidiva local ipsilateral y toxicidad porque más del 20 % de los valores esperados fueron menores de 5. Finalmente, para las variables numéricas de SG y SLE en meses, se utilizó el método no paramétrico *U de Mann Whitney*.

El análisis de SG Y SLE a los 2 y 3 años, se calculó mediante el método Kaplan-Meier según el tipo de radioterapia, y la diferencia obtenida fue sometida a prueba *log rank*. El tiempo 0 para cada paciente fue el inicio de radioterapia, no se excluyeron a las pacientes que murieron o presentaron recurrencia antes de terminar el tratamiento. La diferencia entre estos grupos fue

analizada con el modelo multivariado de regresión proporcional tipo Cox, para obtener el *hazard ratio* (HR) crudo y ajustado de ambos grupos para el riesgo de muerte. El modelo multivariado incluyó variables significativamente diferentes según el modelo bivariado y se fueron retirando las variables que perdían significancia por un $P > 0,05$ o un intervalo de confianza (IC) que incluía la unidad. En las tablas de análisis multivariados finales sólo fueron consideradas las variables que obtuvieron un $P \leq 0,05$ por ser significativas; cabe resaltar que los IC fueron calculados al 95 %. Las técnicas inferenciales aplicadas solo tuvieron intención analítica.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

No se violaron los principios bioéticos de no maleficencia, beneficencia, autonomía y justicia. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas y la Clínica Privada Oncosalud. No se utilizó el consentimiento informado porque no estábamos en contacto con los pacientes. Se garantiza la confidencialidad de los datos obtenidos tras la difusión y publicación de los resultados.

RESULTADOS

La clínica oncológica privada “Oncosalud” nos dio permiso para utilizar los datos de sus registros médicos computarizados. Tuvimos acceso a las 482 historias (muestra calculada previamente) que cumplían con nuestros criterios de inclusión y exclusión, de las cuales 166 recibieron RIO y 316 RE.

Al analizar los datos recogidos de los pacientes del estudio, obtuvimos la mediana de seguimiento de 54 meses (IQR 27,1-63,4), teniendo en cuenta el 19 de marzo de 2021 como último día de seguimiento. Las principales características clínicas y demográficas de los pacientes mostraron una edad promedio de 59,8

años (Cuadro 1).

Las características del tumor fueron las siguientes: el tamaño medio del tumor fue de 1,8 cm con un rango entre 0,05 cm-14 cm, la lateralidad fue de 245 (50,8 %) tumores en el lado izquierdo y 237 (49,2 %) en el lado derecho. En relación con el grado histológico; 39 (8,1 %) tumores fueron de primer grado, 315 (65,4 %) de segundo grado y 128 (26,6 %) de tercer grado. El subtipo molecular del tumor fue el siguiente: 189 (39,2 %) luminal A, 203 (42,1 %) luminal B, 29 (6 %) HER 2, 57 (11,8 %) triple negativo y 4 (0,8 %) triple positivo. Según el estadio clínico, 166 (34,4 %) pacientes estaban en estadio I, 244 (50,6 %) en estadio II y 72 (15 %) en estadio III. El total fue de 482 pacientes, de los cuales 166 (34,4 %) recibieron RIO y 316 (65,6 %) RE. A los 2 años de seguimiento se reportaron 5 recurrencias en el grupo que recibió RE, por lo que la probabilidad de SLE en este grupo fue del 98,73 % y del 97,47 % a los 3 años; mientras que para RIO es del 97,67 % a los 2 años y del 95,12 % a los 3 años (Cuadro 7). Asimismo, también se estudió la recidiva local ipsilateral y a distancia en todos los pacientes, obteniendo un total de 14 (2,9 %) y 47 (9,8 %) respectivamente durante todo el seguimiento de 63,4 meses.

En cuanto a la mortalidad encontrada, hubo 34 (7 %) pacientes que fallecieron durante el seguimiento, de los cuales 4 recibieron RIO y 30 recibieron RE (Cuadro 3). La tasa de mortalidad considerada a lo largo del tiempo de seguimiento fue de 7,05; y la tasa de mortalidad específica para el grupo que recibió RIO fue 2,4 y RE 9,5. Sin embargo, estas últimas cifras tienen un sesgo de pérdida de seguimiento, por lo que la mortalidad a los 2 años en ambos grupos sería: 1,2 en RIO y 5,1 en RE. Lo que concuerda con los datos presentados del análisis de supervivencia general (Cuadro 5). Con respecto a la SG en meses, se obtuvo una mediana de 52,1 y un rango de 5,7 a 63,4 meses y la SLE fue una mediana de 50,2 y un rango de 6,8 a 63,4 meses. En cuanto a

Cuadro 1. Análisis univariado de las características generales de las pacientes con cáncer de mama temprano.

Características	N	(%)
Edad años (media dv st)*	59,8	12,5
Seguimiento (mediana y rangos)**	54	27,1-63,4
Vivo / Muerto		
Vivo	448	93
Muerto	34	7
Tamaño tumoral cm (mediana y rangos)**	1,8	0.05-14
Lateralidad		
Izquierda	245	50,8
Derecha	237	49,2
Estadio clínico		
I (A, B, C)	166	34,4
II (A, B)	244	50,6
III (A, B)	72	15
Grado histológico		
I	39	8,1
II	315	65,4
III	128	26,6
Subtipo molecular		
Luminal A	189	39,2
Luminal B	203	42,1
HER 2	29	6
Triple negativo	57	11,8
Triple positivo	4	0,8
Tipo de radioterapia		
RIO	166	34,4
RE	316	65,6
Recurrencia local ipsilateral		
Si	14	2,9
No	468	97,1
Recurrencia a distancia		
Si	47	9,8
No	435	90,3
Toxicidad		
Dermatitis	87	18,1
Prurito	2	0,4
Inadecuada cosmesis	5	1
Ninguna	388	80,5
Supervivencia global meses (mediana y rangos)**	52,1	5,7-63,4
Supervivencia libre de enfermedad meses**	50,2	6,8-63,4

*Variable de distribución normal mediante la prueba de Shapiro-Wilk

**Variable de distribución no normal mediante la prueba de Shapiro-Wilk

la toxicidad reportada, 87 (18,1 %) pacientes desarrollaron dermatitis o radiodermatitis, de los cuales 73 (23,1 %) recibieron RE y 14 (8,4 %) RIO. De estos cambios en la piel, 3 fueron cambios de pigmentación de grado 1, 4 fueron trastornos del tejido celular subcutáneo de grado 2, 1 eritrodermia de grado 2, 77 trastornos de la piel de grado 1 (radio-epitelitis leve), 1 eritema multiforme de grado 1 y 1 atrofia de la piel de grado 1 según “criterios de terminología común para eventos adversos” (CTCAE) v5.0⁽²¹⁾. En cuanto a la percepción, 5 (1 %) pacientes refirieron estética inadecuada como parte de su autoevaluación, 1 recibió RIO y 4 RE (Cuadro 3).

En relación con el tratamiento de radioterapia, se especifican las dosis y sesiones de cada uno (Cuadro 2). Por un lado, se observa que la dosis única recibida en el lecho tumoral durante la cirugía es de 20 Gy, que corresponde a la técnica RIO. Sin embargo, esta no es la única dosis recibida porque se aplica una dosis de refuerzo conocida como ER al RIO, que varía entre 4 005 cGy y 6 600 cGy. Asimismo, el número de sesiones se mantuvo entre 15 y 29 sesiones posoperatorias. Por otro lado, las dosis de RE recibidas estuvieron entre 4 005 cGy y 6 600 cGy entre 6 a 29 sesiones; su *boost* tuvo dosis de 1 250 cGy y 1 600 cGy con 5 y 8 sesiones respectivamente (Cuadro 2).

Cuadro 2. Dosis y sesiones de RIO, RE y boost recibidas por las pacientes con cáncer de mama temprano.

Tipo de radioterapia	Dosis (Gy/cGy)	Sesiones (N)	Total (N pacientes)
RIO	20 Gy	1	166
Radioterapia complementaria	4 005cGy	15	57
	4 500cGy	25	19
	5 000cGy	25	41
	6 467cGy	29	1
	6 600cGy	29	2
RE	4 005cGy	6	14
	4 500cGy	25	3
	5 000 cGy	28	261
	5 850cGy	26	2
	5 952cGy	27	1
	6 467cGy	29	33
	6 500cGy	29	1
	6 600cGy	29	1
BOOST de RE	1 250cGy	5	1
	1 600cGy	8	89

RIO: radioterapia intraoperatoria

RE: radioterapia externa

Boost: dosis adicional de radiación terapéutica

Cuadro 3. Comparación entre los tipos de radioterapia y las características generales de las pacientes con cáncer de mama temprano.

Variable	Tipo de radioterapia				Valor P
	RIO		RE		
	N	%	N	%	
Edad					
<50 años	42	25,3	68	21,5	0,35**
≥50 años	124	74,7	248	78,5	
Estado de vivo/muerto **					
Vivo	162	97,5	286	90,5	<0,05**
Muerto	4	2,5	30	9,5	
Tamaño tumor					
T1	97	58,4	166	52,5	0,39***
T2	65	39,2	137	43,3	
T3	4	2,4	13	4,14	
Lateralidad**					
Izquierda	70	42,2	175	55,3	<0,05**
Derecha	96	57,8	141	44,7	
Grado histológico					
I	16	9,6	23	7,3	0,12***
II	115	69,3	200	63,3	
III	35	21,1	93	29,4	
Subtipo molecular					
Luminal A	82	49,4	107	34	0,02***
Luminal B	63	38,0	140	44	
HER 2	7	4,2	22	7	
Triple negativo	13	7,8	44	14	
Triple positivo	1	0,6	3	1	
Recurrencia **					
Si	8	4,8	45	14,2	<0,05**
No	158	95,2	271	85,8	
Recurrencia local ipsilateral**					
Si	1	0,6	13	4,1	0,029**
No	165	99,4	303	95,9	
Recurrencia la distancia**					
Si	8	4,8	39	12,4	<0,05**
No	158	95,2	277	87,6	
Toxicidad ***					
Ninguna	149	89,8	239	75,6	<0,05***
Dermatitis	14	8,4	73	23,1	
Inadecuada cosmesis	1	0,6	4	1,3	
Prurito	2	1,2	0	0	
Supervivencia global meses*					
(mediana y rangos)	42,4	9,4-63,4	52,6	5,7-63,4	<0,05*
Supervivencia libre de enfermedad meses* (mediana y rangos)	0,04	0-1	0,14	0-1	<0,05*

*Valor calculado con U MannWhitney

**Valor calculado mediante prueba CHI2

***Valor calculado mediante prueba Fisher

ANÁLISIS BIVARIADO

Las principales variables de estudio fueron sometidas a análisis bivariado entre los 2 tipos de radioterapia y las características generales presentadas previamente. No se encontró diferencia significativa en cuanto a edad, tamaño del tumor y grado histológico. Las variables significativamente asociadas ($P < 0,05$) fueron: el estado de vivo/muerto, lateralidad, el subtipo molecular, la recurrencia, recurrencia local ipsilateral, recurrencia a distancia, toxicidad y SG y SLE en meses (Cuadro 3).

El protocolo estudió los resultados de recurrencia local ipsilateral obtenidos con el análisis de no inferioridad mediante el uso de proporciones binomiales y estimación de Kaplan-Meier (Cuadro 4). El número de recurrencias locales fue 1 de 166 pacientes (0,6 %) para RIO frente a 13 de 316 (4,11 %) para RE. Por lo tanto, la diferencia de tasas de recurrencia local ipsilateral fue 3,5 %, estableciendo que RIO y la RE son terapias no comparables.

Asimismo, comparamos este resultado con la estimación de Kaplan-Meier con una mediana de seguimiento de 54 meses, para lo cual obtuvo una diferencia de 0,12. Este al no cruzar los 2,5 afirma la no inferioridad entre ambos tratamientos, (IC

95 % 11,2-38,4).

Con respecto a los resultados obtenidos de recurrencia a distancia, se registró una diferencia significativa entre ambos grupos, 8 (4,8 %) para RIO frente a 39 (12,3 %) para RE (Cuadro 3).

ANÁLISIS DE LA TOXICIDAD

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tipos de toxicidad como; dermatitis, inadecuada cosmética y prurito con los tipos de radioterapia ^(22,23). En general, las pacientes que recibieron RIO mostraron un mejor resultado comparado con el grupo RE (Cuadro 3).

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

La SG en todo el tiempo de seguimiento (63,4 meses) muestra una diferencia significativa entre los grupos que recibieron RIO o RE ($P < 0,05$, *U Mann Whitney*). Así también se aprecia una gráfica de supervivencia que considera 54 meses que corresponde a la mediana de seguimiento (Figura 1). La mediana de SG fue de 54 meses (RIC 27,1-63,4) (Cuadro 1).

Las probabilidades de supervivencia a los 2 y 3 años se muestran en el Cuadro 5, así como sus diferencias significativas.

Cuadro 4. Análisis de no inferioridad mediante el uso de proporciones binomiales y estimaciones de Kaplan-Meier de las pacientes con cáncer de mama temprano.

Análisis	RIO	RE
Muestra total	166	316
Proporciones binomiales de recidiva local	0,6 %	4,11 %
Diferencia (%; IC del 95 %)	3,5 % (0,23-1,18)	
Estimaciones de Kaplan Meier de recurrencia local a los 54 meses (%; EE)	0,85	0,97
Diferencia (%; IC del 95 %)	0,12 (11,2-38,4)	

RIO=radioterapia intraoperatoria; RE=radioterapia externa

Análisis de no inferioridad se calcula con la diferencia en la proporción binomial de las tasas de recurrencia local ipsilateral y se considera válido si el Intervalo de confianza no cruza el 0,025 (2,5 %) (Vaidya nueva).

El riesgo de recurrencia local y la diferencia de este riesgo se presenta como porcentaje absoluto

Se utilizaron estimaciones de Kaplan-Meier para recurrencia local

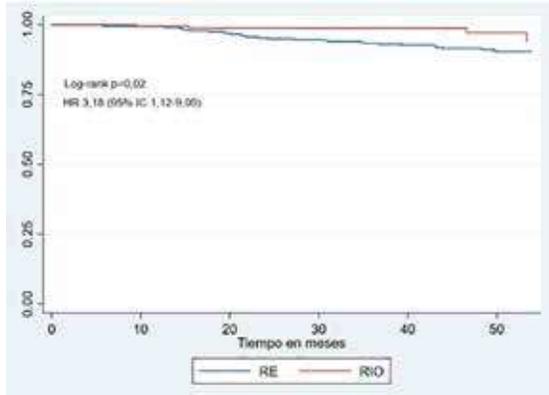


Figura 1. SG de pacientes con cáncer de mama según tipo de radioterapia.

La SLE en todo el tiempo de seguimiento (63,4 meses) no muestra una diferencia significativa entre los grupos que recibieron RIO o RE ($P=0,11$). La probabilidad de SLE a los 2 años es de 98,27 %, con diferencias significativas a los 2 y 3 años según la edad (Cuadro 7).

Se presentan las curvas de Kaplan-Meier por subtipo molecular (Figura 2), SLE (Figura 3), supervivencia libre de recurrencia local (Figura 4), supervivencia libre de recurrencia a distancia (Figura 5).

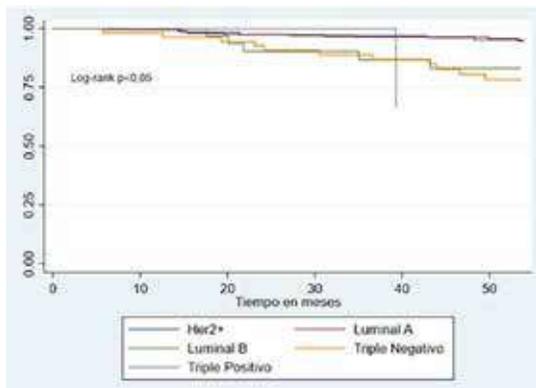


Figura 2. SG de pacientes con cáncer de mama temprano según subtipo molecular.

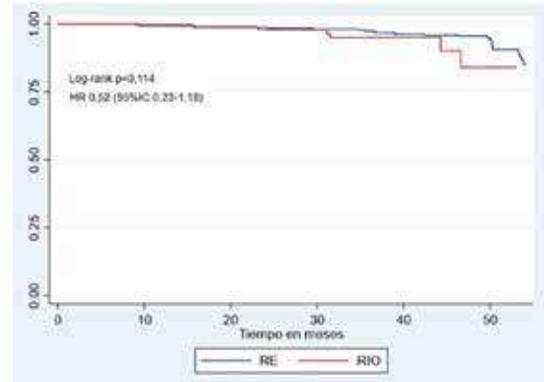


Figura 3. SLE de pacientes con cáncer de mama temprano según tipo de radioterapia.

