

Revista Colombiana de Cancerología

Volumen 23

Número 3

Julio - Septiembre / 2019

ISSN 0123-9015 e-ISSN 2346-0199



Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología

Editorial

El alivio de los síntomas en pacientes con cáncer avanzado

Oscar A. Guevaraa

Artículos Originales

Complicaciones del uso de prótesis metálicas autoexpansibles como paliación de obstrucción maligna del tracto de salida gástrico

Ana Bonilla, Raúl Pinilla, Ricardo Sánchez

Supervivencia de pacientes con cáncer epitelial de ovario en el Instituto Nacional de Cancerología (2005-2014), resultados a partir del registro hospitalario de cáncer

Constanza Pardo, Lina María Trujillo, Esther de Vries

Tumores del Timo: Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia.

Ricardo Buitrago Ramirez, Habib Jussef Mantilla Gaviria, José Alexander Carreño

Artículo de revisión

Dermatofibrosarcoma protuberans

Juan Camilo Barrera, Álvaro Enrique Acosta, Laura Trujillo.

Reportes de caso

Diagnóstico de neorlinfomatosis como complicación tardía de linfoma no Hodgkin por 18F-FDG PET-CT. Reporte de caso.

Alejandro Álvarez, Ana M Álvarez, Martín Rengifo, Yancy Erazo, Luz Maritza Pabón Castilla

Hemofilia Adquirida A y B como manifestación inicial de Linfoma No Hodgkin. Reporte de un Caso y revisión de la literatura.

Bonel Patiño, Diana Otero, Paola Omaña, July Montayo

Revista Colombiana de Cancerología

Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología

ISSN 0123-9015 e-ISSN 2346-0199 Publicación trimestral

Editor Jefe

Carolina Wiesner Ceballos

Directora General, Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia

Editora asistente

Julie Milena Galvis Jiménez

Editora asistente. Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer. Universidad de Salamanca/CSIC. España

Secretaria del Comité Editorial

María Esperanza Garzón

Instituto Nacional de Cancerología. Colombia

Corrección de estilo

Carlos David Contreras

Comité Editorial

Jesús Pérez Losada

Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (IBMCC)/CSIC-Universidad de Salamanca. España

Carmen García Macías

Servicio de Patología Molecular Comparada
Centro de Investigación del Cáncer- IBMCC
Universidad de Salamanca-CSIC. España

Raúl Murillo Moreno

Director Centro Javeriano de Oncología,
Hospital Universitario San Ignacio.
Colombia

Luis Felipe Torres

Grupo Radioterapia Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología. Colombia

Enrique Cadena

Dpto Cirugía, Unidad de Otorrinolaringología,
Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Colombia

Carlos Arturo Hernández

Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C.
Colombia

Ricardo Sánchez

Instituto de Investigaciones Clínicas. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Colombia.

Jovanny Zabaleta

Stanley S. Scott Cancer Center, Louisiana State University Health Sciences Center, Louisiana Cancer Research Center. USA

Stefano Vinaccia Alpi

Grupo de investigación Calidad de vida y Bienestar psicológico en contextos clínicos de la salud y ambientes psicosociales, Universidad Santo Tomas. Colombia.
Director del grupo Psychology and Health Sanitas, Unisanitas. Colombia

Sandra Milena Quijano Gómez

Grupo de Inmunobiología y Biología Celular. Departamento de Microbiología, Pontificia Universidad Javeriana. Colombia

Jean Paul Vernot

Instituto de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Colombia

Alfredo Romero

Grupo Patología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología. Colombia

Carlos Duarte

Facultad de Medicina, Posgrado Cirugía Oncológica, Universidad Militar Nueva Granada. Colombia

Ricardo Bruges

Facultad de Medicina, Posgrado Oncología, Universidad el Bosque. Colombia. Servicio de Oncología, Hospital San Ignacio. Colombia

María Mercedes Bravo

Grupo Biología del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología. Colombia

Marion Piñeros

Cancer Surveillance Section, International Agency for Research on Cancer. France

Mónica Molano

Medical Scientist. The Royal Women's Hospital. Australia

Luis Carvajal

UC Davis Genome Center and Department of Biochemistry and Molecular Medicine, School of Medicine, University of California, Davis. USA

Comité Científico

Héctor Posso

Universidad Militar Nueva Granada - Unimilitar

Sandra Ximena Franco

Administradora Country S.A. Operador Clínica Del Country

María Alejandra Picconi

Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas - ANLIS "Dr. Malbrán"

Hugo Marsiglia

Instituto Madrileño de Oncología - IMO

Beatriz Pineda

Fundación Sembrar Futuro

Natalia Olaya

Universidad De Antioquia - Udea

Miriam Lucía Rodríguez

Fundación Santa Fé De Bogotá - Fsfb

Francesco Giammarile

Université Claude Bernard Lion 1

Belén Lloveras Rubio

UIC Barcelona

Jesús Medina

University of Oklahoma College of Medicine

Francisco Renán Aguayo

Pontificia Universidad Católica de Chile

Revista Colombiana de Cancerología

Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología



**Instituto Nacional
de Cancerología-ESE**
Colombia
Por el control del cáncer

© 2019 Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.



**Instituto Nacional
de Cancerología-ESE**
Colombia
Por el control del cáncer

Edición y administración:

Instituto Nacional de Cancerología
avenida 1a No. 9-85,
apartado aéreo 17158,
Bogotá, D.C., Colombia.
Teléfono. (571) 3340762, 3340785,
3340796 o al fax (571) 3340760

La Revista Colombiana de Cancerología es la publicación oficial del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. y se publica cada tres meses. Los conceptos que en ella aparecen son responsabilidad exclusiva de los autores. La correspondencia debe ser enviada a la avenida 1a No. 9-85, apartado aéreo 17158, Bogotá, D.C., Colombia.

Teléfono. (571) 3340762, 3340785, 3340796 o al fax (571) 3340760 - Home page: <http://www.cancer.gov.co>, correo electrónico: revista@cancer.gov.co.

Tarifa postal reducida No 2009-392.

El Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. se reserva todos los derechos, incluso los de traducción en Estados Unidos, Gran Bretaña, México, Chile y todos los países signatarios de la Convención Panamericana y de la Convención Internacional sobre Derechos de Autor. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia,

grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

El Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. no tendrá responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirá responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos (médicos), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

Revista Colombiana de Cancerología se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina.

Protección de datos: El Instituto Nacional de Cancerología declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

La Revista Colombiana de Cancerología se encuentra indexada en:

DOAJ

DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS



latindex



LILACS



Publindex EMBASE

Imagen de portada: Instituto Nacional de Radium. Curso de Cancerología 1952
Director: Dr José A. Jácome V.

SUMARIO

Editorial

- El alivio de los síntomas en pacientes con cáncer avanzado
Oscar A. Guevara 73

Artículos originales

- Complicaciones del uso de prótesis metálicas autoexpansibles como paliación de obstrucción maligna del tracto de salida gástrico
Ana Bonilla, Raúl Pinilla, Ricardo Sánchez 74

- Supervivencia de pacientes con cáncer epitelial de ovario en el Instituto Nacional de Cancerología (2005-2014), resultados a partir del registro hospitalario de cáncer
Constanza Pardo, Lina María Trujillo; Esther de Vries 82

- Tumores del Timo: Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia.
Ricardo Buitrago Ramírez, Habib Jussef Mantilla Gaviria, José Alexander Carreño 92

Artículo de revisión

- Dermatofibrosarcoma protuberans
Juan Camilo Barrera, Álvaro Enrique Acosta, Laura Trujillo 99

Reportes de caso

- Diagnóstico de neurolinfomatosis como complicación tardía de linfoma no Hodgkin por 18F-FDG PET-CT. Reporte de caso.
Alejandro Álvarez, Ana Melissa Álvarez, Martín Renjifo, Francisco Medina, Yancy Erazo, Luz Maritza Pabón C. 110

- Hemofilia Adquirida A y B como manifestación inicial de Linfoma No Hodgkin. Reporte de un Caso y revisión de la literatura.
Bonel Patiño, Diana Otero, Paola Omaña, July Montayo 115



Revista Colombiana de Cancerología



Revista Colombiana de Cancerología. Volumen 23 • Numero 3 • 2019

CONTENTS

Editorial

- Symptoms relieve in patients with advanced cancer
Oscar A. Guevara..... 73

Original Articles

- Complications of the use of self-expanding metal stents as paliation of malignant obstruction of the gastric outlet tract
Ana Bonilla, Raúl Pinilla, Ricardo Sánchez..... 74

- Survival of patients with epithelial ovarian cancer, results of the hospital-based cancer registry of the National Cancer Institute (2005-2014)
Constanza Pardo, Lina María Trujillo; Esther de Vries..... 82

- Thymic tumors: Experience of the National Cancer Institute of Colombia
Ricardo Buitrago Ramirez, Habib Jussef Mantilla Gaviria, José Alexander Carreño..... 92

Review article

- Dermatofibrosarcoma protuberans
Juan Camilo Barrera, Álvaro Enrique Acosta, Laura Trujillo..... 99

Case reports

- Diagnosis of neurolymphomatosis as a late complication of non-Hodgkin lymphoma through 18F-FDG PET-CT
Alejandro Alvarez, Ana Melissa Alvarez, Martin Renjifo, Francisco Medina, Yancy Erazo, Luz Maritza Pabon C..... 110

- Acquired Hemophilia A and B as an initial manifestation of Non-Hodgkin Lymphoma. Case report and literature review
Bonel Patiño, Diana Otero, Paola Omaña, July Montayo..... 115



Revista Colombiana de Cancerología



EDITORIAL

El alivio de los síntomas en pacientes con cáncer avanzado

Symptoms relieve in patients with advanced cancer

A pesar de los grandes avances en el manejo del cáncer, en muchos pacientes no se logra la curación y el alivio de sus síntomas se convierte en el objetivo principal de la atención. La obstrucción del tracto de salida del estómago es una complicación que impide la progresión de los alimentos desde el estómago hacia el intestino lo que causa vómito y el deterioro del estado nutricional que lleva rápidamente a la caquexia. Su principal causa en series publicadas de Norteamérica y Europa es el cáncer del páncreas y, en menor proporción, el cáncer gástrico (1,2).

Según las estimaciones de los registros de cáncer de base poblacional, en Colombia se presentan anualmente 101,893 casos nuevos de cáncer, donde el cáncer de estómago representa el 7,3% y es la primera causa de muerte, mientras que el cáncer de páncreas causa el 2,3% y es la octava causa de muerte entre hombres y mujeres (3).

En este número, Oliveros *et al.* (4) presentan una importante experiencia en el manejo de la obstrucción al tracto de salida gástrico con prótesis metálicas autoexpansibles.

El artículo analiza la experiencia en 150 pacientes consecutivos, de los cuales el 84% tenían cáncer gástrico, el 64% tenían un estadio IV y el resto un estadio III. El valor medio de albúmina era de 2,7g/dl, lo que es indicativo del estado de desnutrición de los pacientes y de la reducida posibilidad de realizar un tratamiento quirúrgico de la obstrucción gástrica. El estudio mostró un éxito clínico del 96%, con un 11% de complicaciones, consideradas como bajas, teniendo en cuenta el estado de los pacientes (4). Es decir, la colocación de las prótesis metálicas es efectiva en el alivio de los síntomas, siendo poco invasiva, pues se hace a través de endoscopia y tiene una baja posibilidad de complicaciones graves. Esto lo convierte en el método de elección cuando se compara con el método alternativo que sería la gastroyeyunostomía quirúrgica o solamente el manejo de los síntomas con antieméticos. El hallazgo más importante del estudio es que el 42% de los pacientes pudo recibir manejo con quimioterapia, con una supervivencia mayor significativa al compararlo con los pacientes que no recibieron quimioterapia, aclarando que se trata de un estudio observacional y por tanto los grupos podrían tener características basales diferentes.

Esta publicación es un ejemplo del manejo moderno del cáncer, que requiere una buena comunicación entre los diferentes servicios tratantes, en este caso gastroenteró-

logos, oncólogos clínicos y paliativistas, para así mejorar la calidad de vida y el tiempo de supervivencia. Sin embargo, el centro de la atención continúa siendo el paciente y en cada decisión terapéutica debe estar involucrando activamente con su familia o cuidadores. Por fortuna cada vez hay mayor disponibilidad de estas opciones mínimamente invasivas para el paciente, especialmente cuando son realizadas por servicios con experiencia, pues las habilidades para la colocación de las prótesis en pacientes con tumores y anatomía difícil no son fáciles de adquirir.

Oscar A. Guevara

Unidad de Gastroenterología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia
Departamento de Cirugía, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia
Correo electrónico: oscarcir@hotmail.com

Bibliografía

1. Bartlett EK, Wachtel H, Fraker DL, Vollmer CM, Drebin JA, Kelz RR, et al. Surgical palliation for pancreatic malignancy: practice patterns and predictors of morbidity and mortality. *J. Gastrointest Surg.* 2014;18(7):1292-8. doi: 10.1007/s11605-014-2502-8.
2. Ratone JP, Caillol F, Zemmour C, et al. Outcomes of duodenal stenting: Experience in a French tertiary center with 220 cases. *Dig Liver Dis.* 2019; pii: S1590-8658(19)30683-8. doi: 10.1016/j.dld.2019.06.025.
3. International Agency for Cancer Research IARC. Global Cancer Observatory (GCO) IARC [internet]. Lyon, 2019 [consultado 1 Oct 2019]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
4. Oliveros R, Bonilla A, Sánchez R, Pinilla R. Complicaciones del uso de prótesis metálicas autoexpansibles como paliación de obstrucción maligna del tracto de salida gástrico. *Rev Colomb Cancerol.* 2019;23(3): xx-xx <https://doi.org/10.35509/01239015.92>
5. Oliveros R, Bonilla A, Sánchez R, Pinilla R. Complicaciones del uso de prótesis metálicas autoexpansibles como paliación de obstrucción maligna del tracto de salida gástrico. *Rev Colomb Cancerol.* 2019;23(3): xx-xx <https://doi.org/10.35509/01239015.92>

ORIGINAL

Complicaciones del uso de prótesis metálicas autoexpansibles como paliación de obstrucción maligna del tracto de salida gástrico

Complications of the use of self-expanding metal stents as paliation of malignant obstruction of the gastric outlet tract

Ricardo Oliveros^a, Ana Bonilla^a, Ricardo Sánchez^b, Raúl Pinilla^a

a. Unidad de Gastroenterología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

b. Epidemiología e Investigación, Instituto Nacional de Cancerología y Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia

Autor para correspondencia: Ana Bonilla Correo electrónico: deiseboca@yahoo.com

Recibido el 21 de agosto de 2018; aceptado el 25 de mayo de 2019

Disponible en Internet el 29 de septiembre de 2019

PALABRAS CLAVE

Cáncer gástrico;
Obstrucción del tracto
de salida gástrica;
Cáncer de páncreas;
Prótesis

Resumen

La colocación de prótesis metálicas autoexpansibles (PMA) constituye una forma de tratamiento común en las obstrucciones malignas al tracto de salida gástrico, pues consigue la resolución de los síntomas a corto plazo, con un riesgo aceptable de complicaciones.

Objetivo: Evaluar la ocurrencia de complicaciones del procedimiento y su tratamiento.

Métodos: Este trabajo tuvo un componente descriptivo sobre las complicaciones del uso de prótesis y su tratamiento y un componente de asociación respecto a la administración del tratamiento oncológico con intención paliativa y su resultado respecto a la supervivencia global. Se revisaron 150 pacientes desde enero de 2011 hasta julio de 2017 que requirieron este procedimiento en el Instituto Nacional de Cancerología (INC).

Resultados: La etiología que más frecuentemente causó obstrucción del tracto de salida gástrico fue el cáncer de estómago, seguido del cáncer pancreatoduodenal, tumores malignos de la vía biliar y otros, incluso fuera del sistema digestivo. Se documentó un porcentaje de éxito técnico del 98,6% (148/150) y éxito clínico del 96% (146/150). Se identificó un 64% (N=96) de pacientes con enfermedad maligna en estadio IV y que tuvieron una incidencia de complicaciones tempranas del 11,33% (N=17) y tardías del 29,33% (N=44). La mayor parte de las complicaciones fueron tratadas por vía endoscópica y el 2,66% (N=4) de los pacientes necesitaron tratamiento quirúrgico.

Conclusiones: Las complicaciones de la colocación de prótesis duodenales pueden ser manejadas en forma exitosa por vía endoscópica en la mayoría de los casos. Los pacientes que además de la colocación de prótesis recibieron tratamiento oncológico presentaron una mayor supervivencia estadísticamente significativa.

Abstract

The placement of self-expanding metallic stents (SEMS) is a common form of treatment in malignant obstructions to the gastric outlet tract, achieving the resolution of symptoms

KEYWORDS:

Gastric cancer;
Gastric outlet obstructions;
Pancreatic cancer;
Stent

in the short term and with an acceptable risk of complications; It is convenient to know and the detail of its use and how to treat them. The objective of this publication was to evaluate the occurrence of complications of the procedure and its treatment.

Methods: The work had a descriptive component on the treatment of the use of prosthesis and its treatment and another of association with respect to the administration of oncological treatment with palliative intention and its result with respect to survival; In a retrospective manner, 150 patients were reviewed from January 2011 to 25 July 2017, who required this procedure at the National Institute of Cancerology, in Bogotá, Colombia.

Results: A 64% (N = 96) of patients with stage IV disease were identified, which had an incidence of early complications of 11.33% (N = 17) and late complications 29.33% (N 29= 44). A technical success rate of 98.6% (148/150) and clinical success of 96% (146/150) was documented. Most of the complications were treated endoscopically and 2.66% (N = 4) patients needed surgical treatment.

Conclusions: Complications of duodenal stent placement can be successfully managed endoscopically in most cases. Patients who, in addition to prosthesis placement, received oncological treatment had a statistically significant higher survival rate.

Introducción

La obstrucción del tracto de salida gástrico constituye la incapacidad del estómago para vaciar su contenido. Los tumores gástricos y pancreatoduodenales son los que con mayor frecuencia la ocasionan y dado que su diagnóstico usualmente se realiza en estadios avanzados, no es raro que estos se presenten por una situación de enfermedad localmente avanzada y frecuentemente se acompañan de metástasis, lo que define que sean beneficiarios de tratamiento de tipo paliativo (1,2).

El cáncer gástrico en Colombia constituye la primera causa de muerte por cáncer en hombres y la tercera en mujeres (3). Tiene una incidencia aproximada de 17,4% por cada 100.000 habitantes, y entre el 67% al 85% de los casos son diagnosticados en estado avanzado, muchos de estos con obstrucción del tracto de salida gástrico (4,5).

Conociendo los datos anteriores, una cantidad importante de pacientes con enfermedad maligna avanzada no resecable se presentarán con síntomas de obstrucción al tracto de salida gástrico y serán candidatos a intervenciones endoscópicas de tipo paliativo, que buscan ofrecer alivio de los síntomas con la menor frecuencia de complicaciones cuando se comparan con procedimientos quirúrgicos.(6,7)

Cuando se habla de pacientes con enfermedad maligna avanzada se hace referencia a personas con enfermedad crónica y debilitante que ocasiona desnutrición severa, anemia y sarcopenia, con deterioro de la capacidad para realizar actividades físicas, que van desde su actividad laboral hasta actividades de autocuidado en casos severos.

Los pacientes con patologías médicas asociadas al cáncer que alteren seriamente su estado clínico cardiovascular, pulmonar o renal no pueden llevarse a tratamientos quirúrgicos invasivos, ya que su expectativa de vida hace que el riesgo de procedimientos invasivos supere el beneficio de la intervención. Cada caso debe ser evaluado en forma individual para determinar el mejor tratamiento. Las alteraciones descritas debidas a la enfermedad maligna o a la comorbilidad médica causan una limitación de la condición

fisiológica, por lo que las intervenciones endoscópicas son la mejor alternativa para esta población (1, 6).

Las complicaciones de la colocación endoscópica de prótesis pueden ser tempranas si ocurren durante los primeros siete días del procedimiento o tardías si se presentan después de este tiempo (8). Dentro de las primeras se encuentran: la migración de la prótesis, la perforación, el sangrado, el dolor y el fracaso técnico, que se refiere a la imposibilidad de la adecuada colocación o expansión de la prótesis (7,8). La complicación tardía más frecuentemente descrita es la obstrucción de la prótesis, generalmente por crecimiento tumoral dentro de la luz con la consecuente reaparición de los síntomas (9). El tratamiento de estas complicaciones de los pacientes con enfermedad maligna en estadios avanzados y que no son candidatos a tratamiento quirúrgico deberían ser realizados por vía endoscópica idealmente (10,11).

Los diferentes tratamientos oncológicos de tipo paliativo que buscan mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con enfermedad maligna avanzada se encuentran en permanente evolución (12-14). La paliación de la obstrucción al tracto de salida gástrico es fundamental de este abordaje multidisciplinario. Permitir la ingesta oral ofrece la posibilidad de utilizar esquemas con quimioterapia oral.

El objetivo de este trabajo fue la revisión de los pacientes con obstrucción del tracto de salida gástrico manejados con prótesis autoexpansibles, las complicaciones presentadas y su manejo. Se comparó la supervivencia entre los pacientes que recibieron colocación de prótesis autoexpansibles como único tratamiento con los manejados además con quimioterapia.

Metodología

Se realizó un estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva que incluyó pacientes con obstrucción del tracto de salida gástrico de etiología maligna no candidatos a manejo quirúrgico, manejados con colocación de prótesis metálicas autoexpansibles. Se tomó como momento de

ingreso a la cohorte la fecha del procedimiento endoscópico (colocación de la prótesis) y como fin de seguimiento el momento de la muerte o de pérdida de seguimiento. Se excluyeron los pacientes carentes de seguimiento.

El tiempo de seguimiento se estableció en tres meses luego del ingreso a la cohorte; este tiempo de seguimiento se estableció teniendo en cuenta otros estudios que utilizan un seguimiento similar (15). El cálculo del tamaño de muestra se realizó con el programa PASS® que utiliza el algoritmo propuesto por Newcombe (16). Como los reportes de prevalencia en la literatura están en el rango de 10 a 30%, se efectuaron cálculos de tamaño de muestra para cada uno de los extremos del rango encontrando que para la proporción del 10% el tamaño de muestra era de 74 pacientes y para el de 30% eran 158 pacientes. Teniendo en cuenta lo anterior, con una prevalencia como la encontrada en este estudio una muestra de 150 pacientes permite una precisión menor del 15%.

Se revisaron de forma retrospectiva entre enero de 2011 y julio de 2017 las historias clínicas de pacientes con cuadro clínico de obstrucción al tracto de salida gástrico de etiología maligna de cualquier origen que fueron llevados a la colocación de prótesis antro-pilórica con intención paliativa. De estos pacientes fueron seleccionados para el estudio 150 que cumplieron con los criterios de inclusión y se revisaron las historias clínicas en forma secuencial de aquellos que tuvieron controles hasta su fallecimiento o pérdida de seguimiento. El tiempo de seguimiento planteado fue mínimo de 3 meses posteriores al procedimiento para establecer las complicaciones presentadas y su manejo, asumiendo que no se presentara censura a la derecha. Si se presentó censura a la derecha, es decir pérdida de seguimiento y muerte en algunos pacientes, el tiempo de seguimiento promedio fue de 2.7 meses.

Análisis estadístico

Para el cálculo del tamaño de muestra se consideró una proporción de incidencia estimada de complicaciones del 10% al 30%, una precisión del estimador del 15% y un intervalo de confianza del 95%. El estimador de prevalencia se toma con base en un estudio y una revisión previos (15,17).

La descripción de las variables se efectuó utilizando porcentajes para las variables categóricas y medias o medianas, junto con sus correspondientes medidas de dispersión (DE: desviación estándar o RIC: rango intercuartílico, respectivamente), para variables continuas. Se estimaron funciones de supervivencia de Kaplan-Meier y se evaluó la diferencia entre funciones de supervivencia utilizando pruebas de log-rank.

Las pérdidas de seguimiento o la no presencia de desenlace al final de seguimiento fueron manejadas como censuras a la derecha. Se estimaron tasas de densidad de incidencia que fueron reportadas con sus intervalos de confianza del 95%. Para las pruebas de hipótesis se utilizaron niveles de significación del 5% y los análisis fueron realizados con el programa Stata 12®.

Consideraciones técnicas

Todos los pacientes fueron llevados al procedimiento en el Instituto Nacional de Cancerología ESE, institución de nivel 4 de complejidad y especializada en la atención y el tratamiento de pacientes con cáncer por medio de un equipo multidisciplinario.

El procedimiento se realizó con el uso del gastroscopio terapéutico de doble canal, con un canal de trabajo de 3,8 mm de diámetro, con disponibilidad además de gastroscopios estándar y equipos de menor diámetro. El uso de fluoroscopia se utilizó en 20 pacientes (13,89% de los casos), en obstrucciones que no permitían el paso alguno de los equipos para la colocación de la prótesis.

Se utilizaron guías de 0.035 in x 450 mm de longitud y se utilizaron catéteres endoscópicos multipropósito para opacificar con medio de contraste la estenosis y medir la longitud que debía tener la prótesis.

Se utilizaron prótesis no cubiertas de diferentes casas fabricantes para uso a través del canal de trabajo del endoscopio (through the scope [TTS]) cuya longitud se decidió durante el procedimiento calculando que fuera más larga que la estenosis al menos en 4 cm, con el objetivo de lograr 2 cm proximales y 2 cm distales de prótesis respecto a la estenosis, y con un diámetro de usual de 22 mm.

Todos los pacientes se evaluaron de forma endoscópica previo drenaje nasogástrico y lavados 24 horas antes del procedimiento para permitir la manipulación y visualización endoscópica. La sedación se realizó en algunos pacientes (los que no toleraban el procedimiento sin esta) luego de confirmar que el estómago se encontraba vacío o después de aspirar su contenido. En términos generales, se realizaron tres abordajes según la posibilidad o no de franquear la estenosis como se describen a continuación:

Primer abordaje: en caso de lograr franquear la estenosis con el equipo terapéutico se realizó el paso de la guía hidrofílica y sobre esta se avanzó la prótesis y esta se desplegó bajo visión endoscópica exclusiva. En los casos en los que fue necesario utilizar un equipo estándar o con menor diámetro se realizó progresión de la guía lo más distal posible y se realizó intercambio sobre dicha guía al equipo terapéutico a través del cual se avanzó la prótesis y se desplegó bajo visión endoscópica.