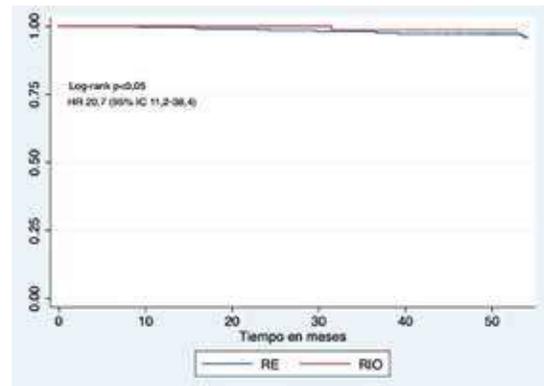


Figura 4. Supervivencia libre de recurrencia local de pacientes con cáncer de mama temprano según tipo de radioterapia.

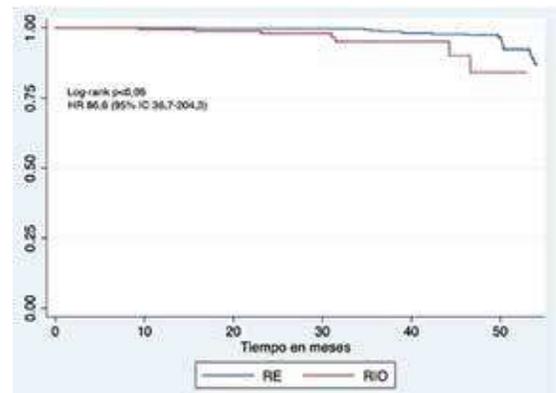


Figura 5. Supervivencia libre de recurrencia a distancia de pacientes con cáncer de mama temprano según tipo de radioterapia.

Cuadro 5. Análisis de SG a los 2 años y 3 años en las pacientes con cáncer de mama temprano.

Variables	Probabilidad de supervivencia a 2 años		Probabilidad de supervivencia 3 años		P (Log Rank Test)
	%	IC95 %	%	IC95 %	
Toda la muestra (N=482)	96,47	94,4-97,8	95,15	92,8-96,8	NA
Edad					
<50 años	93,64	87,1-96,9	90,8	83,6-94,9	<0,05
≥50 años	97,31	95,1-98,5	96,45	93,9-97,9	
Tipo de radioterapia					
RIO	98,8	95,3-99,7	98,8	95,3-99,7	0,02
RE	95,25	92,3-97,1	93,35	89,9-95,6	
Tamaño tumor					
T1	97,72	94,9-98,9	96,92	93,9-98,5	<0,05
T2	95,05	90,9-97,3	94,0	89,7-96,6	
T3	94,12	65,0-99,2	80,88	51,3-93,5	
Lateralidad**					
Izquierda	97,14	94,1-98,6	95,83	92,4-97,7	0,870
Derecha	95,78	92,3-97,7	94,47	90,7-96,8	
Grado histológico					
I		100	100	<0,05	
II	98,73	96,7-99,5	98,38	96,1-99,3	
III	89,94	83,2-94,0	85,72	78,3-90,8	
Subtipo molecular					
Luminal A	97,35	93,8-98,9	96,80	93,0-98,6	<0,05
Luminal B	97,54	94,2-98,9	96,47	92,7-98,3	
Her 2	89,66	71,3-96,5	86,66	71,3-96,5	
Triple negativo	92,98	82,4-97,3	87,46	75,4-93,8	
Triple positivo		100		100	
Estadio clínico					
I	99,40	95,8-99,9	99,40	95,8-99,9	<0,05
II	95,49	92,0-97,5	94,63	90,9-96,9	
III	93,1	84,1-97,1	87,24	76,9-93,2	
Recurrencia					
No	99,30	97,9-99,8	99,04	97,5-99,6	<0,05
Si	73,58	59,5-83,4	63,72	49,2-75,1	
Recurrencia local ipsilateral					
No	97,22	95,3-98,4	95,86	93,6-97,3	<0,05
Si	71,43	40,6-88,2	63,49	33,1-82,9	
Recurrencia la distancia					
No	99,08	97,6-99,7	98,82	97,2-99,5	<0,05
Si	72,34	57,2-82,9	61,13	45,6-73,5	
Toxicidad					
Dermatitis	89,66	81,1-94,5	87,17	78,0-92,7	<0,05
Ninguna	97,94	95,9-98,9	96,86	94,5-98,2	

IC95 %: Intervalo de confianza al 95 % NA: No aplicable.

MODELOS DE REGRESIÓN

En los modelos de regresión crudos para SG (Cuadro 6) se incluyeron los factores de riesgo para muerte fueron: tipo de radioterapia RE (*HR*: 3,18; *IC95 %* 1,12-9,09) respecto a la RIO, un tamaño de tumor clasificado como T2 o T3 (*HR*: 1,15; *IC95 %* 1-1,33), tener los grados histológicos II y III (*HR*: 6,01; *IC95 %* 2,98-12,1) respecto al I, estadio clínico II y III (*HR*: 3,43; *IC95 %* 2,04-5,77) respecto al estadio I, tener el subtipo molecular triple negativo (*HR*: 4,15; *IC95 %* 2,05-8,41) respecto a otro subtipo molecular, haber presentado algún tipo de recurrencia (*HR*: 63,95; *IC95 %* 24,7-165,5), recurrencia local ipsilateral (*HR*: 9,22; *IC95 %* 3,81-22,3) o recurrencia a distancia específicamente (*HR*: 61,12; *IC95 %* 25,2-147,9) y presentar dermatitis como toxicidad

(*HR*: 1,66; *IC95 %* 1,12-2,49). El modelo multivariado inicial incluyó edad ≥ 50 años, tipo de radioterapia, tamaño del tumor, grado histológico, estadio clínico, subtipo molecular, recurrencia, recurrencia local ipsilateral, recurrencia a distancia y toxicidad, por presentar valores $P < 0,05$ en los modelos crudos, es así que la variable de lateralidad no fue incluida en el análisis inicial. Tipo de radioterapia se retiró del modelo por ser colineal con el seguimiento en meses, mientras que el resto de variables se retiró por perder significancia estadística (Cuadro 6). En relación con la evaluación de proporcionalidad de los residuales de Schoenfeld con el tiempo de seguimiento, se encontró que todas las variables cumplieron proporcionalidad, excepto tipo de radioterapia ($P < 0,001$).

Cuadro 6. Modelos de regresión de Cox crudo y ajustado para SG global en las pacientes con cáncer de mama temprano

Variables	Modelo crudo 1 N=482			Modelo ajustado 2 N=482		
	HRc	IC95 %	p	HRa	IC95 %	P
Edad						
≥50 años	0,40	0,20-0,79	<0,05	0,58	0,28-1,19	0,140
Tipo de radioterapia						
RE	3,18	1,12-9,09	0,031	1,69	0,57-4,99	0,336
Tamaño tumor						
T2, T3	1,15	1,0-1,33	0,049	0,75	0,55-1,02	0,071
Lateralidad						
Derecha	0,94	0,48-1,85	0,870	No incluido		
Grado histológico						
II, III	6,01	2,98-12,1	<0,05	2,62	1,23-5,57	0,012
Estadio clínico						
II, III	3,43	2,04-5,77	<0,05	2,06	1,02-4,12	0,041
Subtipo molecular						
Luminal A	0,94	0,34-2,58	0,89			
Luminal B	1,06	0,38-2,95	0,898			
HER 2	2,11	0,74-6,00	0,16			
Triple negativo	4,15	2,05-8,41	<0,05	0,85	0,39-1,80	0,668
Triple positivo	3,86	0,53-28,4	0,18			

Continúa en la pág. 87...

...continuación del Cuadro 6.

Variables	Modelo crudo 1 N=482			Modelo ajustado 2 N=482		
	HRc	IC95 %	p	HRa	IC95 %	P
Recurrencia						
Si	63,95	24,7-165,5	<0,05	8,04	0,73-88,6	0,089
No	1,00	Ref		1,00	Ref	
Recurrencia local ipsilateral						
Si	9,22	3,81-22,3	<0,05	1,44	0,49-4,22	0,499
No	1,00	Ref		1,00	Ref	
Recurrencia a distancia						
Si	61,12	25,2-147,9	<0,05	5,53	0,61-50,35	0,129
No	1,00	Ref		1,00	Ref	
Toxicidad						
Dermatitis	1,66	1,12-2,49	0,013	1,26	0,73-2,19	0,410
No	1,00	Ref		1,00	Ref	

HRc: *Hazard Ratio* crudo. HRa: *Hazard Ratio* ajustado. IC95 %: Intervalo de confianza al 95 % Ref: categoría de referencia.

1 Regresión de Cox cruda

2 Regresión de Cox ajustada por edad, tipo de radioterapia, tamaño de tumor, grado histológico, estadio clínico, subtipo molecular triple negativo, recurrencia, recurrencia local ipsilateral, recurrencia a distancia y toxicidad.

En los modelos de regresión crudos para SLE (Cuadro 8), los factores de riesgo para recurrencia fueron: tamaño de tumor T2 y T3 (*HR*: 1,13; IC95 % 1,02-1,26) respecto al T1, tener los grados histológicos II y III (*HR*: 3,07; IC95 % 1,86-5,09) respecto al I, estadio clínico II y III (*HR*: 2,22; IC95 % 1,48-3,32) respecto al estadio I, tener el subtipo molecular triple negativo (*HR*: 3,49; IC95 % 1,99-6,12) en relación a los otros subtipos moleculares, dermatitis como toxicidad (*HR*: 1,49; IC95 % 1-2,2). El modelo multivariado inicial incluyó edad ≥ 50 años, tamaño de tumor, grado histológico, estadio clínico, subtipo molecular y toxicidad por presentar valores $P < 0,05$ en los modelos crudos, es así que las variables de tipo de radioterapia y lateralidad no fueron incluidas en el análisis inicial. Grado histológico y estadio

clínico obtuvieron *HR* ajustados significativos, mientras que el resto de variables se retiró por perder significancia estadística (Cuadro 8).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio es la primera investigación que compara ambos tipos de radioterapia local. Sin embargo, existe data prospectiva como el ensayo clínico en fase 3 que compara la RIO con RE después de cirugía de conservación para cáncer de mama temprano^(24,25) en el Reino Unido, que tiene el objetivo principal de evaluar si la recurrencia local es equivalente en ambos grupos. Por lo tanto, nuestro estudio podría iniciar la posibilidad de gestionar investigaciones sobre el tema en el país.

Cuadro 7. Análisis de SLE a los 2 años y 3 años en las pacientes con cáncer de mama temprano.

Variables	Probabilidad de SLE 2 años		Probabilidad de SLE 3 años		P (Log Rank Test)
	%	IC95 %	%	IC95 %	
Toda la muestra (N=482)	98,27	96,6-99,1	96,4	94,0-97,8	NA
Edad					
<50 años	98,17	92,9-99,5	96,95	90,7-99,0	0,033
≥50 años	98,59	96,7-99,4	96,93	94,4-98,3	
Tipo de radioterapia					
RIO	97,97	93,8-99,4	95,12	87,9-98,1	0,114
RE	98,73	96,7-99,5	97,47	95,0-98,7	
Tamaño tumor					
T1	94,48	95,9-99,4	97,99	95,2-99,2	<0,05
T2	98,43	95,2-99,5	96,05	91,9-98,1	
T3		100	92,86	59,1-98,9	
Lateralidad**					
Izquierda	97,87	94,9-99,1	96,44	93,0-98,2	0,625
Derecha	99,15	96,6-99,8	97,42	93,9-98,9	
Grado histológico					
I		100	96,67	78,6-99,5	<0,05
II	99,01	96,9-99,7	98,26	95,9-99,3	
III	96,78	91,6-98,8	93,88	87,5-97,1	
Subtipo molecular					
Luminal A	97,73	94,0-99,1	97,73	94,0-99,1	
<0,05					
Luminal B	98,99	96,0-99,8	97,88	99,4-99,2	
HER 2	96,55	77,9-99,5	96,55	77,9-99,5	
Triple negativo		100	92,23	80,6-97,0	
Triple positivo		100		100	
Estadio clínico					
I	99,39	95,7-99,9	99,39	95,7-99,9	<0,05
II	98,30	95,5-99,4	96,25	92,6-98,1	
III	97,14	89,1-99,3	93,87	84,4-97,7	
Toxicidad					
Ninguna	96,44	89,4-98,8	96,44	89,4-98,8	0,171
Dermatitis	98,94	97,2-99,6	96,96	94,4-98,4	

IC95 %: Intervalo de confianza al 95% NA: No aplicable.

RECURRENCIA LOCAL IPSILATERAL Y A DISTANCIA

Los resultados mostrados en el Cuadro 3, indican que hubo más recurrencia local en las pacientes de RE comparado con las de RIO, a

diferencia de los resultados en el ensayo clínico ELIOT, la RIO registró mayor recurrencia local para la RE convencional. Lo mismo sucede al compararlo con el ensayo clínico TARGIT-A del 2020 ^(19,20). Asimismo, al revisar los resultados

Cuadro 8. Modelos de regresión de Cox crudo y ajustado para SLE en las pacientes con cáncer de mama temprano

Variables	Modelo crudo 1 N=482			Modelo ajustado 2 N=482		
	HRc	IC95 %	p	HRa	IC95 %	P
Edad						
≥50 años	0,54	0,31-0,96	0,036	0,59	0,32-1,07	0,085
Tipo de radioterapia						
RE	0,52	0,23-1,18	0,119	No incluido		
Tamaño tumor						
T2, T3	1,13	1,02-1,26	0,024	0,95	0,82-1,11	0,533
Lateralidad						
Derecha	0,87	0,50-1,50	0,626	No incluido		
Grado histológico						
II, III	3,07	1,86-5,09	<0,05	2,14	1,26-3,64	0,005
Estadio clínico						
II, III	2,22	1,48-3,32	<0,05	1,81	1,13-2,92	0,014
Subtipo molecular						
Luminal A	0,84	0,47-1,52	0,568			
Luminal B	0,44	0,24-0,82	0,009	0,47	0,25-0,89	0,021
Her2	0,85	0,26-2,72	0,783			
Triple negativo	3,49	1,99-6,12	<0,05	2,45	1,37-4,41	3,01
Triple positivo	2,00	0,28-14,6	0,490			
Toxicidad						
Dermatitis	1,49	1,0-2,2	0,047	1,52	0,90-2,32	0,052
No	1,00	Ref				

HRc: *Hazard Ratio* crudo. HRa: *Hazard Ratio* ajustado. IC95 %: Intervalo de confianza al 95 % Ref: Categoría de Referencia.

1 Regresión de Cox cruda

2 Regresión de Cox ajustada por tipo de edad, tamaño de tumor, grado histológico, estadio clínico, subtipo molecular triple negativo y toxicidad.

de la recurrencia a distancia de la presente investigación se obtuvo más registro para las pacientes con RE que con RIO (Cuadro 3). Sin embargo, al compararlo con el estudio ELIOT, el esquema de tratamiento con RIO se asoció con aproximadamente el mismo número de recurrencias a distancia que la RE, lo que demuestra que el control de la enfermedad a distancia en ambos grupos de tratamiento son similares⁽²⁰⁾. Cabe resaltar que el estudio ELIOT

empleó RIO con electrones y el TARGIT-A, fotones.

La alta diferencia de tasas de recurrencia local y a distancia obtenidas en este trabajo probablemente se deba a características diferenciales como: grado histológico, estadio clínico y subtipo molecular, tiempo de seguimiento, tamaño de población. Por otro lado, se puede considerar que hay una buena calidad en el control de recurrencia local del cáncer con RIO.

TOXICIDAD

Se sabe que la radiación puede causar daños tanto agudos como crónicos, sin embargo, la RIO suele presentar mayor toxicidad aguda. Su toxicidad puede manifestarse desde desórdenes de cada sistema hasta una inadecuada percepción subjetiva del resultado cosmético en general, porque el objetivo del tratamiento de cáncer de mama temprano abarca un adecuado resultado oncológico y estético⁽²²⁾. En términos generales, las pacientes que recibieron RIO presentaron menor toxicidad reportada en comparación con las pacientes que recibieron RE; lo que concuerda con los hallazgos de ELIOT⁽²⁰⁾, en el que se reportó menos efectos adversos de la RIO sobre la piel que la RE.

En el estudio de Livi y col., el grupo que recibió APBI (irradiación parcial acelerada en la mama) no tuvo ningún grado 3 de toxicidad y lo que más frecuentemente se reportó en ambos grupos fue el eritema (19,9 % en APBI y 66,5 % en WBI (radioterapia externa a toda la mama), lo que también concuerda con nuestros hallazgos porque solo 87 (18,04 %) pacientes desarrollaron dermatitis, de las cuales 73 recibieron RE y 14 RIO. Al igual que el estudio Livi y col., ninguna paciente que recibió RIO presentó una inadecuada cosmesis. Cabe resaltar que Livi y col., no utilizaron RIO si no (APBI), a diferencia de Liss y col.⁽²³⁾ que observaron que el 26,7 % de mujeres que fueron sometidas a APBI, tuvieron una cosmesis regular a mala. Los resultados en toxicidad aún son diferentes y aunque nuestro hallazgo es prometedor, los resultados deben ser tomados con cautela porque nuestro análisis fue con datos incompletos de toxicidad, tomando como principal valor de comparación la toxicidad dérmica.

SG

La SG reportada en el ensayo ELIOT⁽²⁰⁾, en el de Livi y col.⁽¹⁸⁾ y Vaidya y col.⁽¹⁹⁾, con técnicas de radiación diferentes, no tuvo diferencia significativa entre el grupo que recibió RIO (34

muertes) y RE (31 muertes) en un tiempo de seguimiento de 5 años, las causas de muerte no atribuidas al cáncer también fueron similares en ambos grupos. A diferencia de nuestro estudio en el que las muertes en el grupo que recibió RE fueron 30 vs. 4 muertes en el grupo que recibió RIO, todas las muertes fueron producto de la progresión de enfermedad.

Los factores que influyeron en la SG de nuestras pacientes fueron; edad ≥ 50 años, tipo de radioterapia, tamaño de tumor, grado histológico, estadio clínico, subtipo molecular, recurrencia, recurrencia local ipsilateral, recurrencia a distancia y toxicidad; de las cuales la recurrencia es la principal variable de confusión que altera el *HRC* del tipo de radioterapia. Se observó una diferencia significativa en SG entre los subtipos moleculares; de los cuales el Triple Negativo es el grupo que tuvo menor supervivencia, datos que concuerdan con las características de agresividad de este subtipo⁽¹²⁾. Sin embargo, se debe considerar que el estudio no contempló los diferentes esquemas de tratamiento adyuvante adicional a la radioterapia de las pacientes con diferentes subtipos moleculares de cáncer de mama temprano.

SLE

La SLE a 3, 5 y 10 años reportada en un análisis de España⁽²⁴⁾, señala que varía entre los grupos de edad estratificada (<40 años: 81,2 % vs. 93,1 % >40 años en 3 años), grado histológico (grados 1 y 2 presentaron tasas similares), tamaño tumoral (T3 en adelante se asoció con mayor recidiva) y la afectación ganglionar. En nuestros resultados, se reportan solo 8 recurrencias en el grupo que recibió RIO vs. 45 en el que recibió RE de las cuales; 13 fueron recurrencias locales para el grupo RE y 1 para el grupo RIO mientras que 8 fueron a distancia en RIO y 39 recurrencias a distancia en RE, en todo el tiempo de seguimiento, dicha diferencia significativa se aprecia en la (Figura 4, 5) de Kaplan-Meier.

Por otro lado, hay factores que influyen en la SLE de las pacientes y deben ser ajustados a las variables de confusión significativas. Estos resultados concuerdan con los reportados por Livi y col. ⁽¹⁸⁾ en el que se señaló que la recurrencia local ipsilateral y a distancia no tuvo diferencia significativa entre ambos grupos de radioterapia. Mientras que Vaidya y col. ⁽¹⁹⁾ observaron que si existía una diferencia a favor del grupo que recibió TARGIT (RIO) vs. el grupo que recibió RE en recurrencia a distancia, más no en recurrencia local.

LIMITACIONES

Al ser un estudio no aleatorizado, existe una posibilidad apreciable de sesgo de selección y confusión, porque la mayoría de pacientes con un estadio clínico mayor (III) recibieron RE; por lo tanto, el grupo que recibió RIO tuvo características más favorables. Estos sesgos se controlaron aplicando los criterios de inclusión para homogeneizar la población a estudio y realizando un análisis multivariado ajustado a factores de confusión con el fin de reducir ese sesgo. Por otro lado, para controlar la probabilidad de sesgo de tiempo inmortal, se consideró tiempo 0 solo desde que comenzó la radioterapia, y no se excluyeron a pacientes que presentaran el evento antes de terminar el tratamiento. Esto también se evaluó usando residuales de Schoenfeld. Además, se hizo un control de calidad de la base de datos extraída de las historias clínicas informatizadas por duplicado para evitar el sesgo de medición.

La SG a los 2 años fue mayor en el grupo que recibió RIO, mientras que el grupo RE tuvo 2,18 veces más riesgo crudo de morir que la RIO. Hallazgos que deben ser tomados con cautela porque el riesgo ajustado a variables de confusión y al sesgo de tiempo inmortal deja sin significancia estadística la cruda diferencia de SG entre ambas técnicas. La SLE a los 2 años no muestra diferencia significativa entre ambos tratamientos.

Según la diferencia de tasas de recurrencia local ipsilateral a 54 meses, se afirma la no inferioridad entre ambos tratamientos, por lo que se puede decir que ambas técnicas tienen el mismo resultado de control local en las pacientes con cáncer de mama temprano.

La toxicidad fue mayor en el grupo que recibió RE que en RIO, con mayores casos reportados de toxicidad en piel e inadecuada cosmésis, lo que puede influir en la aceptación de las pacientes por este tipo de radioterapia (RIO) que les presenta menor toxicidad.

Este es el primer estudio nacional que compara ambos tipos de radioterapia y que sugiere que ambos son equiparables y que incluso RIO tiene menores efectos adversos. Sin embargo, esto no puede ser considerado evidencia concluyente por la posibilidad de sesgo de selección. Por lo tanto, recomendamos la realización de ensayos clínicos para corroborar nuestros hallazgos.

REFERENCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.
2. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory. 2018 statistics. Disponible en: URL: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-factsheets.pdf>
3. International Agency for Research on Cancer, Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). *Cancer Today*. [Internet]. [citado 2020 julio 4]. Disponible en: URL: <https://gco.iarc.fr/>
4. National Comprehensive Cancer Network NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast cancer. Disponible en: URL: <https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/breast/english/breast.pdf>
5. Mittendorf EA, Bartlett J, Lichtensztajn D, Chandarlapaty S. Incorporating biology into breast cancer staging: American Joint Committee on Cancer, eighth edition, revisions and beyond. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018;38:38-46.
6. Lin He, Yang Lv, Yuhua Song, Biyuan Zhang. The prognosis comparison of different molecular subtypes of breast tumors after radiotherapy and the intrinsic

- reasons for their distinct radiosensitivity. *Cancer Manag Res.* 2019;11:5765-5775.
7. Fernández-Carrión MJ, Miralles-Curto M, Pinar-Sedeño B, Bermúdez C, Rodríguez-Ibarria N, Sosa Quesada Y, et al. Radioterapia intraoperatoria de la mama con Intrabeam®: experiencia inicial en nuestro centro. *Revista de Senología y Patología Mamaria.* 2016;29(4):163-169.
 8. Diccionario de cáncer [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2020 [citado 15 junio 2020]. Disponible en: URL: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/rio>
 9. Harris ER, Small W. Intraoperative radiotherapy for breast cancer. *Front Oncol.* 2017. Doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00317>
 10. De Vita V, Hellman S, Rosenberg S. *Cancer Principles and Practice of Oncology.* 5ª edición. Filadelfia: Lippincott Raven; 2015.
 11. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Keshtgar M, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy versus whole-breast radiotherapy for breast cancer: 5-year results for local control and overall survival from the TARGIT-A randomised trial. *Lancet.* 2014;383(9917):603-613.
 12. Robles J, Sarria G. Radioterapia intraoperatoria en cirugía de conservación de mama pos-neoadyuvancia con quimioterapia en pacientes con cáncer de mama triple negativo y HER2. *Carcinos.* 2017;(2):44-50.
 13. Ministerio de Salud. Análisis de las causas de mortalidad en el Perú, 1986-2015. [Internet]. [citado 2020 junio 19]. Disponible en: URL: https://www.dge.gob.pe/portal/docs/asis/Asis_mortalidad.pdf
 14. Sabin CA, Phillips AN. Treatment comparisons in HIV infection: The benefits and limitations of observational cohort studies. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47(4):371-375.
 15. Soto Álvarez J. Estudios observacionales para evaluar la efectividad clínica de los medicamentos. Uso de listas-guía para su diseño, análisis e interpretación. *Atención Primaria.* 2005;35(3):156-162.
 16. Hato N, Matsumoto S, Kisaki H, Takahashi H, Wakisaka H, Honda N, et al. Efficacy of early treatment of Bell's Palsy with oral acyclovir and prednisolone. *Otol Neurotol.* 2003;24(6):948-951.
 17. Kumar V, Abbas A, Aster J. *Robbins Patología Humana.* 10ª edición Nueva York, NY: Elsevier; 2012.
 18. Livi L, Meattini I, Marrazzo L, Simontacchi G, Pallotta S, Saieva C, et al. Accelerated partial breast irradiation using intensity-modulated radiotherapy versus whole breast irradiation: 5-year survival analysis of a phase 3 randomised controlled trial. *Eur J Cancer.* 2015;51(4):451-463.
 19. Vaidya JS, Bulsara M, Baum M, Wenz F, Massarut S, Pigorsch S, et al. Long term survival and local control outcomes from single dose targeted intraoperative radiotherapy during lumpectomy (TARGIT-IORT) for early breast cancer: TARGIT-A randomised clinical trial. *BMJ.* 2020;370:m2826.
 20. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): A randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol [Internet].* 2013;14(13):1269-77. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70497-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70497-2)
 21. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0, 2017. Disponible en: URL: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf
 22. Vargas L, Sole S, Sole CV. Cosmesis after early stage breast cancer treatment with surgery and radiation therapy: Experience of patients treated in a Chilean radiotherapy centre. *Ecancermedicalscience.* 2018;12:819.
 23. Liss AL, Ben-David MA, Jagsi R, Hayman JA, Griffith KA, Moran JM, et al. Decline of cosmetic outcomes following accelerated partial breast irradiation using intensity modulated radiation therapy: Results of a single-institution prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89(1):96-102.
 24. Moreno RA, López-Menéndez A, de Llanob J, Siesto Muriasa P, Torío Sánchez B. Análisis de supervivencia libre de enfermedad en mujeres menores de 45 años con cáncer de mama. Disponible en: URL: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-analisis-supervivencia-libre-enfermedad-mujeres-S0210573X16300557>
 25. [No author's list]. *Clinicaltrials.gov.* 2014. Comparison of intra-operative radiotherapy with post-operative radiotherapy for women with early breast cancer - full text view - [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00983684?term=intraoperative+radiation+Therapy&cond=). Disponible en: URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00983684?term=intraoperative+radiation+Therapy&cond=>

RESPUESTA A FOLFIRI-BEVACIZUMAB EN ADENOCARCINOMA ANAL AVANZADO. TUMOR HISTOLÓGICAMENTE FRECUENTE EN UN LUGAR POCO HABITUAL

FRANCESCA FILIPPI-ARRIAGA, MARÍA ROCA, ANA NUÑO, JORGE HERNANDO

HOSPITAL UNIVERSITARI VALL D'HEBRON, HOSPITAL OBISPO POLANCO, ESPAÑA

RESUMEN

OBJETIVO: El adenocarcinoma anal representa el 15 % de los cánceres de ano. De acuerdo con sus similitudes histológicas, las guías de manejo actuales sugieren que debe tratarse como adenocarcinoma colorrectal. Existen diferencias en el comportamiento de estos tumores que deben ser consideradas. Simulando el tratamiento para el cáncer rectal en estadios tempranos, el adenocarcinoma anal incluye el tratamiento neoadyuvante con quimio-radiación seguido de resección quirúrgica; en estadios avanzados no existe consenso sobre el manejo óptimo. Las opciones de quimioterapia adyuvante pueden volverse críticas en casos de estadio localmente avanzado. El tratamiento estándar del cáncer colorrectal metastásico incluye el uso de combinaciones citotóxicas de fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán. La combinación con bevacizumab y otros agentes antiangiogénicos y anti-EGFR está bien establecida se ha demostrado que aumentan la supervivencia general y supervivencia libre de progresión. **CASO CLÍNICO:** Presentamos el caso de un varón de 39 años diagnosticado de adenocarcinoma anal primario que logró una respuesta prolongada y repetida al régimen de FOLFIRI y bevacizumab en el contexto metastásico. **CONCLUSIÓN:** Esta podría ser una opción terapéutica prometedora para pacientes con adenocarcinoma anal avanzado.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, adenocarcinoma, anal, quimioterapia, FOLFIRI, bevacizumab.

SUMMARY

OBJECTIVE: The anal adenocarcinoma accounts for 15 % of anal cancers. According to their histological similarities, the current management guidelines suggest that it should be treated as a colorectal adenocarcinoma. There are differences in the behavior of these tumors that must be considered. Simulating treatment for early stage rectal cancer, the anal adenocarcinoma includes neoadjuvant treatment with chemo radiation followed by surgical resection; in the advanced stages there is no consensus on optimal management. The adjuvant chemotherapy options may become critical in locally advanced stage cases. The standard treatment of metastatic colorectal cancer includes the use of cytotoxic combinations of fluoropyrimidines, oxaliplatin, and irinotecan. The combination with bevacizumab and other antiangiogenic and anti-EGFR agents is well established and has been shown to increase the overall survival and the progression free survival. **CLINICAL CASE:** We present the case of a 39 year old male diagnosed with primary anal adenocarcinoma who achieved a prolonged and repeated response to the FOLFIRI and the bevacizumab regimen in the metastatic setting. **CONCLUSION:** This could be a promising therapeutic option for the patients with advanced anal adenocarcinoma.

KEY WORDS: Cancer, adenocarcinoma, anal, chemotherapy, FOLFIRI, bevacizumab.

Recibido: 18/12/2021 Revisado: 12/02/2022

Aceptado para publicación: 20/02/2022

Correspondencia: María Francesca Eugenia Filippi Arriaga Departamento de Farmacología Clínica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España. E-mail: mfilippi@vhebron.net

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3837-6698>

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

INTRODUCCIÓN

El cáncer anal (CA) representa el 2 % de todos los cánceres gastrointestinales diagnosticados. Su incidencia es mayor en mujeres a partir de los 65 años, con una incidencia anual de 3,9 por 100 000. El cáncer anal de células escamosas (CCEA) representa el 80 % de todos los cánceres anales, mientras que el adenocarcinoma anal (ADCA) representa solo el 15 %, con una incidencia anual de 1,9 por millón ^(1,2). El canal anal mide de 3 cm - 4 cm de largo y a pesar de su corta longitud tiene una histología compleja que puede originar diferentes tipos de tumores. El ADCA se origina de la porción superior del canal anal a partir de las glándulas compuestas por epitelio cúbico que secretan citoqueratina 7 (CK7) y mucina (MUCA), por otra parte, el CCEA se origina en el epitelio escamoso ⁽³⁾. En general el tratamiento de AC difiere dependiendo su estadio y tipo histológico. En pacientes con estadio temprano (I-III), el tratamiento estándar consiste en quimioterapia en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU) y mitomicina. En estadios avanzados (IV), la primera línea de tratamiento consiste en la combinación de platinos y fluoro pirimidina ⁽⁴⁾. En comparación con el CCEA el ADCA tiene un peor pronóstico con mayores índices de recurrencia local y a distancia ^(4,5). Sin embargo, debido a la baja incidencia del ADCA, las guías de tratamiento actual se basan en estudios pequeños retrospectivos y debido a la similitud de sus características histológicas con el adenocarcinoma rectal (ADCR), las recomendaciones actuales de manejo del ADCA sugieren que este debería de tratarse con quimio radiación neoadyuvante seguida de resección quirúrgica ^(3,6). Inclusive con este enfoque radical, el ADCA tiene un alto riesgo de recaída locorregional y metástasis. En esos casos avanzados es de vital importancia la

disponibilidad de opciones de quimioterapia efectivas. Para el carcinoma colorrectal avanzado (CRC), el tratamiento estándar de primera y segunda línea, incluye combinaciones de fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán (FOLFOX, CAPOX o FOLFIRI), en conjunto con agentes anti angiogénicos como el bevacizumab (BVZ) ⁽⁷⁾. En tumores con RAS salvaje también se recomienda la combinación con cetuximab (CET) o panitumumab. Sin embargo, la eficacia de esas combinaciones de quimioterapia no está bien establecida o documentada en el ADCA.

CASO CLÍNICO

Un hombre caucásico de 39 años se presentó al hospital con clínica de dolor anorrectal, sensación de masa rectal y sangrado rectal leve. Se realizó una rectoscopia con biopsia que mostró una masa perianal sin infiltración de la mucosa rectal. El informe patológico fue compatible con ADCA, con inmunohistoquímica positiva para CK7, antígeno de membrana epitelial (EMA) y MUCA5. Las pruebas genéticas mostraron KRAS, NRAS y BRAF no mutado y microsatélites estables (MSS). El marcador tumoral CA 19,9 fue de 144 U/mL. La resonancia magnética pélvica (RM) mostró una masa perianal de 32 mm x 20 mm x 12 mm, sin alteraciones linfadenopáticas (Figura 1). Estudios de imagen para estadificación fueron negativos para metástasis a distancia. Con el diagnóstico final de ADCA estadio IIIB (T4NxM0), el paciente inició quimioterapia neoadyuvante con capecitabina (CAP 850 mg/m² dos veces al día) concomitante con radioterapia (54 Gy en tumor primario y 50 Gy en adenopatías locales). Dos meses después se realizó una resección abdominoperineal (APR). El reporte anatomopatológico mostró un tumor de 75 mm en contacto con margen quirúrgico sin afectación ganglionar (0/5) compatible con ADCA bien diferenciado de glándulas anales, y grado de regresión tumoral con tumor residual



Figura 1. RMN con masa perianal con aumento de densidad en el margen anal posterior.