Segundo abordaje: aquellos pacientes en los cuales no fue posible franquear la estenosis con el endoscopio, pero se observó una luz distal a través de la cual fue posible el avance de la guía sin resistencia alguna, se realizó el mismo procedimiento antes mencionado, avanzando la prótesis y liberándola bajo visión endoscópica.

Tercer abordaje: pacientes en los cuales la lesión no fue franqueable y tampoco fue posible avanzar la guía bajo visión endoscópica sin resistencia, por lo que se realizó bajo visión radiológica por medio de un catéter de tres vías, previa instilación de medio de contraste confirmando luz intestinal distal paso de la guía hidrofílica. Luego, por medio de visión endoscópica y radiológica, se realizó la liberación de la prótesis, corroborando su adecuada posición y permeabilidad con la instilación de medio de contraste como se observa en la figura 1.



Figura 1. Control fluoroscópico de la inserción de prótesis.

Definiciones

Se definió éxito clínico cuando el paciente logró tolerancia a la vía oral, específicamente dieta líquida-espesa a las 8 horas del procedimiento y éxito técnico cuando: el operador logró la adecuada posición de la prótesis corroborada por radiología o en el caso de procedimientos endoscópicos puros verificando que el borde proximal de la prótesis quedara ubicado al menos 2 cm proximal a la estenosis.

Las complicaciones de la colocación endoscópica de las prótesis se definieron como tempranas cuando se presentaron durante los primeros siete días, luego del procedimiento y tardías las que se presentaron después.

Resultados

En los 150 pacientes evaluados la etiología predominante fue el cáncer gástrico en un 84% (N=126); en segundo lugar, se ubican los tumores de origen pancreatoduodenal en un 2,66% (N=4) y de la vía biliar en un 2,66% (N=4) y posteriormente encontramos etiologías múltiples como linfomas, cáncer de cérvix, ovario, riñón, colon, tumores germinales y melanomas en un 10,66% (N=15). El 64% (N=96) de los pacientes independientemente de la etiología se presentaron en estadio IV de la enfermedad, y los demás se presentaron en estadio mínimo III con un 36% (N=54). La frecuencia de complicaciones tempranas fue del 11,33% (N=17) y tardías del 29,33% (N=44). La mayoría de pacientes presentaban nivel de albumina inferior al rango de la normalidad. En la tabla 1 se describen las características demográficas y clínicas de los pacientes del estudio.

Los 150 pacientes aportaron un total de 740,3 meses de seguimiento y el tiempo de seguimiento tuvo una mediana de 2,7 meses, con un mínimo de un día y un máximo de 37,5 meses. La mediana de supervivencia global fue de 3 meses. En la figura 2 se ilustra la función de supervivencia global. Hubo 133 muertes lo que representa una tasa de mortalidad de 18 muertes por 100 pacientes/mes (IC 95% 15 a 21,3 muertes por 100 pacientes/mes).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes

Variable	Estimadores N (%)
Genero	
Femenino	70 (46,66)
Masculino	80 (53,33)
Edad	
Media	62,9 años (DE=11,99) años
Índice de masa corporal	
Mediana	20,7 k/m ² (RIC=5,18)
Hemoglobina	
Media	10,1 gr/dl (DE=2,28)
Albumina	
Media	2,7 gr/dl (DE=0,79)
Origen del tumor	
Gástrico	126 (84)
Pancreatoduodenal	4 (2,66)
Vía biliar	4 (2,66)
Linfoma	1 (0,66)
Otros	15 (10)
Estadio tumoral	
IV	96 (64)
III	54 (36)
Carcinomatosis	
Sí	56 (37,33)
No	94 (62,66)
Otro tratamiento	
Quimioterapia	64 (2,66)
Quimio/radioterapia	5 (3,33)
Ninguno	81 (54)

DE: Desviación estándar

RIC: Rango intercuartílico

La complicación temprana más frecuente fue el sangrado, mientras que en el grupo de complicaciones tardías la más frecuente fue obstrucción. En la tabla 2 se describen las complicaciones presentadas.

Se documentó un porcentaje de éxito técnico del 98,67% (N=148) pacientes y éxito clínico del 96% N= (144). Se realizó el procedimiento con guía radiológica en 20 pacientes que corresponden al 13,89%.

Como se documentó, fueron 61 pacientes los que presentaron complicaciones, de los cuales dos recibieron tratamiento quirúrgico urgente debido a perforaciones y

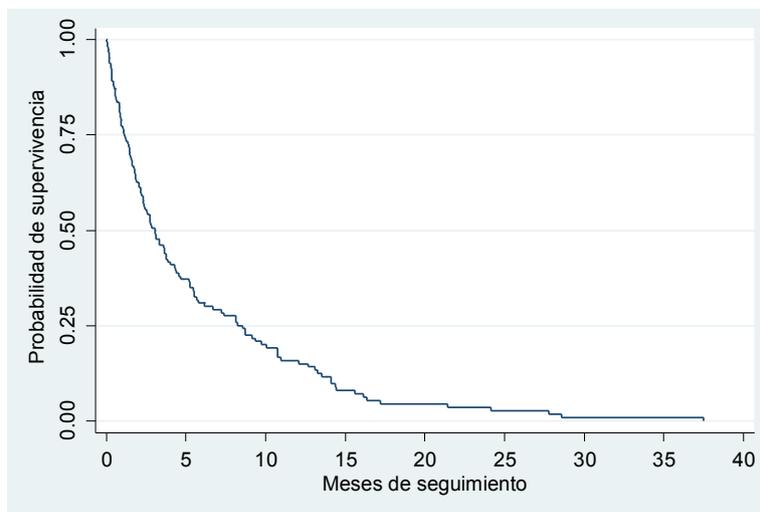


Figura 2. Función de supervivencia de los pacientes del estudio.

Tabla 2. Frecuencia de complicaciones en los pacientes del estudio

Tipo de complicaciones	N	%
Tempranas	17	11,33
Sangrado	8	5,33
Impactación de alimento	5	3,33
Migración	2	1,33
Perforación	2	1,33
Tardías	44	29,33
Obstrucción por crecimiento tumoral	29	19,33
Obstrucción por impactación de alimento	5	3,33
Migración	5	3,33
Sangrado	5	3,33

fueron llevados a laparotomía y cierre de la perforación; uno de ellos falleció tres semanas después durante la hospitalización por complicaciones infecciosas y el otro fue egresado diez días después del procedimiento con una supervivencia de seis semanas.

Los otros 59 pacientes que presentaron complicaciones fueron llevados a endoscopia diagnóstica de los cuales 39 recibieron algún tratamiento endoscópico como se muestra en la tabla 3.

De los 13 pacientes que presentaron sangrado, 8 se presentaron como complicación temprana y 5 en forma tardía; de estos casos un paciente presentó sangrado tumoral persistente sin mejoría al tratamiento con métodos endos-

cópicos, por lo cual fue llevado a cirugía y se realizó una gastrectomía subtotal con intención paliativa. Un total de 3 pacientes se llevaron a tratamiento endoscópico y se realizó hemostasia por medio de inyección de solución de adrenalina; los demás pacientes presentaron sangrado autolimitado y se ofreció soporte transfusional en 9 casos que cursaban con anemia sintomática.

En 29 pacientes se identificó obstrucción por sobrecrecimiento tumoral, en 20 de ellos fue posible realizar tratamiento con colocación de prótesis sobre prótesis, en 2 pacientes no se halló la prótesis anterior y se colocaron nuevas prótesis por obstrucción tumoral crítica identificada. Un paciente presentó estenosis proximal a la prótesis de menos de 1 cm de longitud y se realizó dilatación de la misma con balón de dilatación neumática. Se identificó un paciente que recibió quimioterapia con supervivencia de cinco meses con buena tolerancia, pero con disfunción de la prótesis, a pesar de lo cual había mejoría de sus condiciones fisiológicas, por lo cual se consideró realizar gastroyeyunostomía quirúrgica y continuar con el tratamiento oncológico. En 5 pacientes se identificó sobre crecimiento tumoral con distorsión de la anatomía que no permitió el tratamiento endoscópico y se consideró realizar manejo paliativo de mejor soporte.

De los 7 pacientes que presentaron migración, en 2 de estos se trató de una complicación temprana. Al control endoscópico no se consideraron estenosis críticas y se citaron a control endoscópico, según evolución clínica. Las 5 migraciones ocurridas en forma tardía sucedieron en pacientes que recibían tratamiento de quimioterapia y se asoció con respuesta al tratamiento. No se encontraron estenosis críticas que requirieran nuevas prótesis.

Al final del estudio la mayoría de complicaciones fueron tratadas en forma exitosa por vía endoscópica y 4 pacientes fueron llevados a tratamiento quirúrgico (tabla 3).

Otro importante aspecto identificado en el estudio es la supervivencia global de los pacientes que no recibieron otro tratamiento diferente a la colocación de prótesis

Tabla 3. Tratamiento de las complicaciones luego de colocación de prótesis pilóricas

Endoscópico	N	%
Desimpactación de alimento	9	5,99
Hemostasia	3	2,0
Nueva prótesis	2	1,33
Prótesis sobre prótesis	20	13,32
Dilatación tumoral	1	0,67
Quirúrgico		
Cierre de perforación	2	1,33
Gastroyeyunostomía	1	0,67
Gastrectomía parcial	1	0,67

respecto a los que sí lo hicieron. Los pacientes que recibieron como único tratamiento la colocación de prótesis fueron 81 (54%) y presentaron una tasa de mortalidad de 32,9 muertes por 100 pacientes/mes (IC95% 26,2 a 41,3 muertes por 100 pacientes/mes). Los pacientes que recibieron otro tratamiento (N=64; 42,66%), en este caso quimioterapia con intención paliativa, mostraron una tasa de mortalidad de 11,4 muertes por 100 pacientes/mes (IC95% 8,9 a 14,8 muertes por 100 pacientes/mes). La diferencia en la supervivencia global se ilustra en la figura 3 y fue estadísticamente significativa (prueba log-rank $\chi^2 = 32,03$; $p < 0,0001$).

La supervivencia global fue calculada para 145 pacientes debido a faltantes en la información de las historias clínicas de 5 pacientes.

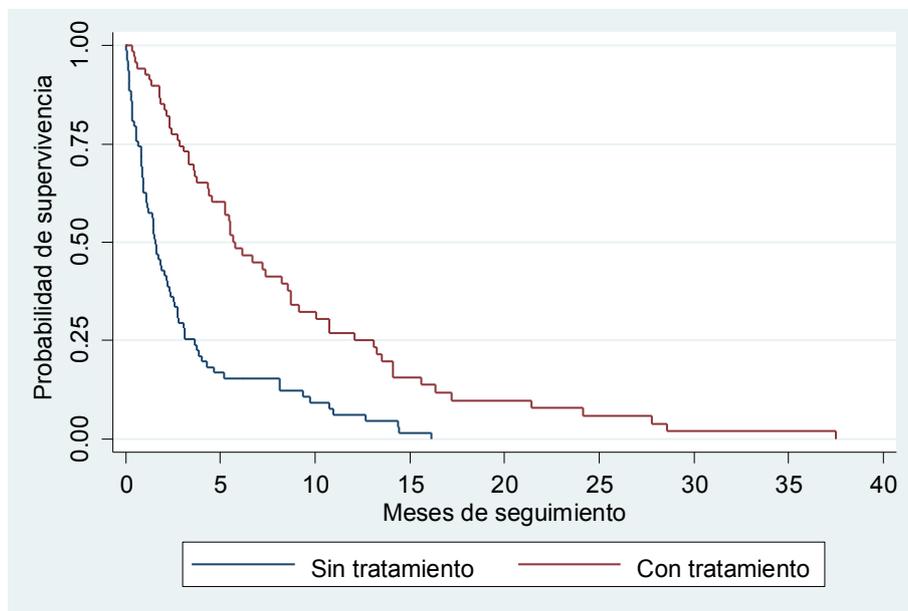
Discusión

Es importante determinar en el paciente con enfermedad maligna avanzada y obstrucción del tracto de salida gástrico su condición general, sus comorbilidades y el estadio de la enfermedad. Para los pacientes de manejo con intención paliativa, el tratamiento quirúrgico será para aquellos en mejores condiciones clínicas y con una supervivencia mayor de dos meses, que pueden ser llevados a una gastroyeyuno-anastomosis. Esto garantiza un mejor resultado clínico, con permeabilidad por más tiempo de la anastomosis y libre de las complicaciones del uso de las prótesis, hechos sustentados en estudios prospectivos (18,19). La colocación de prótesis autoexpansibles duodenales está indicada en pacientes con pobre condición clínica, sintomáticos y menor supervivencia.

En pacientes con obstrucción del tracto de salida gástrico que no tienen enfermedad a distancia por imagen consideramos realizar laparoscopia de estadificación, para descartar carcinomatosis antes de someterlos a procedimientos quirúrgicos netamente paliativos ofreciéndoles entonces la paliación endoscópica, que claramente ha demostrado menores complicaciones (19).

En este estudio se encontró un porcentaje de complicaciones promedio tempranas del 11,33% y tardías del 29,33%. Un estudio multicéntrico con 202 pacientes, acerca del tema reportó complicaciones del 18% (11) discriminando así: crecimiento tumoral con 12,4%, sangrado con 3%, migración con 1,5%, perforación con 0,5% e impacción de alimento en el 0,5%.

Otro estudio similar con un total de 108 pacientes reportó un porcentaje de complicaciones del 32,4% (15): la más frecuente fue oclusión de la prótesis con 15%, sangrado con 4,6%, perforación con 1,9%, dolor abdominal con 1,9%, migración con 1,9% y otras complicaciones con 1,57%.

**Figura 3.** Diferencia de supervivencia en los pacientes que reciben tratamiento oncológico.

En nuestro estudio la impactación de alimento se produjo en 6,66% sumando la aparición temprana y tardía. La desimpactación de alimento se realizó básicamente por vía endoscópica, se logró por medio de manipulación de la obstrucción de la prótesis a través de lavado, uso de pinza de cuerpo extraño o del mismo equipo hasta lograr permeabilizar el trayecto.

Un detalle importante antes de la realización de cualquier tratamiento endoscópico es el lavado previo del estómago con la colocación de una sonda nasogástrica. La prevención de esta complicación puede lograrse con una adecuada educación al paciente y a la familia sobre la consistencia de la dieta (20,21).

La complicación temprana más frecuente luego de la colocación de las prótesis es el sangrado con un 8,66%, como consecuencia de la manipulación tumoral durante el procedimiento, la mayoría de las veces autolimitado. En la literatura esta complicación se describe entre el 0,5 y 4,6% (15,17), siendo la mayoría de las veces de manejo médico por su comportamiento y sin mayor repercusión. Existen reportes de sangrado masivo que necesitaron el uso de arteriografía y umbilicación. El origen del sangrado es debido a la manipulación del tumor, a la infiltración de este en grandes vasos o a la necesidad de dilatación vigorosa de la estenosis para la colocación de las prótesis (22).

En el estudio se presentó un paciente con sangrado persistente que no fue posible controlar por métodos endoscópicos, siendo necesario llevarlo a una gastrectomía subtotal con intención paliativa con aceptable evolución y egreso. En otros casos con repercusión hemodinámica se ofreció manejo con soporte transfusional. También se describen sangrados tardíos dependientes de úlceras causadas por el contacto de la prótesis en la pared gastroduodenal y su tratamiento endoscópico se realiza con los métodos de la hemostasia para sangrado digestivo (20,21); la inyección de soluciones con adrenalina y utilización de argón plasma sobre las áreas sangrantes.

En términos de prevención del sangrado se considera evitar la dilatación agresiva y el uso con cautela de elementos punzantes para canalizar la obstrucción (20).

La migración se presentó en el 4,66%. En otros estudios esta complicación esta reportada entre 1,5% y 5%, (11,17). La migración puede producirse por la presencia de una estenosis no crítica en la cual la prótesis no se fija, o no se adosa a la pared del marco gastroduodenal. También puede migrar si se ha elegido una prótesis demasiado corta o completamente cubierta. Además, puede desplazarse por inconvenientes técnicos al momento de la colocación de la prótesis, si es liberada distal a la estenosis. Para evitar esta complicación debe valorarse la verdadera causa de la migración y verificar la pertinencia de una nueva prótesis. En otros estudios también se ha documentado migración luego de recibir quimioterapia, seguramente por la disminución del tamaño tumoral (23).

La perforación en este trabajo se presentó en un 1,33%. La literatura la reporta entre un 0,5 y 0,7% (11,15). La perforación inmediata puede deberse al uso de dilataciones vigorosas de la estenosis tumoral, al uso de elementos punzantes como accesorios de colangiografía para canali-

zar la estenosis por lo que de requerirse se debe realizar con máxima precaución. En este estudio no se presentaron perforaciones tardías, pero también están descritas y se producen debido a la impactación de los bordes de la prótesis en la pared duodenal; con la intención de prevenir la perforación y mientras sea posible, se debe intentar ubicar el cuerpo de prótesis en el marco duodenal y dejar los bordes en sus segmentos más rectos, para así evitar que este se impacte en la curva conduciendo a úlceras o perforaciones (20).

La complicación tardía más frecuente fue la obstrucción de la prótesis por sobre crecimiento tumoral dentro de la luz, con un 19,33%, similar a lo reportado en la literatura (12,4% al 18%) (11,17). La intervención más frecuentemente realizada en nuestro estudio, al igual que en otras series, fue la colocación de una prótesis sobre la previa. El procedimiento nuevamente requiere de la evaluación por vía endoscópica o por vía radiológica para verificar la longitud y obtener el mapa de la estenosis y así precisar la posibilidad de una nueva intervención (9, 22).

Debido a que es frecuente en nuestro medio encontrar pacientes con obstrucción del tracto de salida gástrico de origen maligno con estadios avanzados, no candidatos a manejo quirúrgico, y considerando que es técnicamente demandante es importante incluir un adecuado entrenamiento durante los programas de gastroenterología y endoscopia digestiva. Es fundamental incluir los conceptos básicos para sortear estenosis malignas, realizar canalización con guías y finalmente liberar prótesis con el fin de restaurar el tránsito digestivo y contribuir a la mejoría de la calidad de vida en estos pacientes.

La colocación de prótesis metálicas autoexpansibles para la obstrucción maligna del tracto de salida gástrico es el mejor método de paliación en pacientes con lesiones estadios IV, no candidatos a manejo quirúrgico por su condición clínica y comorbilidades (10,11,17).

La diferencia en la supervivencia global entre los pacientes que, además de la colocación de la prótesis, recibieron tratamiento oncológico sistémico ha sido revisada recientemente en varias publicaciones. Los esquemas utilizados con base en 5-fluorouracilo documentan una mejoría en el tiempo de supervivencia como único punto de medición. Es necesario correlacionar estos resultados con estudios de calidad de vida para determinar la pertinencia de su administración en el manejo paliativo (12, 13, 24).

Las complicaciones derivadas de este procedimiento pueden ser manejadas en forma exitosa por vía endoscópica en la mayoría de los casos. Es necesario correlacionar estos datos con estudios de calidad de vida para evaluar el beneficio de este tipo de procedimientos.

Este procedimiento de la colocación de una prótesis plástica requiere de un entrenamiento específico y debe ser realizado por un especialista con la debida experiencia.

Conflicto de interés

Los autores manifiestan no tener conflictos de intereses respecto a la elaboración de este trabajo.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todo el equipo del área de investigación del Instituto Nacional de Cancerología por su incondicional colaboración.

Bibliografía

- Oliveros R, Sánchez R, Escobar R. Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología en el manejo de obstrucción del tracto de salida gástrico y del colon con prótesis metálicas auto expandibles (PMAE). *Rev Col Gastroenterol.* 2014;29(1):19-25.
- ASGE Standards of Practice Committee, Fukami N, Anderson MA, Khan K, Harrison ME, Appalneni V, et al. The role of the endoscopy in the gastroduodenal obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(1):13-21.
- Instituto Nacional de Cancerología ESE. Análisis de la Situación del Cáncer en Colombia 2015. Primera edición. Bogotá, D. C.: Instituto Nacional de Cancerología ESE; 2017.
- CANCER TODAY: International agency for research on cancer [internet]. Global cancer observatory; GLOBOCAN 2018. Consultado cáncer gástrico en América Latina, Colombia. Disponible en el siguiente URL: <http://gco.iarc.fr/today/home>
- Oliveros R, Navarrera LF. Diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer gástrico en Colombia desde 2004 a 2008 (REGATE-Colombia). *Rev Col Gastroenterol.* 2012;27(4):269-74.
- Castaño R, Álvarez O, Lopera J, Ruiz M, Juliao F, Sanín E, et al. Endoprótesis metálicas autoexpandibles en la obstrucción maligna esofágica y gastroduodenal. *Rev Colomb Cir.* 2005;20(1):33-48.
- Fiori E, Lamazza A, Volpino P, Burza A, Paparelli C, Cavallaro G, et al. Palliative management of malignant antro-pyloric strictures. Gastroenterostomy vs. endoscopic stenting. A randomized prospective trial. *Anticancer Res.* 2004;24(1):269-71.
- Brimhall B, Adler DG. Enteral stents for malignant gastric outlet obstruction. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2011;21(3):389-403.
- Jang JK, Song HY, Kim JH, Song M, Park JH, Kim EY. Tumor overgrowth after expandable metallic stent placement: experience in 583 patients with malignant gastroduodenal obstruction. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(6):831-6.
- Adler DG, Baron TH. Endoscopic palliation of malignant gastric outlet obstruction using self-expanding metal stents: experience in 36 patients. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(1):72-8.
- Costamagna G, Tringali A, Spicak J, Mutignani M, Shaw J, Roy A, et al. Treatment of malignant gastroduodenal obstruction with nitinol self-expanding metal stent: an international prospective multicenter registry. *Digestive Liver Dis.* 2012;44(1):37-43.
- Leong T. Chemotherapy and radiotherapy in the management of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005;21(6):673-8.
- Varadhachary G, Ajani JA. Gastric cancer. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2005;3(2):118-24.
- Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2903-9.
- Tringali A, Didden P, Repici A, Spaander M, Bourke M, Williams SJ, et al. Endoscopic treatment of malignant gastric and duodenal strictures: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2014;79(1):66-75.
- Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Stat Med.* 1998;17(8):857-72.
- Dormann A, Meisner S, Verin N, Wenk Lang A. Self-expanding metal stents for gastroduodenal malignancies: systematic review of their clinical effectiveness. *Endoscopy.* 2004;36(6):543-50.
- Metha S, Hindmarsh A, Cheong E, Cockburn J, Saada J, Tighe R, et al. Prospective randomized trial of laparoscopic gastroyunostomy versus duodenal stenting for malignant gastric out flow obstruction. *Surg Endosc.* 2006;20(2):239-42.
- Jeurnink SM, Steyerberg EW, van Hooff JE, van Eijck CH, Schwartz MP, Vleggaar FP, et al. Surgical gastroyunostomy or endoscopy stent placement for the palliation of malignant gastric outlet obstruction (SUSTENT study): a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(3):490-9.
- Baron TH. Minimizing endoscopic complications: endoluminal stents. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2007;17(1):83-104.
- Zhou W, Yang Z. Stenting for malignant gastric outlet obstruction: Current status. *Gastrointest Interv.* 2014;3(2):65-8.
- upper GI obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2001;53(3):329-32.
- Saleem A, Bakken J, Baron TH. Early massive bleeding after duodenal self-expandable metal stent placement for palliation of malignant gastric outlet obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(6):1426-7.
- Kang M, Song HY, Kim JW, Kim JH, Park JH, Na HK. Additional gastroduodenal stent placement: retrospective evaluation of 68 consecutive patients with malignant gastroduodenal obstruction. *Acta Radiol.* 2013;54(8):944-8.
- Yim HB, Jacobson BC, Saltzman JR, Johannes RS, Bounds BC, Lee JH, et al. Clinical outcome of the use of enteral stents for palliation of patients with malignant upper GI obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:329-332.

ORIGINAL

Supervivencia de pacientes con cáncer epitelial de ovario en el Instituto Nacional de Cancerología, resultados a partir del registro hospitalario de cáncer (2005-2014)

Survival of patients with epithelial ovarian cancer, results of the hospital-based cancer registry of the National Cancer Institute (2005-2014)

Constanza Pardo^{a*}, Lina María Trujillo^b, Lina Angélica Buitrago^c, Esther de Vries^d

a. Grupo Vigilancia Epidemiológica del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

b. Grupo Ginecología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

c. Grupo Área Análisis de Datos, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

d. Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D. C., Colombia

*Autor para correspondencia: Constanza Pardo Correo electrónico: cpardo@cancer.gov.co

Recibido el 21 de diciembre de 2018; aceptado el 30 de julio de 2019

Disponible en Internet el 29 de septiembre de 2019

PALABRAS CLAVES:

Cáncer epitelial de ovario; Histología; Análisis de supervivencia; Registro hospitalario de cáncer; Colombia

Resumen

Objetivo: Proporcionar características demográficas y clínicas, así como estimaciones de supervivencia global a tres años de pacientes con cáncer epitelial de ovario (CEO) tratadas entre 2005 y 2014 en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC).

Métodos: Se incluyeron 783 pacientes diagnosticadas y tratadas por primera vez en el INC por CEO en los periodos 2005-2008, 2009-2011 y 2012-2014 sin un diagnóstico previo de otro cáncer. Se cruzaron datos del registro hospitalario de cáncer con bases de datos gubernamentales para obtener información de seguimiento. Utilizando el método Kaplan-Meier se estimó la probabilidad de sobrevivir a 36 meses a partir de la fecha de ingreso, evaluando diferencias en supervivencia entre grupos con la prueba de rango logarítmico. Se utilizaron modelos multivariados de riesgos proporcionales de Cox para evaluar: el efecto relativo de edad, el estadio clínico, el subtipo histológico y el tipo de tratamiento inicial en la supervivencia.

Resultados: La probabilidad de supervivencia global a 36 meses fue de 56,5% (IC 95%: 53,0; 60,0), que se mantuvo estable en los tres periodos. La edad avanzada, el estadio clínico y el subtipo histológico afectaron significativamente la supervivencia global a tres años: 49,5% (IC 95%: 43; 55,6) para mujeres >59 años; 21,9% (IC 95%: 14,7; 29,2) para la enfermedad en estadio IV y 56,3% (IC 95%: 37,5; 54,3) para los tumores serosos. Las estimaciones de hazard fueron significativamente más altas en pacientes de 59 años o más (HR 1,54 (IC del 95%: 1,04 a 2,27)) y en cánceres con estadio avanzado (HR 13,47 (IC 95%: 7,92-22,92)); la cirugía más quimioterapia tuvo una reducción en el riesgo en comparación con otros tratamientos (HR 0,84 (IC 95% 0,52-1,36)).