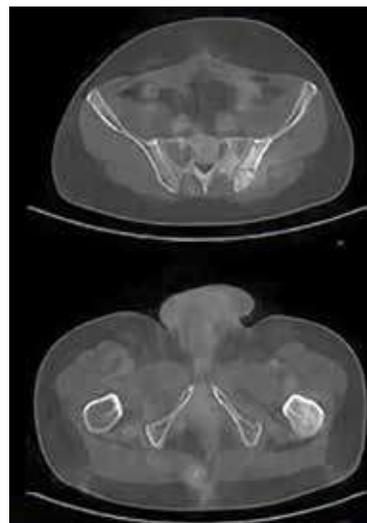
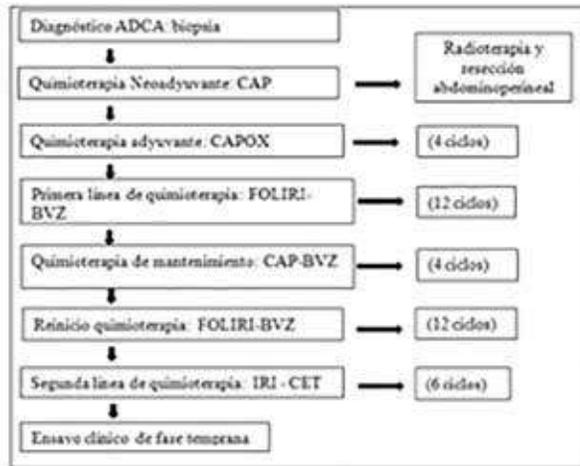


Figura 2. PET-FDG 23 meses después del diagnóstico que muestra recaída a nivel inter-glúteo izquierdo y metástasis ósea en pelvis izquierda y región trocantérica izquierda.

extenso (TRG3). Por lo que recibió 4 ciclos de CAPOX adyuvante (CAP 1 000 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas y oxaliplatino 130 mg/m² el día 1; cada 21 días). Nueve meses después de la cirugía, el paciente presentó un tumor ulcerado de 45 mm en la región interglútea. Se realizó resección quirúrgica, con reporte anatomopatológico positivo para infiltración de ADCA. Tres meses después de la cirugía, la FDG-PET-TC mostró recidiva locorregional en la zona interglútea izquierda y metástasis óseas en pelvis (Figura 2). El paciente inició quimioterapia de primera línea con FOLIRI y BVZ (5FU 2 400 mg/m², LV 400 mg/m², IRI 180 mg / m² y BVZ 5 mg / kg el día 1; cada 14 días), recibiendo 12 ciclos con mayor respuesta parcial (RP), incluida la desaparición de la afectación perineal. Posteriormente, el paciente inició quimioterapia de mantenimiento con CAP y BVZ (CAP 1 000 mg/m² dos veces al día durante 2 semanas, BVZ 5 mg/kg el día 1, cada 21 días), pero se observó progresión clínica después de 4 ciclos. Debido a la buena respuesta previa, se reinició el tratamiento con FOLIRI y BVZ

(5FU 2 400 mg/m², LV 400 mg/m², IRI 180 mg/m² y BVZ 5 mg/kg el día 1; cada 14 días), y se completaron 12 ciclos, con una nueva RP significativa. Esta primera línea de tratamiento incluyó 28 ciclos de BVZ en combinación con FOLFIRI (24 ciclos) o CAP (4 ciclos), mostrando una respuesta prolongada y repetida al régimen de FOLFIRI-BVZ en el entorno metastásico con una supervivencia libre de progresión (SLP) de 17 meses sin toxicidades significativas y excelente tolerancia (Cuadro 1). Durante el seguimiento se diagnosticó progresión del tumor con metástasis a ósea pélvica y el paciente inició segunda línea de quimioterapia con una combinación de irinotecán y cetuximab (IRI 180 mg/my CET 500 mg/m² los días 1 y 15; cada 28 días) sin embargo, después de 6 ciclos con una SLP de tres meses; la PET-FDG mostró progresión ósea con nuevas metástasis en vértebra lumbar y pelvis sacroilíaca derecha. Posteriormente el paciente fue inscrito en un ensayo clínico de fase temprana, pero presentó

Cuadro 1. Curso del tratamiento

*CAP: Capecitabina, CAPOX: Capecitabina y oxaliplatino, FOLFIRI: 5-fluorouracil, leucovorina e irinotecan. BVZ: bevacizumab, IRI: irinotecan, CET: Cetuximab.

progresión radiológica y deterioro clínico, con una supervivencia global (SG) final de 52 meses desde el diagnóstico inicial.

DISCUSIÓN

El cáncer anal generalmente se diagnostica en estadios localmente avanzados (T3, T4, ganglios linfáticos positivos o metástasis) y el diagnóstico diferencial clínico entre CCEA y ADCA puede ser un desafío. Según la historia de la enfermedad del paciente, dentro de los factores de mal pronóstico conocidos para CA, el paciente presentaba sexo masculino y estadio inicial T4, sin embargo, otros factores como la infección con el virus de inmunodeficiencia humana o virus de papiloma humano, tabaquismo o adenopatías afectadas al momento del diagnóstico, estaban ausentes ⁽¹⁾. Aunque el diagnóstico del ADCA puede ser difícil, las

múltiples biopsias realizadas y descripciones histológicas confirmaron el diagnóstico, también se describieron en las muestras de tejido analizadas marcadores compatibles con ADCA como CK7 y MUCA. Actualmente no existe un tratamiento estándar para el ADCA y a su histología y comportamiento agresivo; se sugiere que el manejo terapéutico debe simular al de ADCR. El enfoque preferido es la quimio radioterapia neoadyuvante seguida de APR ⁽⁸⁾. Sin embargo, el ADCR suele tener un crecimiento tumoral intra-luminal y exofítico pero el ADCA tiende a ser plano con crecimiento submucoso que se disemina de manera difusa dentro del tejido del canal anal, pudiendo expandirse con facilidad de forma local en la región interglútea o perineal ⁽³⁾. En el caso de nuestro paciente este comportamiento tumoral fue importante y podría estar relacionada con una respuesta diferente al tratamiento sistémico en el ADCA, porque se objetivaron múltiples recidivas locorregionales y la invasión de estructuras adyacentes como tejido subcutáneo, piel y estructuras óseas; a pesar que el abordaje inicial fue radical e incluyó quimio radioterapia neoadyuvante seguida de APR. En cuanto al manejo quirúrgico se ha comprobado que la APR mejora la supervivencia de los ADCA localizados ⁽⁹⁾. Un estudio retrospectivo de pacientes con ADCA en estadio I -III concluyó que los pacientes con enfermedad localmente avanzada deben tratarse con una combinación de resección quirúrgica y quimio-radioterapia. Aunque debido a la rareza de ADCA, no se recomendó un régimen de quimioterapia específico o el uso particular de fármacos antiangiogénicos como el BVZ ⁽⁶⁾. En el contexto metastásico de ADCA, hay una gran falta de evidencia sobre la respuesta al tratamiento sistémico y se informan pocos casos de ADCA tratados con combinaciones de antiangiogénicos y quimioterapia. Un paciente masculino de 50 años con ADCA metastásico fue tratado con FOLFOX-BVZ completando 13

ciclos, posteriormente debido a neurotoxicidad se cambió a FOLFIRI-BVZ con lo que mantuvo respuesta completa por 6 meses⁽¹⁰⁾. Otro paciente masculino de 66 años con ADCA metastásico fue tratado con FOLFOX logrando respuesta parcial y falleciendo a los 6 meses por hemorragia cerebral⁽¹¹⁾. También un estudio informó una respuesta exitosa a FOLFOX y BVZ en un hombre de 62 años con ADCA con KRAS mutado, que presentó respuesta completa después de 22 ciclos de tratamiento⁽¹²⁾. En el caso de nuestro paciente, posterior a la quimioterapia inicial adyuvante con CAPOX, se inició la primera línea de tratamiento con la combinación de FOLFIRI y BVZ logrando una respuesta prolongada y repetida. Aunque varios ensayos clínicos han explorado la combinación de FOLFIRI-BVZ en cáncer color rectal^(13,14), la presentación de este caso según la búsqueda bibliográfica realizada, representa la primera respuesta publicada de ADCA con esta combinación, en la que se logra una SLP de diecisiete meses. Desde nuestra perspectiva, la combinación de FOLFIRI y BVZ es una opción terapéutica prometedora para pacientes con ADCA avanzado. Sin embargo, se necesitan más estudios para dilucidar el ADCA como una entidad distinta del CCEA y CRC, y para proporcionar más opciones específicas para su tratamiento.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Claudia Baeza por su asesoramiento lingüístico y gramatical.

Contribuciones de los autores. FF y JH fueron los principales contribuyentes en la revisión de la literatura, redacción del manuscrito, análisis de información clínica y discusión del caso. MR y AN contribuyeron a la revisión y discusión del manuscrito. JH contribuyó con su revisión experta del caso. Todos los autores han leído y aprobado la versión final del manuscrito.

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Valvo F, Ciurlia E, Avuzzi B, Doci R, Ducreux M, Roelofsen F, et al. Cancer of the anal region. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;135:115-127.
2. RARECARENet Data Source and Methods: Epithelial tumours of anal canal, squamous cell carcinoma with variants of anal canal, adenocarcinoma with variants of anal canal, Paget's disease of anal canal [Internet]. [citado 17 de diciembre de 2021]. Disponible en: URL: <http://rarecarenet.istitutotumori.mi.it/>
3. Behan WM, Burnett RA. Adenocarcinoma of the anal glands. *J Clin Pathol*. 1996;49(12):1009-1011.
4. Wegner RE, White RJ, Hasan S, Raj M, Monga D, Finley G, et al. Anal adenocarcinoma: Treatment outcomes and trends in a rare disease entity. *Cancer Med*. 2019;8(8):3855-3863.
5. Franklin RA, Giri S, Valasareddy P, Lands LT, Martin MG. Comparative survival of patients with anal adenocarcinoma, squamous cell carcinoma of the anus, and rectal adenocarcinoma. *Clin Colorectal Cancer*. 2016;15(1):47-53.
6. Park H. Survival outcomes after initial treatment for anal adenocarcinoma: A population-based cohort study. *Clin Colorectal Cancer*. 2020;19(3):e75-82.
7. Rosen LS, Jacobs IA, Burkes RL. Bevacizumab in colorectal cancer: Current role in treatment and the potential of biosimilars. *Target Oncol*. 2017;12(5):599-610.
8. Gogna S, Bergamaschi R, Kajmolli A, Gachabayov M, Rojas A, Samson D, et al. Clinicopathologic features and outcome of adenocarcinoma of the anal canal: A population-based study. *Int J Surg Oncol*. 2020;2020:5139236.
9. Kounalakis N, Artinyan A, Smith D, Mojica-Manoso P, Paz B, Lai LL. Abdominal perineal resection improves survival for nonmetastatic adenocarcinoma of the anal canal. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(5):1310-1315.
10. Yoshitani S, Hosokawa K, Yokoi M, Kinami S, Omote K, Ueda N, et al. [A case of anal canal carcinoma with systemic lymph node metastases successfully treated by bevacizumab+mFOLFOX6 therapy]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2009;36(12):2229-2231.

11. Yamauchi M, Okamoto Y, Doi M, Shinozaki K. [mFOLFOX6 for treatment of anal canal cancer with disseminated carcinomatosis of bone marrow--a case report]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2010;37(11):2209-2211.
12. Ma H, Wu X, Tao M, Tang N, Li Y, Zhang X, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-based maintenance therapy in metastatic colorectal cancer: A Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(50):e18227.
13. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, Maspero F, et al. FOLFIRI-bevacizumab as first-line chemotherapy in 3 500 patients with advanced colorectal cancer: A pooled analysis of 29 published trials. *Clin Colorectal Cancer*. 2013;12(3):145-151.
14. Beretta GD, Petrelli F, Stinco S, Cabiddu M, Ghilardi M, Squadroni M, et al. FOLFIRI + bevacizumab as second-line therapy for metastatic colorectal cancer pretreated with oxaliplatin: A pooled analysis of published trials. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2013;30(1):486.

RECONSTRUCCIÓN DE PARED COSTAL EN CONDROSARCOMA CLÁSICO DE ARCOS COSTALES A PROPÓSITO DE UN CASO

JESÚS G LUZARDO F, MARELLYS A MATHEUS, JORGE MOSQUERA, LUIS YÁNEZ, IVÁN TORTOLERO, EDDY V MORA, MARÍA I COBOS

CENTRO DE INVESTIGACIONES MÉDICAS Y BIOTECNOLÓGICAS UNIVERSIDAD DE CARABOBO (CIMBUC), SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA, SERVICIO DE TUMORES MIXTOS. INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO" VALENCIA, ESTADO CARABOBO.

RESUMEN

OBJETIVO: Los tumores de pared costal son neoplasias poco frecuentes y de difícil tratamiento. Por su localización, los pacientes se presentan con una tumoración, dolor y dificultad respiratoria. **CASO CLÍNICO:** Se trató de una paciente de 57 años con un tumor de pared costal. Fue intervenida en nuestro hospital en el año 2019. Se le realizó una resección en bloque, mastectomía total tipo Halsted no radical izquierda con pared costal anterior (4^o, 5^o y 6^o arcos costales) y reconstrucción con interposición de malla, alambre Kirschner y colgajo de dorsal ancho. La evolución posoperatoria fue satisfactoria. El resultado de la biopsia definitiva reporta condrosarcoma clásico grado II de Evans. **CONCLUSIÓN:** Es importante que los pacientes con tumores de pared costal tengan una valoración preoperatoria para lograr resultados quirúrgicos y funcionales adecuados, con disminución de la morbilidad y mortalidad posoperatoria.

PALABRASCLAVE: Tumor, pared costal, condrosarcoma, cirugía, biopsia.

SUMMARY

OBJECTIVE: The primary tumors of the chest wall are uncommon and difficult to treat because of the location the patients present a mass, pain and respiratory shortness. **CLINICAL CASE:** A 57 year old woman presented in our institution with a chest wall mass. A whole tumor was excised in a block with 4th, 5th and 6th ribs, along with a left non radical Halsted mastectomy. The reconstruction of the defect was made with the interposition of the metallic wire and dorsal muscle flap. The postoperative evolution was satisfactory. The final diagnosis was chondrosarcoma Evan's Grade II. The patient had an uneventful post operative course. **CONCLUSION:** The curative therapy of the chest wall chondrosarcomas is an adequate surgical resection. The proper evaluations of the patient are the keys for successful treatment and functional results, also lower mobility and mortality.

KEY WORDS: Tumor, chest wall, chondrosarcoma, surgery, biopsy.

Recibido: 28/08/2021 Revisado:19/09/2021

Aceptado para publicación:17/12/2021

Correspondencia: Dr. Jesús Luzardo. Instituto Oncológico "Dr. Miguel Pérez Carreño. Naguanagua, Bárbula Estado Carabobo. Tel: 4246285444 E-mail: jglf.88@gmail.com

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

INTRODUCCIÓN

Los tumores malignos primarios de pared costal representan un grupo heterogéneo de neoplasias que se originan de partes blandas, huesos y cartílagos, de estos el condrosarcoma, es el más frecuente ⁽¹⁾. Se trata de una neoplasia productora de cartílago que afecta principalmente los huesos largos (fémur proximal; húmero proximal, fémur distal y costillas) y huesos planos como la cadera. Las costillas, son el quinto o sexto lugar de localización, representando un 6 % de todos los condrosarcomas ⁽²⁻⁴⁾.

Los pacientes generalmente se presentan con dolor torácico asociado o no a tumor palpable, algunos con síntomas respiratorios por compresión cuando la lesión es grande o intra-torácica ⁽⁵⁾.

En estos pacientes es importante una planificación previa de la intervención que incluya el diagnóstico histológico preoperatorio para determinar los márgenes adecuados de resección, la extensión de la resección de la pared torácica y la forma de reconstrucción cuando genera grandes defectos ^(1,6-8).