KEYWORDS:

Carcinoma, Ovarian Epithelial; Histology; Survival; Hospital-based cancer registry; Colombia

Conclusiones: La supervivencia del cáncer epitelial de ovario se mantuvo estable con el tiempo. La variación se presentó en factores como: la edad, el estadio clínico y el primer tratamiento.

Abstract

Aims: To provide demographical and clinical characteristics and estimations of 3-year overall survival of epithelial ovarian cancer (EOC) patients treated at the Colombian National Cancer Institute (INC) between 2005 and 2014.

Methods: All 783 patients first treated at INC for EOC in the three periods: (2005-2008, 2009-2011, 2012-2014), without a prior cancer diagnosis, were included in this study. Follow-up was realized by cross-linkage with governmental databases using person identification numbers. Probability of surviving 36 months since the date of entry at INC was estimated using Kaplan-Meier methods, using the log-rank test to evaluate differences between groups. We used multivariate Cox proportional hazard models to evaluate the relative effect of age, clinical stage, histological subtype and treatment first on survival.

Results: The overall survival probability at 36 months was 56.5% (95% CI: 53.0, 60.0), which was stable over time. Advanced age and clinical stage significantly affected 3-year overall survival, being 49.5% (95% CI: 43.4, 55.6) for age > 59, 21.9% (95% CI: 14.7, 29.2) for stage IV disease and 56.3% (95% CI: 37.5, 54.3) for serous tumors. Hazard ratios were significantly higher for patients aged 59 and over (HR 1.54 (95%CI 1.04-2.27)) and advanced stage cancers (HR 13.47 (95%CI 7.92-22.92)), whereas patients with surgery plus chemotherapy had a strongly reduced risks compared to other treatments (HR 0.84 (95%CI 0.52-1.36)).

Conclusions: Survival of epithelial ovarian cancer was stable over time, with a variation according to age, clinical stage and first treatment.

Introducción

El cáncer de ovario es una neoplasia ginecológica de alto impacto. Para 2018 se estimaron en el mundo 295.414 nuevos casos (tasa ajustada por edad de 6,6 por 100.000 mujeres-año) con 184.799 muertes (tasa ajustada por edad de 3,9 por 100.000 mujeres-año). En Suramérica es la octava causa de incidencia de cáncer en mujeres (1).

El Instituto Nacional de Cancerología (INC) estimó para Colombia en el periodo 2007-2011 que el número anual de casos nuevos de cáncer de ovario fue alrededor de 1.279 (tasa ajustada por edad de 5,6 por 100.000 mujeres-año), con 712 muertes anuales (tasa ajustada por edad de 3,2 por 100.000 mujeres-año). La incidencia estuvo por encima del promedio nacional (5,6 por 100.000 mujeres-año) en el Distrito Capital y los departamentos de Risaralda, Huila y Caldas (2).

Esta patología presenta un pronóstico diferencial respecto a otros cánceres femeninos. Primero, tiene una alta letalidad; según datos del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos (NCI) se anticipó una pérdida de 1.094 personas-años de vida por cada 100 casos nuevos de cáncer de ovario (3). Segundo, solo un 14,9% de los casos son diagnosticados en estadios localizados, donde la supervivencia relativa a 5 años alcanza un 92,3% y hasta un 50% de los casos son detectados con enfermedad distante, disminuyendo esta supervivencia a 29,2% (4).

Los tumores de ovario se han dividido en epiteliales y no-epiteliales. Los tumores epiteliales corresponden al 90% de los casos de cáncer de ovario (5,6). La superviven-

cia global a cinco años para los tumores epiteliales varía entre el 20% y 70% a nivel mundial (6).

La literatura indica que el tipo histológico, el estadio clínico, la edad, el manejo del paciente (citorreducción óptima, terapia basada en taxanos) y las comorbilidades son importantes factores que afectan el pronóstico (7).

Para la población colombiana en el 2017 la cobertura del sistema de aseguramiento en salud obligatorio y universal de Colombia fue de 94,4%. Este sistema consiste básicamente en dos tipos de afiliación y cada uno cubre menos del 50% de la población, asignado en función de los ingresos: al régimen contributivo se afilian las personas con vínculo laboral y capacidad de pago, además de sus familias; mientras que el régimen subsidiado cubre a las personas sin capacidad de pago. El 4,2% de la población, correspondiente a trabajadores de la industria del petróleo, maestros, miembros del ejército y la policía, hacen parte del régimen de "excepción y especial"; y un grupo restante de la población no está cubierto por el sistema (representó el 5,6% en 2017, según el Ministerio de Salud). Los paquetes y los métodos de aseguramiento son parecidos entre los distintos regímenes, pero no entre las entidades de aseguramiento que proveen la atención en cada uno de ellos (8).

El INC tiene un sistema de vigilancia basado en vínculos con bases de datos gubernamentales, para realizar estimaciones de supervivencia global comparables de sus pacientes sobre una base anual; esto con el fin de: evaluar cambios en el pronóstico a lo largo del tiempo, mejorar la comprensión de las diferencias en la patología y contribuir

en la calidad del tratamiento en la institución y a nivel nacional, a través de la comparación de datos.

Considerando que el cáncer de ovario aporta una carga de enfermedad importante entre las neoplasias ginecológicas en Colombia, que el INC es un centro de referencia nacional para el manejo de esta patología y que el tipo histológico epitelial es el más prevalente, el objetivo de este artículo es proporcionar las características demográficas y clínicas de las pacientes con cáncer epitelial de ovario (CEO) tratadas en el INC en tres periodos (2005-2008, 2009-2011, 2012-2014) y estimar la supervivencia global (SG) a tres años, así como la identificación de los factores que afectan esta supervivencia.

Materiales y métodos

Se seleccionaron todas las mujeres con cáncer invasivo epitelial de ovario (C56), tratadas por primera vez en el INC en el periodo 2005-2014, a partir del registro hospitalario (9). Solo se consideró el primer cáncer primario invasivo; se excluyó el 3% (N=32) de los casos con más de un tumor, dado que el tumor previo puede afectar la probabilidad de morir. La mitad de estos casos excluidos correspondieron a un diagnóstico previo de cáncer de endometrio (31,3%), cáncer de cuello uterino (18,8%) y cáncer de mama (15,6%).

Los casos registrados en cada periodo (2005-2008, 2009-2011, 2012-2014) se consideraron cohortes fijas. La información de los casos del registro hospitalario del INC se verificó y completó con la información de las historias clínicas y se vinculó con la base de datos de mortalidad hospitalaria y con fuentes de información gubernamentales, como el Registro Nacional del Estado Civil (RNEC), para determinar el estado vital a 31 de diciembre de 2017 y la fecha de defunción en aquellas pacientes fallecidas fuera del INC. Este procedimiento permite la verificación del estado vital y la notificación de las muertes en RNEC con el número de identificación personal y la fecha de expedición de la identificación (10). La fecha de fallecimiento se especificó de acuerdo con el certificado de defunción, en caso de que este certificado estuviera disponible. Para las pacientes reportadas como fallecidas en el RNEC, sin una fecha exacta de la muerte, se determinó la fecha esperada de muerte como la fecha de reporte del fallecimiento en la RNEC menos un factor de corrección, descrito en el punto [c]. Los métodos utilizados en este estudio han sido publicados anteriormente (11-13). Este factor de corrección disminuyó con el tiempo en los tres periodos (78 días en 2005-2008, 75 días en 2009-2011 y 17 días en 2012-2014) revelando una importante mejora en los sistemas de reporte de la RNEC. Los pasos detallados para determinar la fecha del último contacto o la fecha de la muerte se resumen a continuación.

a) Para las pacientes que fallecieron en INC se asignó la fecha exacta de la muerte conocida (N= 196).

b) Para pacientes con estado vital desconocido, se utilizó el número de identificación personal colombiano (cédula) para verificar el estado vital en las bases de datos de la RNEC, que tiene información sobre personas fallecidas. Si

las pacientes no aparecieron como fallecidas en la RNEC, se asignó como última fecha de seguimiento el 31 de diciembre de 2017, estado vital "vivo" (N= 300).

c) Para los casos reportados como fallecidos en la RNEC, pero sin información del certificado de defunción (N= 235), se estimó la fecha de muerte con base en la fecha de notificación o registro de la muerte en la RNEC, corregida por la mediana diferencia en días entre la fecha de defunción y la fecha de notificación de muerte en la RNEC, de las muertes conocidas en el INC, como se describió anteriormente (11). Si esta fecha causó tener tiempos negativos de supervivencia, se asignó la fecha informada en la RNEC como fecha de muerte. Este procedimiento generó la variable: fecha calculada de muerte.

d) Para aquellos casos fallecidos según la RNEC, pero con solo el dato del año de fallecimiento conocido (sin mes o día disponible en la RNEC, (N= 35), se asignó el 30 de junio del año provisto como fecha de fallecimiento para las pacientes con fecha de entrada en el primer semestre del año y el 31 de diciembre si ellas ingresaron al INC en el segundo semestre.

e) Para aquellos casos en que no se pudo aplicar alguno de estos métodos o que no se identificaron en las bases de datos mencionadas, la última fecha de seguimiento se asignó como la fecha de la última visita a la institución de acuerdo con la historia clínica del INC, con estado vital en esa fecha como "vivo" (N= 17).

Se conformaron variables agrupadas para el periodo de ingreso (2005-2008; 2009-2011; 2012-2014) y edad en tres categorías (<40; 40-59; >59 años). Los tumores se agruparon por subtipo histológico según la clasificación mundial de tumores de los órganos reproductivos de la mujer (14) y se codificaron según la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O-3) (15). Se definieron seis subtipos histológicos: tumores serosos, mucinosos, endometrioides, células claras, otros epiteliales y los indiferenciados, que se detallan en la tabla 1. Además, se especificaron seis regiones según: el lugar de residencia, el estadio clínico (Clasificación FIGO), la modalidad de tratamiento inicial y el tipo de afiliación al sistema de seguridad social que se registraron, tal como estaban en el momento de ingreso al INC.

Análisis estadístico

Se calculó la supervivencia global a tres años para las cohortes de mujeres que ingresaron al INC en 2005-2014, con la fecha de ingreso como fecha de inicio del seguimiento. El tiempo de supervivencia se calculó como la diferencia entre la fecha de ingreso en el INC y la fecha de cierre del seguimiento (31 de diciembre de 2017), la fecha del último contacto o la fecha calculada de la muerte. La probabilidad de sobrevivir 36 meses desde el ingreso en el INC se calculó con el análisis de Kaplan-Meier, y las diferencias en la supervivencia de las distintas variables se evaluaron mediante la prueba de *log-rank*. Se realizaron análisis univariados para el periodo de ingreso (2005-2008; 2009-2011; 2012-2014) y la edad en tres categorías (<40; 40-59; >59 años).

Tabla 1. Clasificación tumores epiteliales de ovario

Subtipo histológico ^a	Código morfológico según ICD-O-3 ^b	Casos (%)
Serosos	8441/3, 8450/3, 8460/3-8461/3	400 (51,1)
Mucinosos	8470/3 - 8471/3, 8480/3 - 8482/3, 8490/3	107 (13,7)
Endometrioides	8380/3, 8560/3	101 (12,9)
Células claras	8310/3	49 (6,3)
Otros epiteliales	8120/3, 8246/3, 8260/3, 8440/3, 9000/3, 9014/3	29 (3,7)
Indiferenciados	8010/3 - 8020/3, 8140/3	97 (12,4)
Total casos		783

^a Fuente: WHO Classification of tumours of females reproductive organs. In: WHO Classification of tumours, 4th Edition, volume 6. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014.

^b ICD-O-3: International Classification of Diseases for Oncology, 3rd edition

Se calcularon las razones de hazard (HR) y los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95% por factores pronósticos utilizando el modelo de riesgo proporcional de Cox para las variables de: edad, estadio clínico, subtipo histológico y primer tratamiento.

Se ajustó un modelo de riesgos proporcionales de Cox, tomando como variables explicativas: edad categorizada (<40 años, 40-59 años, >59 años), tipo de tratamiento (cirugía, quimioterapia, cirugía más quimioterapia, otros, sin tratamiento), estadio clínico (I-IV, sin información) y subtipo histológico (seroso, mucinoso, endometriode, células claras, otros e indiferenciados). El supuesto de riesgos proporcionales se verificó a partir de los residuales de Schoenfeld para cada variable y en el modelo definitivo. El supuesto de hazard proporcionales (no significativo) no se cumplió para subtipo histológico, por lo cual se ajustó un modelo multivariable sin incluir esta variable. No se encontraron evidencias que apunten a una violación del supuesto de proporcionalidad de hazard para las variables incluidas en el modelo (baja correlación entre el tiempo y los residuales Schoenfeld) (tabla 2).

Los resultados se obtuvieron de los paquetes “survival” y “survminer” del software R Project (16).