Presentamos una paciente con un condrosarcoma del 5º arco costal anterior izquierdo, describimos la técnica quirúrgica utilizada para su resección y reconstrucción de la pared costal y realizamos una revisión de la literatura.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente femenina de 57 años de edad quien inició enfermedad actual hace 10 años caracterizada por dolor y discreto aumento de volumen en mama izquierda en cuadrantes inferiores. En diciembre de 2012 se le realizó una mastectomía parcial izquierda (MPI) por lesión nodular palpable en unión de cuadrantes inferiores de mama izquierda (UCI), cuya biopsia fue informada como “cambios fibro-

quísticos”. Persiste con aumento de volumen lento y progresivo no doloroso, consulta a nuestro centro el 15 de marzo de 2019 por disnea y lesión retro-mamaria izquierda. Antecedentes de importancia: exéresis de nódulo de mama izquierda, cuya biopsia reportaron: quiste simple más condición fibroquística. Al examen físico la paciente se encontraba disneica, con murmullo vesicular abolido en 2/3 inferiores de campo pulmonar izquierdo, se observa un tumor en mama izquierda, consistencia pétreo, piel brillante, con red venosa colateral, no dolorosa a la palpación que ocupa la totalidad de la mama, sin adenopatías axilares y supraclaviculares. Resto del examen físico dentro de lo normal (Figura 1A).

Entre los estudios de imágenes que se realiza, muestra una de RX tórax simple AP-L de 2019, donde se observa derrame pleural izquierdo con desplazamiento del cardiomediatino a la derecha (Figura 1B). Una RX de tórax PA de 2012 donde se evidencia cambios en la densidad ósea del 5º arco costal anterior izquierdo con pérdida de la cortical y TAC de tórax con contraste del mismo año en la cual se identifica un tumor de 4 cm x 5 cm en el 5º arco costal, de bordes definidos, de crecimiento expansivo con línea fina de cortical residual de la costilla sin signos de extensión a tejidos blandos, tórax o mama (Figura 2). En abril de 2019 realiza tomografía de tórax (Figura 3) con contraste y reconstrucción en 3D, donde se observa una lesión de 30 cm x 20 cm, que compromete 4º 5º y 6º arco costal anterior, expansiva, lítica, bordes mal definidos con destrucción de la cortical, desplazando pulmón izquierdo y mediastino sin infiltrarlos, compromete la totalidad de la mama izquierda, en relación íntima con el pericardio desplazándolo a línea media y derrame pleural izquierdo masivo.

El 28/05/19 se le realiza toma de biopsia con aguja gruesa, (B19-1276) cuyo resultado reporta: lesión condromixoide.



Figura 1. TAC de tórax con contraste y reconstrucción 3D 2019: lesión voluminosa, de crecimiento expansivo, que rompe la cortical, se extiende a la mama izquierda, cavidad torácica y mediastino izquierdo.



Figura 2. Vista frontal y lateral de mama izquierda con masa gigante de 30 cm x 20 cm, de consistencia indurada, con red venosa colateral. B: Radiología simple AP y lateral izquierdo donde se observa un velamiento extenso de los 2/3 inferiores del campo pulmonar izquierdo, con derrame pleural.



Figura 3. RX de tórax AP y TAC de tórax contrastado y reconstrucción 3D 2012. A. Se evidencia cambios en la densidad y ruptura de la cortical del 5º arco costal anterior izquierdo. B. Presencia de masa expansiva, lítica de 4 cm x 5 cm en quinto arco costal anterior izquierdo.

TÉCNICA QUIRÚRGICA

Se realizó resección en bloque del tumor mediante mastectomía total izquierda, tipo Halsted no radical (Figura 4A), con resección del 4º, 5º y 6º arco costal anteriores (Figura 4B) (20 cm aproximadamente), realizándose disección del tumor intratorácico del pericardio y pulmón (Figura 4C), los cuales no presentaban signos de infiltración (Figura 5) y previa aspiración

del derrame pleural. Se reconstruye colocando una malla de Proceed® (malla dual con una cara parietal de polipropileno y una visceral de polidioxanona) (Figura 6), la estabilización de la pared torácica anterior mediante un entramado horizontal y vertical con alambre de Kirschner (modificación de la técnica de Leininger)⁽⁹⁻¹¹⁾ y cierre del defecto de partes blandas con colgajo miocutáneo del dorsal ancho⁽¹²⁾ (Figura 7).



Figura 4. A: mastectomía tipo Halsted no radical. B: resección del tercer, cuarto y quinto arcos costales izquierdos. Se observa desplazamiento del pulmón. C: tumor desplazando el pericardio (Flecha). D: pieza definitiva.

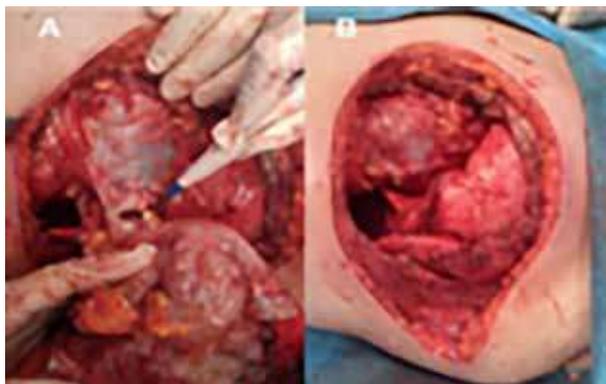


Figura 5. A. Disección del pericardio. B. Defecto en el pericardio.



Figura 6. Estabilización de pared costal (4º, 5º y 6º arco costal anterior) mediante entramado horizontal y vertical con alambre de Kirchner, previa colocación de malla de Proceed®.



Figura 7. Confección de colgajo del dorsal ancho para cubrir defecto definitivo.

La paciente evolucionó satisfactoriamente, con hemitórax izquierdo hipo-expansible y murmullo vesicular audible en ambos campos pulmonares sin agregados (Figura 8), presenta sin embargo, en herida quirúrgica área de "tórax paradójico" sin compromiso ventilatorio.

La biopsia definitiva (B19-785) concluyó un condrosarcoma clásico grado II de Evans, con infiltración a la mama izquierda, tejido subcutáneo, alcanzando la dermis papilar. El margen de resección profunda y ósea esternal se encontraba infiltrado. No se observaron émbolos vasculares o linfáticos (Figura 9). Se refiere a radioterapia por presentar márgenes positivos.



Figura 8. A: radiología posquirúrgica. B: tórax hipo-expansible.

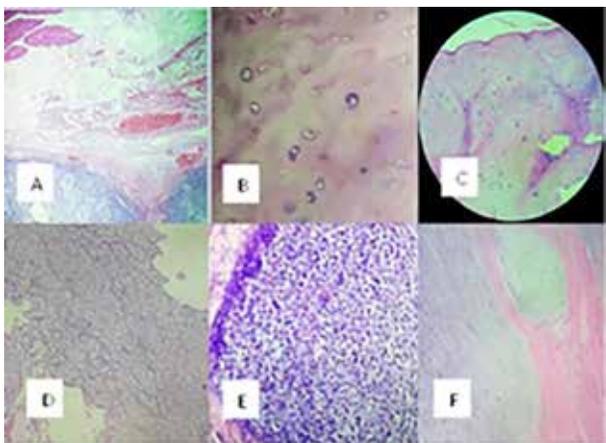


Figura 9. A: borde de resección profundo con lóbulos de neoplasia condroide. B: áreas de lesión hipo celular, con escaso pleomorfismo. C: incremento moderado de la celularidad. D: mayor hiper celularidad, con escaso pleomorfismo, sin figuras mitóticas. E: focos de células pleomórficas, de núcleos hiperocrómicas con atipias marcadas. F: nidos de neoplasia bien diferenciada, infiltrando el tejido subcutáneo.

DISCUSIÓN

La integridad y la estabilidad de la pared torácica son los principales factores que aseguran la protección de los órganos intratorácicos

y una función respiratoria adecuada. Las indicaciones para realizar resecciones de la pared torácica son tumores benignos, malignos y metastásicos ⁽¹¹⁾. Los objetivos principales de este tipo de intervenciones son lograr una resección adecuada y el restablecimiento de la estabilidad de la pared torácica, con la finalidad de lograr un buen funcionamiento pulmonar y un resultado estético aceptable.

La cirugía sigue siendo la herramienta fundamental en el tratamiento de los tumores primarios malignos de la pared torácica, porque tienden a ser resistentes a la quimioterapia o la radioterapia. El propósito de la cirugía radical es la extirpación adecuada del tumor con un amplio margen libre de enfermedad.

El condrosarcoma primario de pared costal es un tumor poco frecuente ⁽¹³⁾. En ellos es primordial que las resecciones tengan un margen adecuado entre 2 cm (para los condrosarcomas bien diferenciados) y 4 cm a 6 cm para los condrosarcomas poco diferenciados, esto es la resección de 1 a 2 costillas por debajo y por arriba de la lesión, de esta manera se minimiza el riesgo de recurrencia local ^(6,8).

El segundo objetivo de las resecciones amplias de la pared torácica, es planificar una serie de estrategias de reconstrucción que garanticen estabilidad y funcionalidad. Esta reconstrucción consta de dos partes, primero la estabilización del tórax óseo y segundo la cubierta del defecto. En realidad, varios materiales sintéticos, biológicos y metálicos están disponibles para reconstruir los defectos de la pared torácica, pero cada material protésico tiene sus propias ventajas y desventajas y ninguno ha demostrado ser claramente superior ^(14,15). Para suministrar rigidez al tórax se utilizan halo injertos óseos, estos deben tener la rigidez óptima para la estabilidad y radio opacidad suficiente que permitan el seguimiento radiológico. Para cubrir el defecto se utiliza transferencia de músculos, la interposición de epiplón o material protésico ⁽⁹⁾.

Existen una gran variedad de mallas sintéticas que presentan las ventajas de una fácil manipulación y estabilidad⁽¹⁶⁾. Todos ellos, más o menos, cumplen con las características del material protésico ideal según lo determinado por Le Roux y col.⁽¹⁷⁾ a. Rigidez para abolir el movimiento paradójico. b. Inercia para permitir el crecimiento de tejido fibroso y disminuir la probabilidad de infección. c. Maleabilidad a la forma apropiada en el momento de la operación d. Radio lucidez para crear una referencia anatómica para hacer un mejor seguimiento e identificar una posible recaída neoplásica local. La mayoría de los parches son mallas sintéticas no absorbibles: parches de tejido blando de polipropileno, poliéster y politetrafluoroetileno (PTFE), generalmente doblados y suturados a costillas adyacentes y fascia para cubrir la superficie inmediata del defecto de la pared torácica.

Algunos autores informaron una tasa de infección entre 10 % y 25 % para las mallas sintéticas y la necesidad de eliminar la malla infectada para resolver el problema⁽¹⁶⁾. En estos casos, se podría considerar una malla de Vicryl debido a su material inerte, no antigénico, biocompatible y de absorción lenta o una malla biológica tan similar a la prótesis de pericardio bovino.

Recientemente se propusieron mallas de titanio (MDF Médica®) que presentan más resistencia que las mallas sintéticas, manteniendo la misma plasticidad y adaptabilidad en el defecto de la pared torácica. La malla de 5 mm de espesor podría obtener la rigidez adecuada en la pared torácica, evitando lesiones en los órganos endotorácicos, preservando el sistema por infección para la condición inerte de titanio y resultando bien tolerado por el paciente. Todas estas mallas a menudo resultan seguras y útiles para resolver el defecto de la pared torácica, pero para defectos anteriores, esternal o posterior inferior podría ser insuficiente, incluso si está

bien suturado y estirado como un tambor, para proteger los órganos internos⁽¹⁶⁾.

El metacrilato de metilo generalmente se intercala entre dos capas de la malla para fortalecer la rigidez de la reconstrucción. Podría prepararse en el campo quirúrgico, donde una primera capa de malla de polipropileno se fija directamente sobre la base del defecto de la costilla y el sustituto de metacrilato de metilo se agrega a la forma del defecto y se cubre con una segunda capa de la prótesis, endureciendo un reacción exotérmica y volverse rígido y formar un molde que se ajusta al defecto. Con esta técnica, sobre todo para defectos extensos de la pared torácica anterior y lateral, se evitan los movimientos paradójicos y las deformidades torácicas^(16,18). Sin embargo, el material de metacrilato de metilo parece no ser permeable a los fluidos y, por lo tanto, se considera que aumenta el dolor y la rigidez excesiva de la pared torácica. Es posible una fractura del metacrilato y sobre todo aumenta el riesgo de infección⁽¹⁷⁾.

El PTFE (*GORE-TEX*) es otro material muy adecuado y comúnmente utilizado para la reconstrucción de la pared torácica. Similar al metacrilato de metilo, el PTFE es hermético y provoca una reacción mínima de cuerpo extraño; sin embargo, es flexible, lo que le permite adaptarse a la pared torácica. Un taladro óseo o un clip de toalla afilado funcionan bien, creando agujeros en las costillas para la fijación. El PTFE se puede usar para estabilizar defectos grandes de la pared torácica y debe cubrirse completamente con tejido viable después de la implantación. Su uso está absolutamente contraindicado en campos infectados⁽¹⁹⁾.

Las barras de titanio se introdujeron para apoyar la reconstrucción de la pared torácica después de la demolición por enfermedad neoplásica, como para reparar las fracturas de la caja torácica después de un traumatismo y dehiscencia esternal. El titanio es un material protésico ideal, que tiene una alta resistencia

a la corrosión, un peso específico bajo, una notable resistencia a la tracción, es diamagnético, biológicamente inerte y altamente biocompatible con pocas complicaciones, entre las cuales la más descrita son las fracturas de dicho material que se presentan en del 0 %-11 %⁽¹¹⁾ a mayor desventaja es su alto costo.

Tanto los materiales bioprotésicos humanos, halo injertos y homoinjertos crio preservados, se utilizan con mayor frecuencia para restaurar la integridad estructural en defectos de la pared torácica grande. La principal ventaja es que pueden incorporarse al tejido nativo con revascularización y repoblación celular, lo que los hace más resistentes a las infecciones y útiles en campos contaminados⁽¹⁰⁾. Este tipo de procedimiento requiere de la disponibilidad de un banco de tejido, el cual carece en nuestra institución.

Independientemente de la técnica utilizada para establecer la estabilidad esquelética, la cobertura total del tejido de la prótesis es obligatoria, utilizando sutura directa, injertos de piel, colgajos de avance local, colgajos miocutáneos pediculados o colgajos libres. La selección de la transferencia de tejido adecuada requiere la evaluación de las cicatrices quirúrgicas, la dimensión del defecto, la necesidad de material protésico o cobertura de vísceras, y si se requiere un volumen de tejido adicional para llenar un espacio vacío⁽²⁰⁾.

Entre los diversos músculos utilizados, el dorsal ancho se considera el caballo de batalla en la reconstrucción de la pared torácica antero lateral, porque este colgajo permite cubrir toda la pared torácica ipsilateral⁽¹⁹⁾. El pectoral mayor se tiene en cuenta como el colgajo principal para la cobertura de defectos de la pared torácica esternal y anterosuperior, son colgajos pediculados⁽²¹⁾.

El colgajo del recto abdominal, alimentado por sistemas epigástricos superiores o inferiores profundos, ofrece una versatilidad incomparable del diseño de la isla de la piel (pedículo de la piel

orientado verticalmente (VRAM) - transversal (TRAM)), lo que ha permitido una amplia aplicación de este colgajo para la cobertura de defectos antero lateral o anterior⁽¹⁹⁾.

Los colgajos musculares libres pueden estar indicados si el grupo muscular local ha sido resecado, previamente lesionado o irradiado⁽¹⁹⁾. En la parte posterior (*latissimus dorsi, parascapular*), un colgajo fasciocutáneo o miocutáneo, en el muslo, el tensor de la fascia lata y el TRAM son algunos de los colgajos libres que generalmente se usan. El colgajo del omento mayor es otra gran opción para reparar defectos en la pared torácica anterior, en caso de que los colgajos pediculados o los colgajos libres mencionados anteriormente fallen o no sean adecuados.

En 1973 Leininger y col., describieron una técnica para estabilizar la pared costal⁽⁷⁾. Esta fue modificada por el Guzmán F y col., Servicio de Cirugía de Tórax en el Hospital Universitario de Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela en el año 2010 mediante la realización de un entramado horizontal y vertical con sutura de poliglactin 910 y malla de Marlex.

En nuestro caso se utilizaron alambres de Kirschner y malla dual (PROCEED[®]) con recubrimiento del defecto con colgajo de dorsal ancho que permitió una buena estabilidad de la pared torácica, un adecuado manejo ventilatorio posoperatorio y buenos resultados estéticos (Figura 10). La utilización de la malla PROCEED[®] por ser dual, es decir, que posee doble superficie, una visceral, lisa que es la que está en contacto con el parénquima pulmonar y otra corrugada, cara parietal. La finalidad del uso de este tipo de malla aparte de brindar una cobertura del defecto creado por la resección, es brindar una superficie que simule la pleura. Esta se fija en los bordes, más no en la zona central, es lo que determina que estos pacientes se comporten con un tórax inestable o paradójico, con complicaciones ventilatorias leves o moderadas.

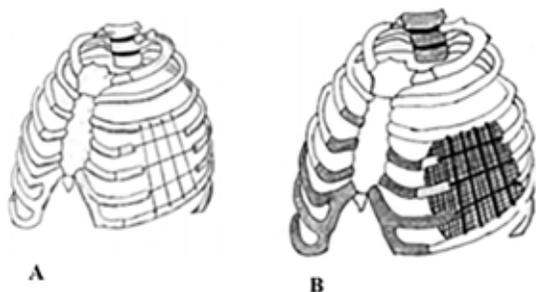


Figura 10. A. Estabilización de la pared torácica con la técnica de Leininger. B. Estabilización de la pared torácica con la técnica de Leininger e interposición de malla.