Resultados

Datos demográficos y características clínicas de las pacientes

Las 783 pacientes con cáncer epitelial de ovario ingresaron al INC con una media de edad de 54 ± 13 años. La tabla 3 describe las características generales y las estimaciones de SG. La mayoría de las pacientes con CEO estaban entre los 40-59 años (54% del total de pacientes), el 38,3% pertenecían al régimen contributivo y el 18,8% estaban sin aseguramiento. La proporción de pacientes no afiliadas al sistema de seguridad social disminuyó de 61,2% para el periodo 2005-2008 al 4,8% en el 2012-2014. Más de la mitad de las pacientes ingresaron al INC en estadios III-IV; la distribución por estadio y grupo histológico se

Tabla 2. Correlación entre el tiempo y los residuales Schoenfeld del modelo multivariado de regresión de Cox

Variable	Rho	Valor p
Edad (años)		
<40		
40-59	-0,02	0,67
>59	-0,04	0,41
Estadio clínico (FIGO)		
I		
II	0,08	0,15
III	0,06	0,28
IV	0,01	0,82
Sin información	0,04	0,46
Tratamiento inicial		
Cirugía		
Quimioterapia	0,09	0,10
Cirugía más quimioterapia	0,21	0,00
Otros tratamientos	0,03	0,56
Sin tratamiento	-0,02	0,65

Rho: coeficiente de correlación

muestra en la figura 1. Hubo una proporción importante de casos con residencia en Bogotá (59%) y sin información de estadio clínico (13%). El 51,1% de los casos correspondían histológicamente al subtipo seroso y un 37,3% (292 casos) no recibieron tratamiento (tabla 3). De este total de pacientes sin tratamiento inicial, 75,7% ingresaron al INC con un tratamiento previo.

Supervivencia global cáncer epitelial de ovario (SG)

Las pacientes acumularon un total de 39.921 meses de seguimiento, con una media de 51 meses por mujer (IC 95% 48,0-54,0). A los 36 meses de seguimiento, 339 habían fa-

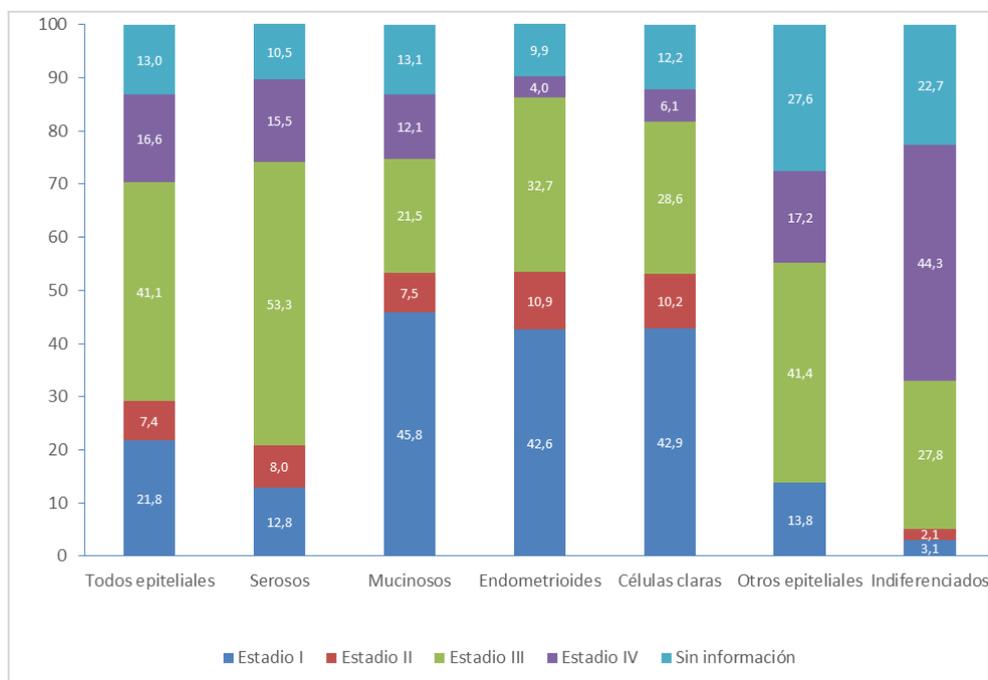


Figura 1. Distribución cáncer epitelial de ovario (%) por grupo histológico/estadio clínico 2005-2014

llecido (43,3%) y los 444 casos restantes fueron censurados en el seguimiento. La mediana de supervivencia global fue de 49,7 meses (IC 40,5-58,9) (tabla 3).

La SG a tres años de la población con CEO fue de 56,5% y se mantuvo estable con el tiempo (tabla 4). Hubo diferencias claras en la supervivencia entre los grupos de edad, con la supervivencia más alta para el grupo con menos de 40 años (65,7%) y peor para las mayores de 59 años (49,5%). La SG a tres años para las pacientes en estadio I fue alta (90%), con una disminución a 21,9% para estadio IV. Al examinar las diferencias por subtipo histológico, la supervivencia a tres años fue más baja para las pacientes con tumores serosos (56,3%), otros epiteliales (51,7%) e indiferenciados (22,7%). En relación con el tratamiento inicial, la mayor supervivencia a tres años fue para las pacientes tratadas con cirugía (73,5%) y cirugía más quimioterapia (67,2%) (tabla 3, fig. 2).

El modelo multivariado (excluyendo la variable subtipo histológico) demuestra estadísticamente que la edad categorizada, el tipo de tratamiento y el estadio clínico influyen en la supervivencia de manera significativa (tabla 5).

Con respecto a la edad la estimación del hazard se incrementa a medida que la edad fue mayor; es así como las mujeres entre 49 y 59 años tienen un 31% más de riesgo que las mujeres con menos de 40 años. Algo similar ocurre con el estadio clínico, a mayor estadio mayor riesgo; el estadio II es más del doble del riesgo del estadio I, mientras que el riesgo del estadio IV es un poco más de 13 veces el riesgo del I. El tipo de tratamiento con menor riesgo es "Cirugía más quimioterapia", seguido por "Cirugía" y "Quimioterapia" (tabla 5). A mayor edad, estadio clínico avanzado y no recibir ningún tratamiento aumenta el riesgo de morir por cáncer de ovario

Discusión

Este estudio proporciona las estimaciones comparables sobre la supervivencia global de cáncer epitelial de ovario (C56 - C1EO-3) en el INC, para un período de diagnóstico de 10 años. Entre 2004 y 2014, la SG a tres años se mantuvo estable. Las diferencias en la supervivencia observada por grupos de edad fueron las esperadas (6). La supervivencia global a tres años en el INC fue de 56,5%, lo cual es relativamente alta comparada con las SG poblacional a cinco años reportadas para CEO en los países de América Central y Suramérica (24-54%); en Europa y Asia la variación es más amplia (6). En entornos hospitalarios, algunos estudios mostraron una supervivencia global a cinco años de 36,2% - 63,8% (17-19). Esto indica que la supervivencia en el INC está relativamente alta, aunque el estadio clínico al ingreso es avanzado; si bien no se tiene información para cerca de la cuarta parte de las pacientes, la mitad de ellas llegaron al INC con enfermedad en estadio III/IV. El hecho de censurar 17 pacientes (2,2%) con su fecha de último contacto antes de la fecha de cierre del estudio, puede haber aumentado el estimado de supervivencia (20), pero el porcentaje de estas censuras es baja y no debería tener mayor influencia.

Los tumores serosos fueron el subtipo histológico más común (51,1%), seguido de los mucinosos (13,7%), comportamiento similar con otros reportes (17,21) lo que sugiere que la población era parecida a la de pacientes con cáncer de ovario en general. La SG de los subtipos mucinosos y endometrioides a tres años fue sustancialmente mejor que la de los serosos (70% vs 56%), en concordancia con la literatura (6-7,19,22).

La población de estudio fue diagnosticada con una edad mediana de 54 años, lo cual concuerda con la edad

Tabla 3. Estimaciones supervivencia global, cáncer epitelial de ovario en el INC

Características	N	(%)	# muertes seguimiento a tres años	Probabilidad de supervivencia a 3 años	IC 95%	Mediana de supervivencia - meses (IC 95%)	Prueba de rango logarítmico
Total	783	100	339	56,5	(53,0 - 60,0)	49,7 (40,5 - 58,9)	N/A*
Año de ingreso al INC							
2005-2008	279	35,6	125	55,0	(49,1 - 60,9)	43,4 (34,6 - 52,2)	$\chi^2= 0,495$ df2
2009-2011	253	32,3	106	58,0	(51,9 - 64,1)	56,8 (40,2 - 73,4)	$p= 0,781$
2012-2014	251	32,1	108	56,7	(50,6 - 62,8)	50,4 (37,7 - 63,1)	
Edad al diagnóstico (años)							
<40	94	12,0	32	65,7	(56,1 - 75,3)	(-----)	$\chi^2= 16,954$ df2
40-59	423	54,0	173	58,9	(54,2 - 63,6)	51,6 (39,5 - 63,7)	$p= 0,000$
>59	266	34,0	134	49,5	(43,4 - 55,6)	35,7 (23,9 - 47,4)	
Tipo de seguridad social							
Contributivo	300	38,3	126	57,9	(52,2 - 63,6)	51,0 (37,5 - 64,6)	$\chi^2= 2,353$, df4
Subsidiado	225	28,7	92	58,9	(52,4 - 65,4)	54,9 (41,0 - 68,9)	$p= 0,671$
Especial	33	4,2	13	60,6	(47,1 - 63,1)	69,2 (32,7 - 105,7)	
Particular	78	10,0	42	45,5	(34,3 - 56,7)	30,5 (16,9 - 44,0)	
No asegurado	147	18,8	66	55,1	(43,9 - 77,3)	45,0 (32,9 - 57,2)	
Lugar de residencia (regiones)							
Caribe e Insular	26	3,3	10	61,5	(42,9 - 80,1)	69,2 (61,9 - 76,5)	$\chi^2= 5,379$, df5
Central	69	8,8	32	53,6	(41,8 - 65,4)	40,9 (28,2 - 53,6)	$p= 0,371$
Bogotá	462	59,0	206	55,1	(50,6 - 59,6)	49,3 (35,3 - 63,3)	
Oriental	182	23,2	72	60,4	(53,3 - 67,5)	55,5 (42,0 - 69,1)	
Pacífico	18	2,3	10	44,4	(21,4 - 67,3)	32,9 (5,1 - 60,8)	
Amazonía - Orinoquía	26	3,3	9	65,4	(47,2 - 83,6)	(-----)	
Estadio clínico (FIGO)							
I	171	21,8	17	90,0	(85,5 - 94,5)	(-----)	$\chi^2= 217,546$, df4
II	58	7,4	14	75,9	(64,9 - 86,9)	117,0 (-----)	$p= 0,000$
III	322	41,1	145	55,0	(49,5 - 60,5)	43,1 (35,7 - 50,5)	
IV	130	16,6	100	21,9	(14,7 - 29,2)	9,9 (4,4 - 15,5)	
Sin información	102	13,0	63	37,9	(28,5 - 47,3)	18,7 (11,5-25,9)	
Subtipo histológico							
Serosos	400	51,1	174	56,3	(51,4 - 61,2)	45,9 (37,5-54,3)	$\chi^2= 115,217$, df5
Mucinosos	107	13,7	30	71,8	(63,2 - 80,4)	(-----)	$p= 0,000$
Endometrioides	101	12,9	30	70,0	(61,0 - 79,0)	84,2 (-----)	
Células claras	49	6,3	16	67,3	(54,2 - 80,4)	84,2 (-----)	
Otros epiteliales	29	3,7	14	51,7	(33,5 - 70,0)	37,5 (0,0-92,6)	
Indiferenciados	97	12,4	75	22,7	(14,3 - 31,1)	8,6 (3,8 - 13,3)	
Tratamiento inicial							
Cirugía	117	14,9	31	73,5	(65,5 - 81,5)	(-----)	$\chi^2= 59,631$, df4
Quimioterapia	124	15,8	57	54,0	(45,2 - 62,8)	40,8 (31,6 - 50,0)	$p= 0,000$
Cirugía más quimioterapia	116	14,8	38	67,2	(58,6 - 75,8)	62,6 (47,2 - 78,1)	
Otros tratamientos ^a	134	17,1	84	37,3	(29,1 - 45,5)	19,2 (12,4 - 26,0)	
Sin tratamiento	292	37,3	129	55,3	(49,6 - 61,0)	51,4 (28,6 - 74,1)	

*N/A, no aplica; ^a Combinación de otros tratamientos

IC: intervalo de confianza; INC: Instituto Nacional de Cancerología; df: grados de libertad

^a Combinación de otros tratamientos

Tabla 4. Estimaciones supervivencia global según periodos de tiempo, cáncer epitelial de ovario en el INC

Características	Probabilidad de supervivencia a 3 años					
	2005-2008		2009-2011		2012-2014	
	(n=279)		(n=253)		(n=251)	
	SG	IC (95%)	SG	IC (95%)	SG	IC (95%)
Total	55,0	(49,1 - 60,9)	58,0	(51,9 - 64,1)	56,7	(50,6 - 62,8)
Edad al diagnóstico (años)						
<40	72,7	(57,4 - 88,0)	67,6	(51,9 - 83,3)	54,6	(35,6 - 73,6)
40-59	59,9	(52,5 - 67,4)	57,5	(48,9 - 66,1)	59,1	(50,5 - 67,7)
>59	37,2	(26,4 - 48,0)	55,0	(44,8 - 65,2)	54,2	(44,2 - 64,2)
Tipo de seguridad social						
Contributivo	56,6	(46,0 - 67,2)	57,3	(47,7 - 66,9)	59,3	(50,3 - 68,3)
Subsidiado	56,1	(44,1 - 68,1)	61,9	(50,3 - 73,5)	58,0	(48,4 - 68,8)
Especial	50,0	(21,8 - 78,2)	70,0	(41,6 - 98,4)	63,6	(35,2 - 92,0)
Particular	48,1	(29,3 - 66,9)	52,4	(31,0 - 73,8)	37,9	(20,3 - 55,5)
No asegurado	55,6	(45,4 - 65,8)	54,0	(40,3 - 67,7)	57,1	(20,5 - 93,8)
Lugar de residencia (regiones)						
Caribe e Insular	66,7	(29,1 - 104,3)	62,5	(29,0 - 96,0)	58,3	(30,5 - 86,3)
Central	55,2	(37,2 - 73,2)	52,6	(30,1 - 75,1)	52,4	(31,0 - 73,8)
Bogotá	51,7	(44,3 - 59,2)	58,0	(49,6 - 66,4)	56,4	(48,6 - 64,2)
Oriental	66,0	(52,9 - 79,1)	58,9	(47,4 - 69,4)	58,2	(45,1 - 71,3)
Pacífico	33,3	(25,3 - 64,1)	50,0	(1,0 - 99,0)	60,0	(17,1 - 102,9)
Amazonía - Orinoquía	70,0	(41,6 - 98,4)	63,6	(35,2 - 92,0)	60,0	(17,1 - 102,9)
Estadio clínico (FIGO)						
I	86,4	(77,6 - 95,2)	93,7	(86,8 - 100,6)	90,6	(83,5 - 97,7)
II	77,3	(59,9 - 94,7)	73,7	(53,9 - 93,5)	76,5	(56,3 - 96,7)
III	49,1	(39,9 - 58,3)	61,1	(52,1 - 70,1)	54,6	(44,6 - 64,6)
IV	28,6	(11,9 - 45,3)	19,0	(7,0 - 31,0)	20,7	(10,3 - 31,1)
Sin información	38,6	(26,1 - 51,1)	35,5	(18,6 - 52,4)	40,8	(14,1 - 67,5)
Grupo histológico						
Serosos	53,0	(44,6 - 61,4)	57,6	(49,4 - 65,8)	58,5	(49,9 - 67,1)
Mucinosos	76,5	(62,2 - 90,8)	75,9	(61,4 - 90,4)	64,1	(49,0 - 79,2)
Endometrioides	60,4	(46,5 - 74,3)	80,8	(65,7 - 95,9)	76,9	(60,6 - 93,2)
Células claras	70,6	(48,8 - 92,4)	61,1	(38,6 - 83,6)	71,4	(47,7 - 95,1)
Otros epiteliales	54,5	(25,1 - 83,9)	50,0	(10,0 - 90,0)	50,0	(21,8 - 78,2)
Indiferenciados	26,5	(11,6 - 41,4)	20,0	(5,7 - 34,3)	21,2	(7,3 - 35,1)
Tratamiento inicial						
Cirugía	73,6	(61,6 - 85,6)	66,7	(52,0 - 81,4)	84,0	(69,7 - 98,3)
Quimioterapia	57,6	(45,1 - 70,1)	51,5	(34,5 - 68,6)	50,0	(32,8 - 67,3)
Cirugía más quimioterapia	65,4	(47,2 - 83,6)	62,7	(49,4 - 76,0)	74,4	(60,7 - 88,1)
Otros tratamientos ^a	28,0	(15,7 - 40,4)	46,7	(28,9 - 64,5)	40,7	(27,6 - 53,8)
Sin tratamiento	54,4	(44,2 - 64,6)	57,7	(47,9 - 67,5)	53,8	(44,0 - 63,6)

*N/A, no aplica

IC, intervalo de confianza. INC, Instituto Nacional de Cancerología

^a Combinación de otros tratamientos

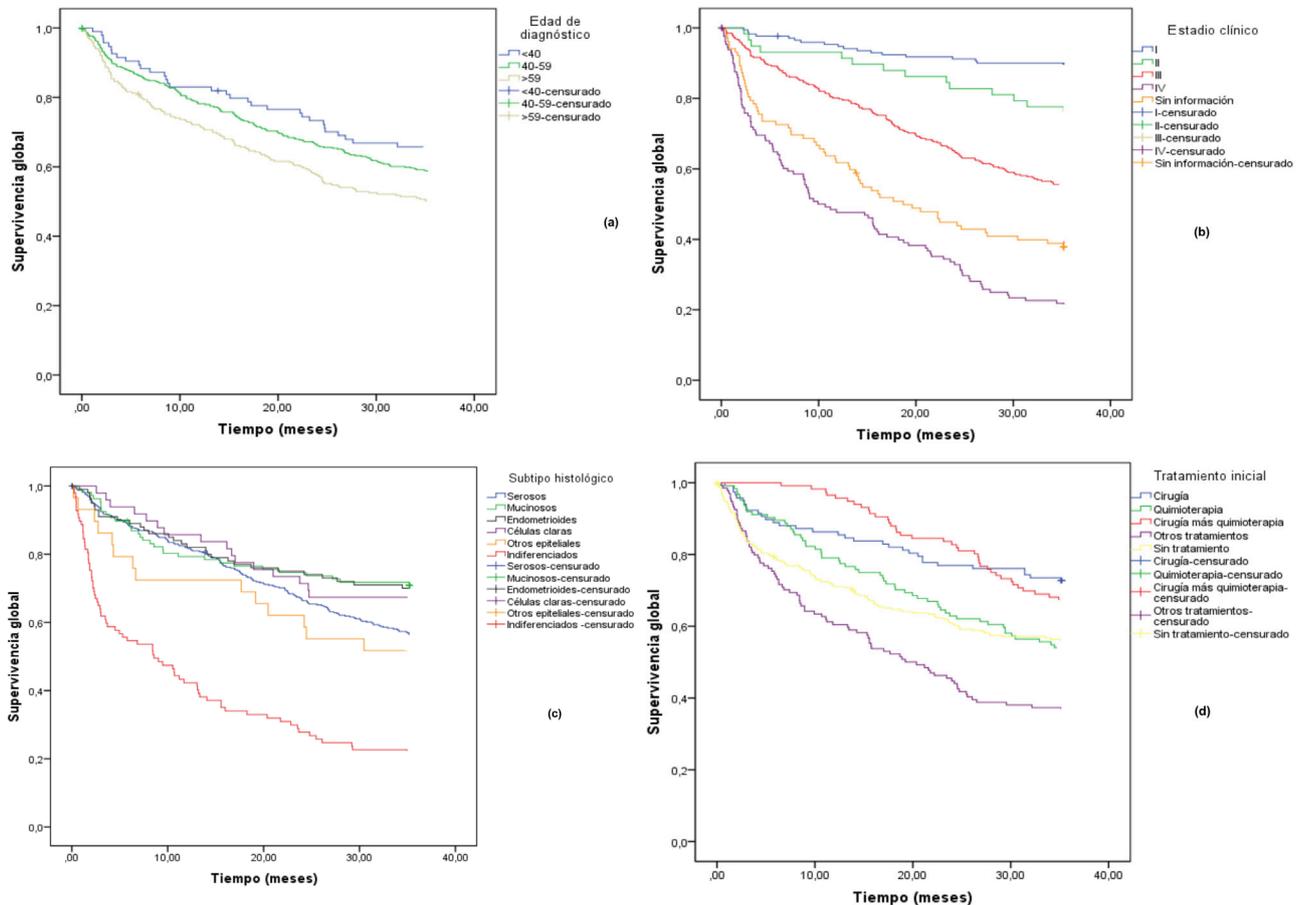


Figura 2: Cáncer epitelial de ovario. Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier), estratificadas por (a) edad (b) estadio clínico (c) subtipo histológico y (d) tratamiento inicial

Tabla 5. Razones de peligro obtenidas mediante el modelo multivariado de regresión de Cox en pacientes con cáncer de ovario - INC

Variable	Coficiente	HR	Valor <i>p</i>	(IC 95%)
Edad (años)				
<40	0,00	1,00		
40-59	0,27	1,31	0,17	(0,89-1,91)
>59	0,43	1,54	0,03	(1,04-2,27)
Estado clínico				
I	0,00	1,00		
II	0,91	2,50	0,01	(1,23-5,07)
III	1,68	5,39	0,00	(3,24-8,96)
IV	2,60	13,47	<0,00001	(7,92-22,92)
Sin información	2,15	8,57	0,00	(4,99-14,71)
Tipo de tratamiento				
Cirugía	0,00	1,00		
Quimioterapia	0,10	1,10	0,67	(0,70-1,74)
Cirugía más quimioterapia	-0,18	0,84	0,47	(0,52-1,36)
Otros tratamientos	0,43	1,54	0,05	(1,00-2,38)
Sin tratamiento	0,37	1,45	0,07	(0,97-2,15)

HR: Hazard Ratio (Razón de peligro) IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

al momento diagnóstico reportado para cáncer de ovario epitelial (mediana 50-54 años) (23).

Una limitación de este estudio fue la información incompleta sobre el estadio clínico en el momento del diagnóstico (13%), que se debe parcialmente al hecho de que una proporción de pacientes ingresaron al INC con un pre-tratamiento y al llenado incompleto de la historia clínica. Otra limitación radica en la dificultad del seguimiento activo, debido al tratamiento fragmentado de las pacientes en el sistema de salud de Colombia. Es frecuente que una mujer sea tratada en dos o más instituciones distintas y esto crea la necesidad de la determinación indirecta de fecha de muerte en una proporción importante de los casos (35,4%), a través de bases de datos del gobierno. En cuanto al análisis, no se calculó la supervivencia por causa específica ya que el vínculo sólo proporciona información de la fecha de muerte y no dispone de información sobre la causa de la muerte por restricciones de acceso.

Algunos estudios han asociado el volumen hospitalario de pacientes y la adherencia a las guías de atención (alta calidad) con la supervivencia del cáncer de ovario (18). Resultados similares se han obtenido en algunos países europeos y han demostrado como la centralización y la integralidad del tratamiento mejora la supervivencia (supervivencia relativa a 3 años aumentó de 40% a 61%) (24). En este sentido, el INC como centro de referencia manejó para el periodo de estudio un volumen promedio de 783 pacientes con CEO, con un mayor ingreso en etapas tardías y una SG a tres años de 56,5%.

La supervivencia del cáncer epitelial de ovario en el INC fue estable en los 10 años y más baja en mujeres >59 años, con estadio clínico IV y en tumores serosos e indiferenciados. La variación se presentó en factores como la edad, el estadio clínico y el primer tratamiento instaurado.

Contribuciones

CP, LT, LB y EDV trabajaron en el diseño, el análisis y la interpretación de la información y la escritura del primer borrador y las revisiones posteriores. Los autores aprobaron la versión final del artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés para este estudio.

Financiación

El trabajo fue realizado con recursos administrados del Instituto Nacional de Cancerología (Programa de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer).

Agradecimientos

Los autores agradecen a Jenny Patricia Castro por las actividades de búsqueda y actualización de la información para cáncer de ovario y la vinculación de la información de seguimiento.

Bibliografía

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011. Primera edición. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Cancerología; 2015.
3. Spencer RJ, Rice LW, Ye C, Woo K, Uppal S. Disparities in the allocation of research funding to gynecologic cancers by Funding to Lethality scores. *Gynecol Oncol.* 2019;152(1):106-11. Article in press. Available online 4 November 2018.
4. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) 18 2008-2014. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>. Acceso 14/Diciembre/ 2018
5. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol.* 2012;23(Suppl 10): x111-7.
6. Matz M, Coleman MP, Sant M, Chirlaque MD, Visser O, Gore M, et al. The histology of ovarian cancer: worldwide distribution and implications for international survival comparisons (CONCORD-2). *Gynecol Oncol.* 2017;144(2):405-13.
7. Chang LC, Huang CF, Lai MS, Shen LJ, Wu FL, Cheng WF. Prognostic factors in epithelial ovarian cancer: A population-based study. *PLoS ONE.* 2018;13(3): e0194993.
8. Ministerio de Salud y Protección Social. Boletín del aseguramiento en salud. Dirección de Regulación de la Operación del Aseguramiento en Salud, Riesgos Laborales y Pensiones. Boletín No. 1. Bogotá, D.C.: MinSalud; 2017. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VP/DOA/boletin-aseguramiento-i-trimestre-2017.pdf>
9. Instituto Nacional de Cancerología. Registro institucional de cáncer [Bases de datos]. Bogotá: INC; 2018.
10. Registraduría Nacional del Estado Civil. Manual de usuario del aplicativo de expedición de certificados de vigencia de cédula. Registraduría Nacional del Estado Civil; 2012.
11. Pardo C, de Vries E, Acero D, Murillo R. Vigilancia de la supervivencia global por cáncer en Colombia: utilidad de los registros rutinarios. *Rev Colomb Cancerol.* 2015;19(2):81-9.
12. Pardo C, de Vries E. Supervivencia global de pacientes con cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología (INC). *Rev Colomb Cancerol.* 2017;21(1):12-8.
13. Pardo C, de Vries E. Breast and cervical cancer survival at Instituto Nacional de Cancerología, Colombia. *Colomb Med (Cali).* 2018;49(1):102-8.
14. Kurman RJ, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. WHO Classification of tumours of females reproductive organs. In: WHO Classification of tumours, 4th Edition, volume 6. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.