La técnica de entramado con alambres de Kirschner, con previa interposición de malla, permitió una estabilidad de la pared torácica y este a su vez poder realizar resecciones amplias para adquirir márgenes óptimos, con buena evolución posoperatoria.

El defecto amplio de partes blandas posterior a la mastectomía total izquierda tipo Halsted no radical, realizada por necesidad en vista de la extensión y compromiso del tumor, se repara con colgajo miocutáneo del dorsal ancho. Este colgajo es ampliamente descrito en la literatura como un colgajo miocutáneo pediculado, cuya pastilla provee una buena cantidad de músculo y piel para cubrir grandes defectos. Nosotros decidimos implementar esta técnica que posee pocas probabilidades de necrosis tisulares, es relativamente rápida y se consigue un muy buen tejido vascularizado, dando en nuestro caso un buen resultado estético.

La complicación más importante de las resecciones amplias de la pared torácica es la inestabilidad de la pared torácica y generalmente los pacientes intervenidos necesitan ventilación mecánica posoperatoria, algunos incluso ameritan una intubación prolongada con el riesgo

de neumonía nosocomial y neumonía asociada al ventilador.

La paciente permanece en la unidad de cuidados posoperatorios con ventilación mecánica durante 12 h, con parámetros ventilatorios y paraclínicos normales, estuvo 4 días posteriormente en hospitalización y egresa en buenas condiciones clínicas con área de tórax paradójico sin compromiso ventilatorio.

A los 3 meses del posoperatorio, la paciente presenta recaída local masiva con nódulos múltiples en pared torácica anterior, posterior y diafragmática, tejidos blandos de axila y región infraclavicular izquierda, en espera de iniciar radioterapia, no siendo posible planificarla y decidiéndose tratamiento sistémico paliativo.

Hay que tener una mirada al futuro y a pesar de los avances recientes en el diseño de barras protésicas de titanio para reparar muchas configuraciones de defectos de la pared torácica, las prótesis están lejos de ser ideales todavía una opción definitiva ⁽²¹⁾. Hubo buenos resultados con el uso de materiales bioabsorbibles (ácido poliglicólico, ácido poli-láctico, etc.) para la reparación de la pared torácica. Un nuevo desarrollo reciente podría ser una tomografía computarizada con imágenes tridimensionales (3D) reconstruidas, que podrían guiar la creación, a través de una tecnología de impresión 3D, resina, polímero, metal y prótesis de biomaterial degradable. Se puede usar una combinación de materiales, algunos biodegradables, otros para hacer rígida la estructura y una evolución que permita el crecimiento y la colonización por las propias células del paciente ⁽²¹⁾. Estas evoluciones tienden a tener una prótesis adaptada al hábito y la enfermedad del paciente.

El condrosarcoma clásico representa el 90 % de los tumores malignos primarios de todos los casos de pared costal. Se trató de un condrosarcoma de bajo grado con 10 años de evolución. Se planificó la resección quirúrgica evaluando diferentes técnicas y materiales (mallas

sintéticas, epiplón, metacrilato, barras y placas de titanio), decidiéndose por la técnica de Leininger modificada, por disponibilidad de recursos y costos. El tratamiento de los pacientes con tumores de pared torácica debe ser personalizado o individualizado, teniendo en cuenta sus estados generales y expectativas de vida el cual debe ser llevado a cabo por un equipo multidisciplinario. Entre las diferentes técnicas que mencionan en la literatura, todas tienen ventajas así como desventajas, sin embargo, el objetivo principal que se busca lograr es la resección con márgenes adecuados y la estabilidad de la pared torácica, con la finalidad de cumplir siempre que se pueda con los tres objetivos fundamentales: margen oncológico, función ventilatoria adecuada y resultados estético aceptable.

REFERENCIAS

- Graeber GM, Snyder RJ, Fleming AW, Head HD, Lough FC, Parker JS, et al. Initial and long term results in the management of primary chest wall neoplasm. *Ann Thorac Surg.* 1982;34:664-673.
- Ochsner A, Lucas GL, McFarland GB. Tumours of the thoracic skeleton. Review of 134 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1966;52:311-321.
- Walsh GL, Davis BM, Swisher SG, Vaporciyan AA, Smythe W, Willis-Merriman K, et al. A single institutional, multidisciplinary approach to primary sarcomas involving the chest wall requiring full thickness resections. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121:48-60.
- LeRoux BT, Shama DM. Resection of tumours of the chest wall. *Curr Probl Surg.* 1983;20:345-386.
- Arnold PG, Pairolero PC. Chest-wall reconstruction: An account of 500 consecutive patients. *Plast Reconstr Surg.* 1996;98:804-810.
- Banic A, Ris HB, Erni D, Striffeler H. Free latissimus dorsi flap for chest wall repair after complete resection of infected sternum. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(4):1028-1032.
- Leininger BJ, Barker WL, Langston HT. A simplified method of chest wall reconstruction. *Ann Thorac Surg.* 1972;13(3):258-260.
- Martini N, Huvos AG, Burt ME, Heelan RT, Bains MS, McCormack PM, et al. Predictors of survival in malignant tumors of the sternum. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111:96-105.
- Rupprecht H, Spriewald BM, Hoffmann AR. Successful removal of a giant recurrent chondrosarcoma of the thoracic wall in a patient with hereditary multiple exostoses. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27:216-217.
- Ng CS. Recent and future developments in chest wall reconstruction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;27(2):234-239.
- Chapelier AR, Missana MC, Couturaud B, Fadel E, Fabre D, Mussot S, et al. Sternal resection and reconstruction for primary malignant tumors. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:1001-1006.
- Koto K, Sakabe T, Horie N, Ryu K, Murata H, Nakamura S, et al. Chondrosarcoma from the sternum: Reconstruction with titanium mesh and a transverse rectus abdominis myocutaneous flap after subtotal sternal excision. *Med Sci Monit.* 2012;18:CS77-81.
- Athanassiadi K, Kalavrouziotis G, Rondogianni D, Loutsidis A, Hatzimichalis A, Belleniset I. Primary chest wall tumors: Early and long-term results of surgical treatment. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19:589-593.
- Weyant MJ, Bains MS, Venkatraman E, J Downey RJ, Park BJ, Flores RM, et al. Results of chest wall resection and reconstruction with and without rigid prosthesis. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:279-285.
- Deschamps C, Tirnaksiz BM, Darbandi R, Trastek VF, Allen MS, L Miller DL, et al. Early and long-term results of prosthetic chest wall reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117:588-591.
- Thomas PA, Brouchet L. Prosthetic reconstruction of the chest wall. *Thorac Surg Clin.* 2010;20:551-558.
- Butler CE, Langstein HN, Kronowitz SJ. Pelvic abdominal and chest wall reconstruction with AlloDerm in patients at increased risk for mesh-related complications. *Plast Reconstr Surg.* 2005;116:1263-1275.
- McCormack P, Bains MS, Beattie EJ, Martini N. New trends in skeletal reconstruction after resection of chest wall tumors. *Ann Thorac Surg.* 1981;31:45-52.
- Seder CW, Rocco G. Chest wall reconstruction after extended resection. *J Thorac Dis.* 2016;8(Supl 11):S863-S871.

20. Nahai F, Morales L, Jr, Bone DK, Bostwick J. Pectoralis major muscle turnover flaps for closure of the infected sternotomy wound with preservation of form and function. *Plast Reconstr Surg.* 1982;70:471-474.
21. Turna A, Kavakli K, Sapmaz E, Arslan A, Caylak H, Gokceet H, et al. Reconstruction with a patient-specific titanium implant after a wide anterior chest wall resection. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18:234-236.

INMUNOHISTOQUÍMICA PARA EVALUACIÓN DE LA SOBRE-EXPRESIÓN DE EGFR, PD-L1 Y REORDENAMIENTO ALK EN CARCINOMAS PULMONARES

RUT ESTER SÁNCHEZ ANAYA, VICTORIA GARCÍA DE BARRIOLA, ALICIA MARÍA MACHADO RIVAS

CENTRO MÉDICO DOCENTE LA TRINIDAD, INSTITUTO ANATOMOPATOLÓGICO "DR. JOSÉ A O'DALY". CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar el rendimiento diagnóstico de la inmunohistoquímica para determinar la sobreexpresión del EGFR, PD-L1 y reordenamiento ALK en los carcinomas de pulmón en biopsias del laboratorio de Anatomía Patológica del Centro Médico Docente la Trinidad en el período enero 2010 - octubre 2020. **MÉTODO:** Estudio descriptivo, retrospectivo, observacional y experimental en el que se evaluaron todos los casos de carcinomas pulmonares recibidos en laboratorio de Anatomía Patológica del Centro Médico Docente la Trinidad realizando estudio de inmunohistoquímica con los anticuerpos EGFR, ALK y PD-L1 para su análisis histológico. **RESULTADOS:** La edad promedio fue 67,88 años ($\pm 12,171$ DE, rango 50 a 99 años). El 48,28 % fueron de sexo masculino y 34,48 % de sexo femenino. El diagnóstico más común previo al estudio inmunohistoquímico fue carcinoma de células no pequeñas (23,08 %). Un total de 20,6 % de los casos mostraron inmunomarcaje positivo para EGFR. La positividad para ALK se observó en 24,13 % de los casos. La inmunoreactividad para PD-L1 se observó en 34,48 % de los casos. La expresión de EGFR está relacionada positivamente con la expresión de ALK y PD-L1. La expresión de ALK presentó asociación positiva con la expresión de EGFR. No se observó significancia estadística con la asociación tipo histológico y alguno de estos tres anticuerpos **CONCLUSIÓN:** El estudio de inmunohistoquímica es un método confiable para la determinación de mutaciones EGFR, ALK, y expresión PD-L1 importante como factores pronósticos y predictivos en pacientes con carcinomas pulmonares.

PALABRAS CLAVE: Carcinomas, pulmonares, células no pequeñas, inmunohistoquímica, marcadores, mutaciones, EGFR, ALK, PD-L1.

Recibido: 30/11/2021 Revisado: 03/01/2022

Aceptado para publicación: 18/02/2022

Correspondencia: Dra. Rut E Sánchez A. Centro Médico Docente La Trinidad, Caracas, Venezuela. E-mail: sanchitarut@gmail.com

SUMMARY

OBJECTIVE: To evaluate the diagnostic performance of the immunohistochemistry to determine the overexpression of the EGFR, PD-L1 and ALK rearrangement in the lung carcinomas in biopsies of the Pathological Anatomy laboratory of the Trinidad Medical Teaching Center in the period January 2010-october 2020. **METHOD:** A descriptive and retrospective, observational and experimental study will be carried out in which all cases of lung carcinomas received in the Pathological Anatomy laboratory of the Teaching Medical Center of Trinidad in the period January 2010-october 2020 was evaluated, conducting an immunohistochemistry study with the EGFR, ALK and PD-L1 antibodies for histological analysis. **RESULTS:** The mean age was 67.88 years old (± 12.171 SD, range 50 to 99 years). 48.28 % were male and 34.48 % female. The most common diagnosis prior to the immunohistochemically study was non-small cell carcinoma (23.08 %). A total of 20.6 % of the cases showed positive immuno-labeling for EGFR. ALK positivity was observed in 24.13 % of the cases. Immunoreactivity for PD-L1 was observed in 34.48 % of the cases. The EGFR expression is positively related to ALK and PD-L1 expression. The expression of ALK showed a positive association with the expression of EGFR. No statistical significance was observed with the histological type association and any of these three antibodies. **CONCLUSION:** The immunohistochemically study is a reliable method for the determination of EGFR, ALK mutations, and PD-L1 expression important as prognostic and predictive factors in patients with carcinomas pulmonary.

KEY WORDS: Carcinomas, lung, non-small cell, immunohistochemistry, markers, mutations, EGFR, ALK, PD-L1.

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

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón figura entre los cinco tipos de neoplasias que ocasionan más números de muertes en el mundo, epidemiológicamente en Venezuela constituye la segunda causa de muerte por cáncer en hombres y la tercera causa en mujeres después del cáncer de próstata, cuello uterino y mama respectivamente según el boletín epidemiológico de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del 2014, incidencia que se mantiene hasta la fecha según la Sociedad Anticancerosa de Venezuela para el año 2016⁽¹⁾.

El adenocarcinoma (ADC) es el cáncer de pulmón más frecuente que corresponde al 40 %-50 % de los cánceres de pulmón mientras que el carcinoma de células escamosas (CCE) representa el 30 % de todos los cánceres de pulmón en hombres y 20 % en mujeres, por lo tanto es el segundo en frecuencia, ambos constituyen un grupo denominado carcinomas de células no pequeñas^(2,3).

En general las células tumorales manifiestan aberraciones genéticas complejas que ocurren durante la carcinogénesis de etapas múltiples. La inestabilidad o selección genómica conduce a aberraciones que pueden agruparse en seis vías esenciales: 1. La adquisición de señales de crecimiento autosuficientes o autónomas; 2. Insensibilidad a las señales inhibitoras del crecimiento. 3. Resistencia a las señales de apoptosis. 4. Potencial de proliferación ilimitado. 5. Angiogénesis sostenida, invasión y metástasis^(4,5).

Cada una de estas vías está regulada por otros conjuntos de sub-rutas que interactúan, lo que resulta en redundancia y complejidades adicionales. Apesar de esto, algunas aberraciones moleculares son más propensas que otras a influir en el comportamiento clínico de un cáncer, incluido el riesgo de metástasis. Dichas aberraciones, una vez identificadas, podrían

servir como marcadores de pronóstico⁽⁶⁾.

Estos marcadores pueden estar representados potencialmente por cambios en el número de copias de genes, expresión de ARN mensajero (ARNm) o niveles de expresión de proteínas. La inmunohistoquímica (IHQ) es un método práctico que permite localizar antígenos específicos en tejidos o células basadas en el reconocimiento antígeno-anticuerpo; busca explorar la especificidad proporcionada por la unión de un anticuerpo con su antígeno a nivel de microscopía óptica evaluando los cambios en la expresión de proteínas en histopatología, proporciona una evaluación semicuantitativa de la abundancia de proteínas y también define la localización celular de la expresión. Estas consideraciones han llevado al uso extensivo de IHQ para la valoración pronóstica y predictiva en el cáncer⁽⁷⁾.

Un factor pronóstico generalmente se define como un factor medido antes del tratamiento, que tiene un impacto en el resultado del paciente “independientemente” del tratamiento recibido o de la clase general de tratamiento, mientras que un factor predictivo es un factor que se espera que pueda identificar a los pacientes que se beneficiarán de un tratamiento específico⁽⁸⁾.

El gen con las mutaciones más frecuentes en carcinomas de células no pequeñas es el *EGFR* (*receptor del factor de crecimiento epidérmico*), se sobre-expresa con frecuencia en el 40 %-80 % de los casos CPCNP, cumple una función importante en la supervivencia y proliferación de las células tumorales, es un receptor miembro de la familia tirosina quinasa (TK) que posee una acción esencial en el desarrollo y la progresión del carcinoma de células no pequeñas^(4,5). Se ha informado que las vías de señalización de *EGFR* podrían influir en la angiogénesis, activación y regulación de la proliferación celular. Diversos estudios en la actualidad sugieren que el estado mutante del *EGFR* puede ser un factor predictivo para la respuesta a la quimioterapia

citotóxica y el pronóstico de pacientes con carcinoma pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) avanzado ⁽⁹⁾.

Por otra parte, el gen del receptor de la tirosina quinasa del linfoma anaplásico (EML4-ALK) se ha identificado como un potente controlador oncogénico en el CPCNP, en particular ADC. Define un subgrupo único de ADC pulmonar, que puede responder a los inhibidores de ALK (proteína de linfoma anaplásico) ⁽¹⁰⁾.

EGFR y *ALK* son importantes impulsores oncogénicos en el cáncer de pulmón de células no pequeñas ⁽¹¹⁾ así como *ROSI* y *KRAS* ^(12,13). Los avances en agentes terapéuticos específicos ya han aprobado el tratamiento de pacientes con mutación *EGFR* y translocación *ALK* ⁽¹⁴⁾. Los primeros estudios sugirieron que las mutaciones de *EGFR* y los reordenamientos de *ALK* son mutuamente excluyentes ⁽¹⁵⁾. Sin embargo, se han informado casos aislados con alteraciones concomitantes de *EGFR* y *ALK* ^(16,17).

Un conjunto de CPCNP presenta una alteración genética por la cual evade la detección y eliminación por parte del sistema inmune a través de la expresión del ligando de muerte programada 1 (PD-L1). PD-L1 luego se une a su receptor, la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) e inicia una cascada de señalización que conduce al agotamiento de los linfocitos, un estado de función deteriorada de respuesta inmune adaptativa. En este contexto se ha implementado el uso de terapias inmunomoduladoras sobretodo en pacientes con fracaso a terapéutica convencional con quimioterapia con resultados prometedores ⁽¹⁸⁾.

Se conoce en la actualidad que la determinación por PCR en tiempo real (PCR-RT) e hibridación fluorescente *in situ* (FISH) de *EGFR*, *ALK* y *PD-L1* constituyen un factor pronóstico y predictivo en carcinomas pulmonares de células no pequeñas, sin embargo, sería de interés comprobar la eficacia de su determinación

por medio de estudio IHQ siendo este un método más sencillo y menos costoso. Por tal razón, se considera imperiosa la necesidad de utilizar la IHQ como método eficaz para determinar mutaciones genéticas relacionadas con sobreexpresión de *EGRF* *ALK* y *PD-L1* en carcinomas pulmonares de células no pequeñas, con el fin de comprobar su sensibilidad y especificidad lo que permitiría conocer la proporción de cada una de estas aberraciones en nuestra población. En la actualidad no existen estudios enfocados a la determinación de marcadores pronósticos y predictivos a través del método de IHQ en carcinomas pulmonares en nuestro país. En vista de esto es necesaria la realización de marcadores inmunohistoquímicos que se sobre-expresen en términos de mutaciones asociadas a carcinomas pulmonares lo que permitiría también un mejor tratamiento para nuestros pacientes y daría paso a investigaciones futuras sobre los comportamientos de estos tumores.

MÉTODO

Este estudio fue aprobado por la Comisión de Ética de la institución en el momento de la recolección y análisis de datos.

Es un estudio de tipo transversal, descriptivo, observacional. La población estuvo constituida por todas aquellas biopsias obtenidas por punción, fibro-broncoscopia o especímenes de resección quirúrgica que fueron diagnosticadas como carcinomas pulmonares en el Laboratorio de Patología del Centro Médico Docente la Trinidad en el período comprendido entre enero 2010 - octubre 2020.

La muestra consistió en todos los casos con el diagnóstico de carcinoma pulmonar en el estudio histopatológico que cumplieron con los criterios de inclusión: informe de solicitud de biopsia, láminas histológicas para revisión o el bloque

de parafina respectivo en el período establecido.

Se excluyeron todos aquellos casos sin material en archivo (láminas histológicas y/o bloques de parafina) y casos con material escaso para evaluación.

Se llevó a cabo una revisión exhaustiva de los archivos de biopsias pulmonares, registrados durante el período de estudio en el Laboratorio de Patología; a través de los libros de registro y sistema automatizado de registro de pacientes del Centro Médico Docente la Trinidad, además de las boletas de las solicitudes de cada una de las biopsias con sus resúmenes clínicos a fin de obtener los datos epidemiológicos y clínicos de interés para el estudio. Seguidamente, se revisaron los preparados histológicos teñidos con Hematoxilina y Eosina (HE) de cada una de las biopsias pulmonares provenientes de los diferentes centros asistenciales y que se encuentran almacenadas en el archivo. Una vez obtenidos todos los casos se procedió a realizar estudio inmunohistoquímico con EGFR, ALK y PD-L1 para su posterior análisis histológico.

Para el estudio IHC se utilizaron los siguientes anticuerpos con el respectivo kit de IHQ: 1. ALK: anticuerpo monoclonal de ratón, clon ALK1⁽¹⁾, marca Dako[®], se considerará positivo el inmunomarcaje citoplasmático y nuclear. 2. EGFR: anticuerpo monoclonal de ratón, clon H11, Dako[®], se considerará positivo el inmunomarcaje de membrana. 3. PD-L1: anticuerpo monoclonal de ratón, clon 405-9A11, marca *Diagnostic BioSystems*[®], se considerará positivo el inmunomarcaje de membrana.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calcularon la media y desviación estándar de las variables continuas. En el caso de las variables nominales se calcularán su frecuencia y porcentaje. Se utilizó la correlación de Pearson en casos determinados para obtener el valor de P.

REGISTRO DE DATOS

La recolección de datos se llevó a cabo mediante el uso de un formulario, con las variables epidemiológicas e histopatológicas. Los datos de interés para la investigación se descargaron en una base de datos conforme las variables contempladas en el estudio bajo el programa de SSPS[®] (*Statistical Package for the Social Science*) versión 25,0.

RESULTADOS

En el laboratorio de anatomía patológica del Centro Médico Docente La Trinidad se estudiaron 29 biopsias pulmonares con el diagnóstico de carcinoma pulmonar correspondientes a diez años de estudio entre el período comprendido entre enero de 2010 y octubre de 2020. De los casos evaluados (n=29) se obtuvo información en la edad en 18 casos (62,06 %) en los cuales la edad promedio fue 67,88 años ($\pm 12,171$ DE, rango 50 a 99 años) (Cuadro 1).

Cuadro 1. Edades de los pacientes evaluados

Edades	Frecuencia	%
50-60 años	3	16,6
61-70	5	27,7
71-80	6	33,3
81-90	3	16,6
>91	1	5,5
TOTAL	18	100

DE $\pm 12,171$ (rango 50 a 99 años)

En cuanto al sexo se obtuvo información de 24 casos (82,76 %) de los cuales 48,28 % fueron de sexo masculino y 34,48 % de sexo femenino.

En relación con los tipos histológicos de carcinoma el diagnóstico más común previo al

Los casos evaluados como positivos expresaron en su mayoría una tinción de fuerte 3+ a positiva moderada 2+. Se observó en algunos casos patrón de tinción de interfaz y patrones positivos focales aun considerándose positivo. Todos los casos positivos presentaron positividad en más del 1 % de las células tumorales (Figura 4).

Al correlacionar la expresión de estos tres anticuerpos (ALK, EGFR, PD-L1), la expresión de EGFR está relacionada positivamente con la expresión de ALK y PD-L1 con valores significativamente estadísticos (menor a 0,05) (Cuadro 2).

Por otra parte la expresión de ALK presentó asociación positiva con la expresión de EGFR con valor de P menores a 0,05 y la expresión de PD-L1 tuvo asociación positiva con la expresión de EGFR sin embargo, no tuvo asociación con la expresión de ALK (Cuadro 2).

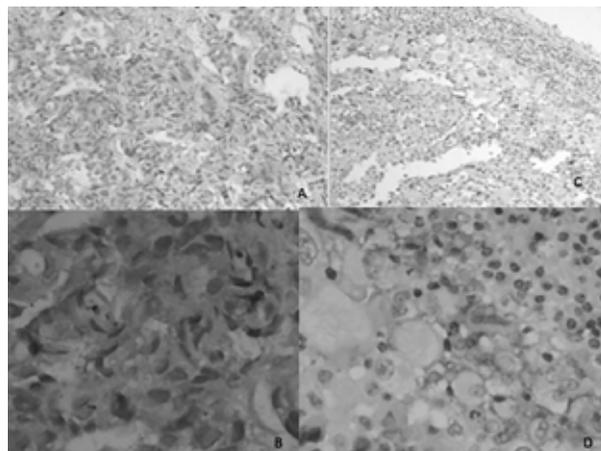


Figura 4. Casos con expresión PD-L1: A y B Carcinoma poco diferenciado positivo para PD-L1 4X y 40X IHQ; C y D Carcinoma adenoescamoso con inmunomarcaje fuerte de membrana de interfaz tumor- células inmunes.

Cuadro 2. Correlación de expresión de los tres anticuerpos

		Correlaciones		
	EGFR	ALK	PD-L1	
EGFR	Correlación de Pearson	1	,792**	,394*
	Sig. (bilateral)	,000	,035	
	N	29	29	29
ALK	Correlación de Pearson	,792**	1	,274
	Sig. (bilateral)	,000		,151
	N	29	29	29
PD-L1	Correlación de Pearson	,394*	,274	1
	Sig. (bilateral)	,035	,151	
	N	29	29	29

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* . La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

El inmunomarcaje para EGFR no mostró preferencia por algún tipo histológico (Cuadro 3), al igual que ALK (Cuadro 4). Sin embargo, el marcate para PD-L1 presentó preferencia por ADC poco, ADC moderadamente diferenciado y CCE moderadamente diferenciado con 3 casos

cada uno (Cuadro 5).

Siendo el tipo histológico diagnosticado con más frecuencia el CCNP se correlacionó el tipo histológico con la expresión de estos tres anticuerpos no se encontró relación significativa de estas cuatro variables (Cuadro 6).

Cuadro 3. Relación tipo histológico- EGFR

Recuento	Tipo histológico según marcaje EGFR			Total
	NEG	EGFR POS	POS FOCAL	
Tipo Histológico	3	0	0	3
CCE poco diferenciado	1	0	0	1
ADC acinar	0	1	0	1
ADC acinar y papilar	1	0	0	1
ADC bien diferenciado	0	1	0	1
ADC lepidico	1	0	0	1
ADC moderadamente diferenciado	2	0	0	2
ADC moderadamente diferenciado con áreas muco-secretantes	1	0	0	1
ADC papilar	0	1	0	1
ADC patrón sólido	1	0	0	1
ADC poco diferenciado	1	1	1	3
ADC sólido	0	1	0	1
Carcinoma de células no pequeñas	7	0	0	7
Carcinoma poco diferenciado	1	0	0	1
CCE moderadamente diferenciado	4	0	0	4
	23	5	1	29

Cuadro 4. Relación tipo histológico-ALK

Recuento	Tipo histológico según marcaje ALK			Total
	NEG	ALK POS	POS FOCAL	
Tipo Histológico	3	0	0	3
CCE poco diferenciado	1	0	0	1
ADC acinar	0	1	0	1
ADC acinar y papilar	1	0	0	1
ADC bien diferenciado	0	0	1	1
ADC lepidico	1	0	0	1
ADC moderadamente diferenciado	2	0	0	2
ADC moderadamente diferenciado con áreas muco-secretantes	1	0	0	1
ADC papilar	0	1	0	1
ADC patrón sólido	1	0	0	1
ADC poco diferenciado	1	1	1	3
ADC sólido	0	1	0	1
CAR carcinoma de células no pequeñas	1	0	0	1
Carcinoma de células no pequeñas	5	0	1	6
Carcinoma poco diferenciado	1	0	0	1
CCE moderadamente diferenciado	4	0	0	4
Total	22	4	3	29

Cuadro 5. Relación tipo histológico- PDL1

Recuento	Tipo histológico según marcaje para PD-L1			Total
	NEG	PD-L1 POS	POS FOCAL	
Tipo Histológico	2	1	0	3
CCE poco diferenciado	1	0	0	1
ADC acinar	0	1	0	1
ADC acinar y papilar	1	0	0	1
ADC bien diferenciado	0	1	0	1
ADC lepidico	1	0	0	1
ADC moderadamente diferenciado	2	0	0	2
ADC moderadamente diferenciado con áreas muco-secretantes	1	0	0	1
ADC papilar	0	1	0	1
ADC patrón sólido	0	0	1	1
ADC poco diferenciado	1	2	0	3
ADC sólido	0	1	0	1
CAR carcinoma de células no pequeñas	1	0	0	1
Carcinoma de células no pequeñas	5	0	1	6
Carcinoma poco diferenciado	1	0	0	1
CCE moderadamente diferenciado	3	0	1	4
Total	19	7	29	

Cuadro 6. Correlación EGFR, ALK, PD-L1 y tipo histológico

		Correlaciones			
		TIPO HISTOLÓGICO	EGFR	ALK	PD-L1
TIPO HISTOLÓGICO	Correlación de Pearson	1,-064	-,051	,162	
	Sig. (bilateral)	,740,791	,403		
	N	29 29	29	29	
EGFR	Correlación de Pearson	-,064 1	,792**	,394*	
	Sig. (bilateral)	,740	,000	,035	
	N	29 29	29	29	
ALK	Correlación de Pearson	-,051,792**	1	,274	
	Sig. (bilateral)	,791,000		,151	
	N	29 29	29	29	
PD-L1	Correlación de Pearson	,162,394*	,274	1	
	Sig. (bilateral)	,403,035	,151		
	N	29 29	29	29	

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* . La correlación es significante al nivel 0,05 (bilateral).

DISCUSIÓN

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte relacionada a cáncer en el mundo ^(1,2). Se estima que la tasa de supervivencia a los 5 años de pacientes con carcinomas de células no pequeñas es de 17,8 % ⁽¹⁹⁾. En el sexo masculino se ha reportado la sobrevivencia entre 6 % a 14 % y en el femenino entre 7 % a 18 % ⁽²⁰⁾.

En Venezuela, el comportamiento de cáncer de pulmón ha venido presentando un crecimiento a través de los años, en el último boletín de la Sociedad Anticancerosa se observó un incremento en la mortalidad por cáncer de pulmón en pacientes masculinos en los últimos años apenas siendo superado en mortalidad por el cáncer de próstata, en base a lo anterior el cáncer de pulmón es un importante problema de salud pública en el que el rol del patólogo es importante para el diagnóstico adecuado, lo que trae consigo el tratamiento idóneo considerando las pautas establecidas por la OMS las cuales presentan un nuevo enfoque terapéutico y pronóstico ⁽²¹⁾.

En el presente estudio se estudiaron un total de 29 casos de carcinoma pulmonar de los cuales se evidenció que la edad promedio fue 67 años con un rango entre 50 y 99 años. Se tiene una percepción de que existe un incremento en la incidencia del carcinoma pulmonar así como modificaciones en cuanto a su epidemiología. Vercosa y col. ⁽²²⁾ estudiaron un total de 27 pacientes con el diagnóstico de carcinoma broncogénico de los cuales el grupo etario más afectado fue de 40 a 49 años siendo el grupo etario afectado menor a nuestro estudio a pesar de ser una población latinoamericana; sin embargo, Tsao y col. ⁽²³⁾ estudiaron una población más amplia constituida por 575 pacientes encontrando la edad promedio entre 55 y 64 años; por otra parte Yoshizawa y col. ⁽²⁴⁾ estudiaron 514 pacientes con diagnóstico de carcinoma pulmonar estadio I encontrando como edad promedio de 69 años (33-89 años) en ambos estudios la edad media

afectada es similar a la encontrada en nuestra población, aunque Vercosa y col., tuvieron un número de casos similar ⁽²²⁾.

En cuanto al sexo se obtuvo información de 24 casos (82,76 %) de los cuales 48,28 % fueron de sexo masculino y 34,48 % de sexo femenino lo que coincide con la teoría muchas veces planteada del cáncer de pulmón como una patología del sexo masculino. Machado y col. ⁽¹⁹⁾ realizaron un estudio en el Instituto Anatomopatológico de la UCV obteniendo de igual forma una presentación más frecuente en el sexo masculino con 83 casos (58,9 %) y 58 (41,1 %) del sexo femenino. Dhanasekar y col. ⁽²⁵⁾ en su estudio de reclasificación de carcinomas pulmonares encontraron el género masculino más afectado frente al sexo femenino con 63 % y 37 % de los casos respectivamente notando que la cifra era 2:1 ⁽³⁵⁾; por otra parte este hallazgo difiere de Vercosa y col. ⁽²²⁾ quienes encontraron el sexo femenino como más afectado con 17 pacientes (62,9 %) y 10 pacientes masculinos (37 %).

Previo al estudio inmunohistoquímico los tumores fueron planteados como es de esperarse en su mayoría como carcinoma de células no pequeñas (23,08 %) diagnóstico genérico previo a la diferenciación IHQ, seguido de CCE moderadamente diferenciado (15,38 %), y ADC poco diferenciado (11,54 %). Esto difiere en un estudio para reclasificación de Sánchez y col. ⁽²⁶⁾ quienes obtuvieron como diagnóstico más común ADC (61,6 %), seguido del CCE (30,3 %), carcinoma neuroendocrino (5,4 %) y carcinoma sin especificar (1,5 %), difiere también de Shin y col. ⁽²⁷⁾ estudiaron 230 casos con diagnóstico de carcinomas de pulmón siendo más frecuente el diagnóstico de ADC 63 %, seguido de CCE 37 % ⁽¹¹⁾, aunque nuestro resultado es similar a Pradhan y col. ⁽²⁸⁾ quienes realizaron un estudio clínico-patológico de 55 casos de carcinomas pulmonares reportando el CCE como el tipo más frecuente con 63,6 % de los casos.

La positividad para EGFR se observó en

20,6 %, el 3,45 % mostraron positividad focal y 17,24 % mostraron positividad difusa este hallazgo fue similar a Verdu ⁽²⁹⁾ y col., quienes determinaron el estado mutacional EGFR mediante el estudio inmunohistoquímico obteniendo 22 % de los casos como positivos, en este estudio se hizo comparación con estudios moleculares obteniendo con uno de los anticuerpos utilizados (E746_A750) un valor predictivo positivo del 100 % con lo cual se puede reducir el uso de estudios moleculares considerándose la IHQ como una herramienta de cribado inicial. Sin embargo, fue distinto al estudio realizado por Hong Kim y col. ⁽³⁰⁾ y Hofman ⁽³¹⁾ y col., quienes obtuvieron en una muestra de 154 pacientes con CPCNP mutación EGFR en 62 pacientes (40,3 %) con un valor predictivo positivo de 94,5 % y 41 % de 151 casos concluyendo ambos estudios con que la IHQ es un medio específico para la identificación de mutaciones de *EGFR*. Aunque nuestro estudio no incluye comparaciones con cribado de biología molecular es un punto de partida para futuras comparaciones, tomando en cuenta que obtuvimos similar proporción de positividad EGFR a otros estudios Verdu y col. ⁽²⁹⁾

El reordenamiento ALK determinado por IHQ se observó en 24,13 % de los casos cifra similar a Hofman ⁽³¹⁾ y col., quienes obtuvieron 20 % de casos positivos en una población de 20 tumores sin embargo difiere de Zhou y col., ⁽³²⁾ que obtuvieron apenas 8,4 % de casos positivos de 368 casos, este último estudio concluye que aquellos casos con marcaje débil deben considerarse como equívocos siendo necesario el complemento con FISH, por otra parte se plantea que cuando se obtiene un inmunomarcaje fuerte granular citoplasmático no es necesaria la confirmación por una segunda técnica. Aun en la actualidad el papel del FISH para determinar reordenamiento ALK como método estándar es discutido por motivos técnicos y patrones complejos por lo que este estudio plantea la

posibilidad del uso de IHQ como un método económico que puede utilizarse como inicial o en casos de tinción fuerte como único método.

Se obtuvo expresión de PD-L1 en 34,48 % de los casos difiere de un estudio realizado O' Malley y col. ⁽³³⁾ con 4 anticuerpos distintos evidenciando positividad de PD-L1 en 54 % y 69,6 % aunque en poblaciones más numerosas (530 y 733 casos), en los patrones de marcaje algo observado con frecuencia en este estudio fue el patrón de interfaz con células inmunes y tumorales positivas para este anticuerpo, este patrón de marcaje es dado a efecto de la interacción directa entre los antígenos de las células tumorales y la regulación positiva de la expresión de PD-L1 por las células inmunes adyacentes. De esta misma manera un hallazgo particular en nuestro estudio fue la presencia de dos casos de carcinomas adenoescamoso con positividad fuerte para este anticuerpo, según O' Malley y col. ⁽³³⁾ los casos de carcinomas adenoescamoso son estadísticamente distintos a carcinomas poco diferenciados mostrando en su población una positividad de 43,9 % vs. 36 %, siendo este grupo de tumores uno de los que presentó mayor expresión de PD-L1 superándose por lesiones encontradas en otras localizaciones (timomas y linfomas). Hirsch y col. ⁽³⁴⁾ revisaron 39 casos de CPCNP obteniendo el 50 % de los casos positivos, a pesar de que nuestro estudio mostró un porcentaje menor, en este estudio el porcentaje de expresión varía de acuerdo al anticuerpo utilizado, cabe destacar que no existen estudios comparativos con nuestro anticuerpo. En otro estudio de Tsao y col. ⁽³⁵⁾ compararon rendimiento de tres distintos anticuerpos PD-L1 obteniendo positividad que varía del 14,3 % al 32,2 % en 982 pacientes cifras comparables a las obtenidas por nosotros, sin embargo, con otro clon PD-L1. En este estudio se concluye que la determinación PD-L1 puede ser de valor predictivo en paciente con CPCNP, excepto si se encuentran en estadio temprano de la enfermedad.

Se observó una correlación estadísticamente significativa entre la expresión IHQ para mutación de EGFR, reordenamiento ALK y expresión PD-L1 obteniendo tumores que albergan dos mutaciones impulsoras y sobreexpresión de PD-L1 tal como plantea Yoneshima y col., es necesario estudios para validar el beneficio de inmunoterapia en estos pacientes ⁽³⁶⁾.

La co-expresión EGF y ALK presentó asociación positiva Azuma y col., sugirieron que la alta expresión de PD-L1 se asocia con la presencia de mutaciones de *EGFR* en CPCNP resecaado quirúrgicamente y es un factor pronóstico negativo independiente para esta enfermedad ⁽³⁷⁾.

Determinamos correlación entre la mutación EGFR y ALK a través de IHQ en donde se observó asociación positiva a pesar que estas mutaciones son consideradas como mutuamente excluyentes en un 15,4 % de los casos se puede observar esta asociación, esto tiene importancia terapéutica porque se ha observado que el uso de inhibidores ALK ha presentado eficacia en estos pacientes ⁽³⁸⁾. Yang y col., revisaron 977 casos de CPCNP y obtuvieron esta asociación en 3,9 %. ⁽³⁹⁾.

Existen estudios que reportan mayor expresión de PD-L1 en adenocarcinomas de patrón predominantemente acinar y sólido Miyazawa y col., y se considera que en general el tipo histológico más frecuentemente PD-L1 positivo es el adenocarcinoma ⁽⁴⁰⁾. En nuestro caso la expresión PD-L1 estuvo asociada tanto a ADC como a CCE con la misma frecuencia.

En conclusión este estudio plantea el uso de inmunohistoquímica como una opción más accesible y sencilla para el cribado inicial de determinación para mutaciones EGFR, reordenamientos ALK, y sobreexpresión PD-L1 planteándose incluso como una opción para reemplazar los métodos de biología molecular en algunas circunstancias, ayudando a dar un mejor uso a esta técnica. Se obtuvieron estadísticas

similares a otros estudios realizados con FISH para frecuencia de cada una de estas mutaciones. Morfológicamente el inmunomarcaje para PD-L1 es heterogéneo, por lo tanto es necesario que el patólogo conozca cada uno de estos patrones para el adecuado reporte. Se conoce que estas tres alteraciones pueden coexistir en un porcentaje de casos por lo que no se puede desestimar esta premisa.

Es necesario en todos los casos de carcinomas de pulmón de células no pequeñas sea realizado IHQ con EGFR, ALK y PD-L1, aunque la literatura considera imperativa un panel que además incluya ROS1, BRAF, KRAS, PIK3CA con el objetivo pronóstico y terapéutico por lo cual recomendamos su realización. Se recomienda realizar estudios futuros para la comparación de estos clones frente al estudio de biología molecular.

La principal limitación de nuestra investigación fue la ausencia de bloques de parafina necesarios para realizar el estudio, esto se debe a que los bloques son extraídos por los pacientes para realizar biología molecular o que se trata de material de revisión. De 181 casos apenas tuvimos acceso a 29. Se tuvo limitación para obtener datos clínico-epidemiológicos de los pacientes por falta de boleta o ausencia de información clínica en la misma. Por tratarse de muestras en su mayoría transbronquiales el material al momento de realizar el estudio era escaso o se encontraba agotado por lo que se excluyeron dichos casos.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Perfiles oncológicos en los países 2014. Venezuela. [Consultado 6 de abril de 2017]. Disponible en: URL: <http://www.who.int/cancer/country-profiles/es/>.
2. Zugazagoitia J, Belen A, Nuñez J, Iglesias L, Ponce S. The new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification from a clinical perspective: Current

- concepts and future prospects. *J Thorac Dis.* 2014;6(5):526-536.
3. Hanahan D, Weinberg R. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000;100(1):57-70.
 4. Sieber O, Heinimann K, Tomlinson I. Genomic instability-The engine of tumorigenesis? *Nat Rev Cancer.* 2003;3(9):701-708.
 5. Zhu Q, Shih W, Ling C, Tsao M. Immunohistochemical markers of prognosis in non-small cell lung cancer: A review and proposal for a multiphase approach to marker evaluation. *J Clin Pathol.* 2006;59(8):790-800.
 6. Paesmans M. Prognostic and predictive factors for lung cancer. *Breathe.* 2012;9(12):112-121.
 7. Grinberg M, Djureinovic D, Brunnstrom H, Hengstler G, Mattsson J, Edlund K, et al. Reaching the limits of prognostication in non-small cell lung cancer: An optimized biomarker panel fails to out perform clinical parameters. *Mod Pathol.* 2017;30(1)964-977.
 8. Nicolson R, Gee J, Harper M. EGFR and cancer prognosis. *Eur J Cancer.* 2001;37(Supl 4):S9-15.
 9. Lonardo F, Dragnev K, Freemantle S, Ma Y, Memoli N, Sekula D, et al. *Clin Cancer Res.* 2002;8(1):54-60.
 10. Fang S, Wang Z. EGFR mutations as a prognostic and predictive marker in non-small-cell lung cancer. *Drug Des Devel Ther.* 2014;26(8):1595-1611.
 11. Bergethon K, Shaw A, Ou S, Katayama R, Lovly C, McDonald N, et al. ROS₁ rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol.* 2012; 30(8):863-870.
 12. Santos E, Martin-Zanca D, Reddy E, Pierotti M, Della P, Barbacid M. Malignant activation of a K-ras oncogene in lung carcinoma but not in normal tissue of the same patient. *Science.* 1984;223(4637):661-664.
 13. Lindeman N, Cagle P, Beasley M, Chitale D, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(6):828-860.
 14. Gainor J, Varghese A, Ou S, Kabraji S, Awad M, Katayama R, et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: An analysis of 1 683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19(15):4273-4281.
 15. Kono S, Flacco A, Tan A, Doebele R, Zhou Q, Crino L, et al. Optimizing the detection of lung cancer patients harboring anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangements potentially suitable for ALK inhibitor treatment. *Clin Cancer Res.* 2010;16(22):5581-5590.
 16. Yang J, Zhang X, Su J, Xu C, Zhou Q, Tian H, et al. Lung cancers with concomitant EGFR mutations and ALK rearrangements: Diverse responses to EGFR-TKI and crizotinib in relation to diverse receptors phosphorylation. *Cancer Res.* 2014;20(5):1383-1392.
 17. Herbst RS, Shin D. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors: A new paradigm for cancer therapy. *Cancer.* 2002;94(5):1593-1611.
 18. Grigg C, Rizvi N. PD-L1 biomarker testing for non-small cell lung cancer: Truth or fiction? *J Immunother Cancer.* 2016;4:48.
 19. Machado A. Carcinoma broncogénico: estudio histológico e inmunohistoquímico (período 2006-2010). [Trabajo de ascenso]. Caracas: Instituto Anatomopatológico "Dr. Jose AO` Daly", Universidad Central de Venezuela; 2010.
 20. Tang E, Schreiner A, Bradley B. Advances in lung adenocarcinoma classification: A summary of the new international multidisciplinary classification system (IASLC/ATS/ERS). *J Thorac Dis.* 2014;(Supl 5):S489-550.
 21. Sociedad Anticancerosa de Venezuela. Boletín de incidencia y mortalidad del cáncer basado en los datos del informe pronósticos de la mortalidad e incidencia de cáncer en Venezuela, año 2017. [Consultado 10 de octubre de 2020]. Disponible en: URL: <https://www.cancervenezuela.org/descargas/boletin-incidencia-mortalidad-cancer-informe-pronosticos-mortalidad-venezuela-2017.pdf>
 22. Vercosa C, Gutierrez L. 11° Congreso ALAT: Incidencia y caracterización del cáncer. Disponible en: URL: <https://www.archbronconeumol.org/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=X0300289618627112>.
 23. Tsao M, Marguet S, Le Teuff G, Lantuejoul S, Sheperd F, Seymour L, et al. Subtype classification of lung adenocarcinoma predicts benefit from adjuvant chemotherapy in patients undergoing complete resection. *J Clin Oncol.* 2015;33(30):3439-3446.
 24. Yoshizawa A, Motoi M, Riely G, Sima S, Gerald W, Kris MG, et al. Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: Prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases. *Mod Pathol.* 2011;24(5):653-664.

25. Dhanasekar T, Duvooru P, Shankar S, Thanasekaran V. Clinic-pathological and immunohistochemical profile of non-small cell lung carcinoma in a tertiary care medical centre in South India. *Lung India*. 2014;31(1):23-28.
26. Sánchez R, Machado A. Carcinoma pulmonar estudio clínico-patológico. *Rev Venez Oncol*. 2021;33(1):11-32.
27. Shin B, Shin S, Chung M, Lee H, Koh W, Kim H, et al. Different histological subtypes of peripheral lung cancer based on emphysema distribution in patients with both airflow limitation and CT-determined emphysema. *Lung Cancer*. 2017;104(1):106-110.
28. Pradhan S, Shakya S, Shrestha S. Clinic-pathological study of lung carcinoma. *J Pathol Nep*. 2014;4 (8):623-625.
29. Verdu M, Triasa I, Romanb R, Rodonb N, Pubil C, Calvo M, et al. EGFR mutations in lung cáncer. *Rev Esp Patol*. 2016;49 (4):226-233.
30. Hong Kim C, Hoon Kim S, Youngju Park S, Jinyoung Yoo, Kyoung Kim S, Hoon Kyo Kim Identification of EGFR Mutations by immunohistochemistry with EGFR mutation-specific antibodies in biopsy and resection specimens from pulmonary adenocarcinoma. *Cancer Res Treat*. 2015;47(4):653-660.
31. Hofman P, Ilie M, Hofman V, Roux S, Valent A, Berheim A, et al. Immunohistochemistry to identify EGFR mutations or ALK rearrangements in patients with lung adenocarcinoma. *Ann Oncol*. 2012;23(7):1738-1743.
32. Zhou J, Zhao j, Bo Wang K, Wang L, Chen X, Zheng J, et al. Accurate and economical detection of ALK positive lung adenocarcinoma with semiquantitative immunohistochemical screening. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e92828
33. O'Malley1 D, Yang Y, Boisot S, Sudarsanam1, Wang J, Chizhevsket V, et al. Immunohistochemical detection of PD-L1 among diverse human neoplasms in a reference laboratory: Observations based upon 62 896 cases. *Mod Pathol*. 2019;2(9):929-942.
34. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, Ranger-Moore J, Jansson M, Kulangara K, et al. PD-L1 Immunohistochemistry assays for lung cancer: Results from Phase 1 of the "Blueprint PD-L1 IHC assay comparison project" *J Thorac Oncol* 2017;12:208-222.
35. Tsao M, Teuff L, Shepherd JP, Hainot P, Filipits M, Pirker R, et al. PD-L1 protein expression assessed by immunohistochemistry is neither prognostic nor predictive of benefit from adjuvant chemotherapy in resected non-small cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2017;28(4):882-889.
36. Yoneshima Y, Ijich Ki, Anai S, Keiichi O, Otsubo K, Iwama E, et al. PD-L1 expression in lung adenocarcinoma harboring EGFR mutations or ALK rearrangements. *Lung Cancer*. 2018;118(5):36-40.
37. Azuma K, Ota K, Kawahara A, Hattori S, Iwama E, Harada T, et al. Association of PD-L1 overexpression with activating EGFR mutations in surgically resected non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(10):1935-1940.
38. Won J, Keam B, Koh J, Cho J, Jeon I, Kim D, et al. Concomitant ALK translocation and EGFR mutation in lung cancer: A comparison of direct sequencing and sensitive assays and the impact on responsiveness to tyrosine kinase inhibitor. *Ann Oncol*. 2015;26(2):348-354.
39. Yang J, Zhang X, Jian Su, Chong-Rui X, Zhou Q, Hong-Xia Tian, et al. Lung cancers with concomitant EGFR mutations and ALK rearrangements: Diverse responses to EGFR-TKI and Crizotinib in relation to diverse receptors phosphorylation. *Clin Cancer Res*. 2014;20(5):1383-1392
40. Miyazawa T, Marushima H, Saji H, Kojima K, Hoshikawa M, Takagi M, et al. PD-L1 Expression in non-small-cell lung cancer including various adenocarcinoma subtypes. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;25:1-9.

PRINCIPALES EVENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES

1. The European Lung Cancer Congress (ELCC 2022). Del 30 de marzo 2022 al 02 de abril 2022. Praga, República Checa. Mayor información: elcc@esmo.org
2. XVIII Abordaje Multidisciplinario del Cáncer. Del 05 de abril 2022 al 07 de abril 2022. Barcelona, España. Mayor información: info@tacticsmd.net
3. 113º Congreso anual de la AACR. Del 09 de abril 2022 al 13 de abril de 2022. Nueva Orleans, Luisiana. Mayor información: www.aacr.org
4. ESMO Breast Cancer 2022. Del 03 de mayo 2022 al 05 de mayo 2022. Berlín, Alemania. Mayor información: breast@esmo.org
5. ESTRO 2022. Del 06 de mayo 2022 al 10 de mayo 2022. Copenhague, Dinamarca. Mayor información: <https://www.estro.org/Congresses/ESTRO-2022>
6. ASCO. Annual Meeting. Del 03 de junio 2022 al 07 de junio 2022. Chicago. Mayor información: <https://conferences.asco.org/am/attend>
7. Congreso SEOM2022. Del 17 de octubre 2022 al 21 de octubre 2022. Madrid, España. Mayor información: seom@seom.org
8. XX Congreso Venezolano de Oncología. Del 23 de noviembre 2022 al 25 de noviembre 2022. Caracas, Venezuela. Mayor información: www.oncologia.org.ve