15. World Health Organization. International classification of diseases for oncology ICD-O-3. WHO, International Agency for Research on Cancer; 2003.
16. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; 2018.
17. Chen JG, Chen HZ, Zhu J, Yang YL, Zhang YH, Huang PX, et al. Cancer survival in patients from a hospital-based cancer registry, China. *J Cancer*. 2018;9(5):851-60.
18. Wright JD, Chen L, Hou JY, Burke WM, Tergas AI, Ananth CV, et al. Association of Hospital Volume and Quality of Care With Survival for Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol*. 2017;130(3):545-53.
19. Lee JY, Kim S, Kim YT, Lim MC, Lee B, Jung KW, et al. Changes in ovarian cancer survival during the 20 years before the era of targeted therapy. *BMC Cancer*. 2018;18(1):601.
20. de Vries E, Karim-Kos HE, Janssen-Heijnen ML, Soerjomataram I, Kiemeneij LA, Coebergh JW. Explanations for worsening cancer survival. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(1):60-3.
21. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(4):284-96.
22. González M, Barrera CA, Castillo JS. Cáncer epitelial avanzado de ovario en un grupo de pacientes colombianas. *Rev Colomb Cancerol [internet]*. 2013;17(4):142-8.
23. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2015. Special Section: Ovarian Cancer. Atlanta: American Cancer Society; 2018.
24. Dahm-Kahler P, Palmqvist C, Staf C, Holmberg E, Johannesson L. Centralized primary care of advanced ovarian cancer improves complete cytoreduction and survival - A population-based cohort study. *Gynecol Oncol*. 2016;142(2):211-6.



Revista Colombiana de Cancerología



ORIGINAL

Tumores del timo: Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

Thymic tumors: Experience of the National Cancer Institute of Colombia

Miguel Ricardo Buitrago-Ramírez^a, Habib Jussef Mantilla-Gaviria^{a,b}, José Alexander Carreño Dueñas^c

a. Departamento de Cirugía de Tórax, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

b. Departamento de Cirugía General, Hospital Militar Central, Bogotá, D. C., Colombia

c. Grupo de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

Autor para correspondencia: Habib Jussef Mantilla Gaviria Correo electrónico: hjmantillagaviria@gmail.com

Recibido el 30 de noviembre de 2018; aceptado el 30 de julio de 2019

Disponible en Internet el 29 de septiembre de 2019

PALABRAS CLAVE:

Timoma;
Neoplasias del timo;
Carcinoma tímico

KEYWORDS:

Thymoma;
Thymus Neoplasms;
Thymic carcinoma

Resumen

Objetivos: Los tumores del timo tienen incidencia global de 0,13 por 100.000 habitantes, pero representan un importante porcentaje de tumores del mediastino. Hay poca literatura basada en nuestra población, por esto, hacemos un aporte de nuestra experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología (INC).

Métodos: Se hizo un estudio tipo series de caso, revisando las historias clínicas de los pacientes con tumores del timo tratados en el INC entre 2006 y 2017.

Resultados: Desde el 2006 al 2017 se encontraron 31 pacientes con tumores del timo tales como timoma, hiperplasia tímica, quistes tímicos y carcinomas tímicos, predominando en el género femenino y con una mediana de 62 años de edad. 2 pacientes presentaron miastenia gravis (MG). 27 fueron sometidos a timectomía por medio de esternotomía, videotoracoscopia, toracotomía, entre otros, obteniendo una supervivencia global mayor al 90% a 5 años de seguimiento. Los estadios de Masaoka I, II y III tienen mejor pronóstico que los tipos IV independientemente de la histología.

Conclusiones: La timectomía es el tratamiento de primera línea en los casos resecables, incluso en los que existe compromiso de estructuras vecinas que permiten una resección quirúrgica completa. Los resultados presentados describen conductas y resultados similares a los encontrados en la literatura mundial.

Abstract

Objectives: Thymic tumors have an overall incidence of 0.13 per 100,000 inhabitants, but they represent a significant percentage of mediastinal tumors. There is little literature based on our population, we make a contribution of our experience in the National Cancer Institute.

Methods: We did a case series study, reviewing the clinical histories of patients with thymic tumors treated at the National Cancer Institute from 2006 to 2017.

Results: From 2006 to 2017, 31 patients with thymic tumors such as thymoma, thymic hyperplasia, thymic cysts and thymic carcinomas were found, mainly in the female gender and with a median of 62 years of age. 2 patients presented Myasthenia Gravis (MG). 27 patients underwent thymectomy through sternotomy, video-thoracoscopy, thoracostomy among others, obtaining an overall survival greater than 90% at 5 years of follow-up. The stages of Masaoka I, II and III have a better prognosis than type IV regardless of the histological type.

Conclusions: Thymectomy is the first-line treatment in resectable cases, even when there is a compromise of nearby structures that allow a complete surgical resection. Our results describe behaviors and results similar to those found in the world literature.

Introducción

Los tumores del timo representan la patología tumoral más frecuente del mediastino anterior y se encuentran: lesiones benignas como quistes tímicos, hiperplasias tímicas o timolipomas y lesiones malignas como tumores neuroendocrinos, tumores estromales y timomas, siendo estos últimos los más comunes y correspondiendo del 20% al 50% de las tumores mediastinales y con una incidencia de 0,13 casos por 100.000 habitantes por año en Estados Unidos (1).

Los tumores del timo no tienen signos clínicos patognomónicos, lo cual hace difícil su identificación clínica y hasta el 30% de los pacientes pueden ser asintomáticos (2). La lesión por estos tumores es hallada por medio de la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax en un 50% de los casos de forma incidental. La biopsia no está indicada de rutina, a menos que existan dudas diagnósticas y se esté sospechando un tumor de otro origen (metástasis pulmonares, tumor de células germinales, linfomas y/o bocio intratorácico, entre otros) (3).

El tratamiento con intención curativa consiste principalmente en la resección quirúrgica del tumor en su totalidad e incluso en algunos casos puede ser necesario la resección de tejidos vecinos como pericardio, vena cava y nervios, entre otros (4). El procedimiento se puede llevar a cabo por diferentes vías, siendo la cirugía asistida por videotoracosopia (CAVT) la que mejores resultados en reducción de morbilidad posoperatoria ha demostrado frente a técnicas abiertas (5).

En esta serie de casos se describe la experiencia institucional entre 2006 y 2017, que incluye: una caracterización de los pacientes, los tipos histológicos con base en las clasificaciones internacionalmente aceptadas, los esquemas de tratamiento que fueron utilizados en estos pacientes, los abordajes quirúrgicos más frecuentes y sus complicaciones; así como los desenlaces clínicos de los pacientes que fueron llevados a timectomía, incluidos aquellos con *miastenia gravis*, los casos de recurrencia de la enfermedad, un cálculo de la supervivencia global y el periodo libre de enfermedad.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio tipo series de casos, tomando como fuente de información los registros clínicos electrónicos de pacientes atendidos en el INC entre 2006 y 2017, con diagnóstico de tumores del timo que incluyeran diagnós-

tico histológico de: quiste tímico, hiperplasia del timo, timoma, carcinoma tímico y tumores neuroendocrinos del timo. Se excluyeron aquellos pacientes que no completaron el tratamiento.

La búsqueda de casos incluyó el registro institucional de cáncer del Grupo de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer y la selección correspondió aquellos casos identificados con código CIE-10. La información obtenida de las historias clínicas se registró en un formulario de captura creado por la unidad de análisis en el aplicativo de RedCap e incluyó variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes, los abordajes quirúrgicos y las complicaciones; así como los desenlaces clínicos, el tiempo de supervivencia global y libre de enfermedad. Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética e Investigación Institucional y tuvo control y seguimiento por parte del grupo de monitoría clínica.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cualitativas y cuantitativas. Se describió la supervivencia global (SG) de forma gráfica y con funciones de tiempo al evento clínico estimadas mediante la función de Kaplan-Meier. El tiempo para los cálculos de sobrevida fue definido desde la fecha del diagnóstico histopatológico hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente. La verificación del estado de supervivencia se realizó mediante contacto telefónico. El tiempo libre de enfermedad se calculó para los pacientes que cumplieran criterios de estar libres de enfermedad por parámetros radiológicos y correspondió a la sumatoria en meses desde la fecha de la erradicación clínica del tumor por cualquier método terapéutico, hasta la fecha de su reaparición. Todos los análisis estadísticos fueron realizados en SPSS® Versión 19.

Resultados

En el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de mayo de 2017 se seleccionaron 31 pacientes quienes cumplieron con los criterios de selección de este estudio. La mediana de edad fue de 62 años (edades entre 20 años - 84 años), de los cuales 18 pacientes (58%) eran mujeres. Según el estado funcional, 27 pacientes (86,8%) tuvieron un índice de Karnofsky por encima del 80% y 16 pacientes (51,6%) tuvieron el 100%. La *miastenia gravis* estaba presente en 2 de los 31 pacientes (6,5%).

El método diagnóstico fue la biopsia de masa mediastinal en 30 de los pacientes (96,8%); según la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud: 14 pacientes fueron AB

(45,2%); según el tipo de tumor se presentaron 22 timomas (71%) y por la clasificación de MASAOKA se presentaron 10 (32,3%) de grado IVa y 11 de grado I. El tamaño tumoral fue mayor a 5 cm en 19 pacientes y 9 tuvieron un tamaño superior a 10 cm, el tipo de tumor fue timomas en 8 de ellos y 1 carcinoma tímico.

En cuanto al tratamiento, 27 pacientes (87,1%) fueron llevados a resección quirúrgica, a 19 pacientes se les practicó cirugía R0 (61,3%) y a 5 pacientes R2. Los tipos de abordajes quirúrgicos más frecuentes fueron: esternotomía en 9 pacientes (29%) y videotoracoscopia en 7 pacientes (22,6%); 4 pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante con quimioterapia, 7 pacientes recibieron tratamiento adyuvante (5 con radioterapia y 2 con quimioterapia) y 4 pacientes recibieron tratamiento paliativo con quimioterapia (tabla 1).

El tiempo máximo de observación de la supervivencia fue de 112 meses, con una mediana de 32 meses, y durante este tiempo se registraron 5 muertes (3 mujeres y 2 hombres) y 1 dato perdido. A los 5 años la supervivencia fue del 90% (fig. 1). La mediana para el periodo libre de enfermedad fue de 30,5 meses en los 19 pacientes llevados a resección completa R0 (fig. 2).

Discusión

En Colombia la presencia de estas patologías tiene baja frecuencia y muestra de ello es este estudio que se realiza en un centro de experiencia de Bogotá y que evidencia que en un periodo de 11 años solo se trataron 31 pacientes. Las características de los pacientes se especifican en la tabla 1.

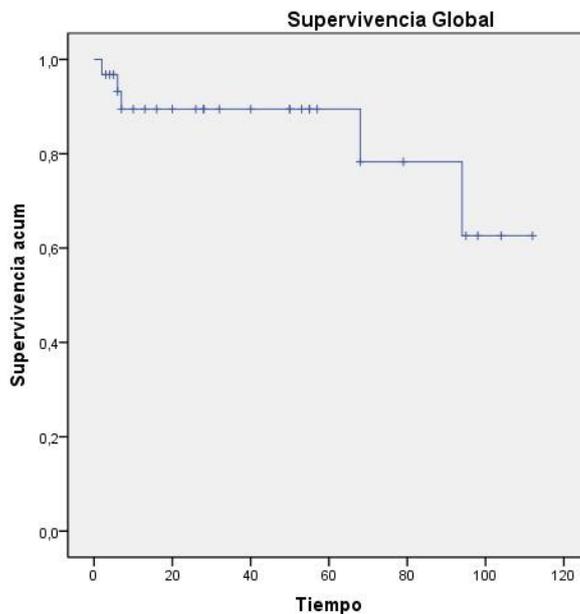
En la población estudiada se encontró una frecuencia mayor de los tumores de timo en las mujeres, con una mediana de 62 años de edad, a diferencia de los resultados reportados en *RARECAREnet projects* en Europa (entre 2000 y 2007), donde no hubo diferencia entre géneros con respecto a su incidencia y la edad con mayor incidencia fue 65 años. El timoma fue el más común al igual que en lo hallado en estos pacientes (3).

Aproximadamente el 60% de los pacientes no suelen presentar síntomas asociados al timoma (6) y en los pacientes de este estudio el síntoma más común fue el dolor generado por el efecto de masa, lo que implicó la realización de una tomografía de tórax que evidenció una lesión mediastinal altamente sugestiva de tumor dependiente del timo y con tamaños no mayores a 10 cm en el 50% de los casos. El diagnóstico definitivo es histológico en el estudio de la pieza quirúrgica, la realización de biopsias solo está indicada en casos donde exista dudas diagnósticas como en tumores germinales y bocio, entre otros tumores epiteliales del mediastino (7).

La *miastenia gravis* estuvo presente en dos casos (6,5%), siendo estos de tipo AB, a diferencia de lo reportado por el *International Thymic Malignancy Interest Group* (ITMIG), el cual corresponde al 28% aproximadamente y hasta un 71% siendo este el de mayor frecuencia en los tipo B2 y menos frecuente en el tipo A (2,8). No se observaron en este estudio otras patologías como la hipogamaglobulinemia o la anemia aplásica.

Tabla 1. Características de los pacientes

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Hombre	13	41,9
Mujer	18	58,1
Karnofsky		
20,00%	1	3,2
40,00%	1	3,2
50,00%	1	3,2
70,00%	1	3,2
80,00%	4	12,9
90,00%	7	22,6
100,00%	16	51,6
Presencia de <i>miastenia gravis</i>		
No presente	29	93,5
Presente antes	1	3,2
Presente después	1	3,2
Tipo de abordaje quirúrgico		
Sin dato	4	12,9
Cervicotomía	2	6,5
Clamshell	5	16,1
Esternotomía	9	29,0
Toracoscopia	7	22,6
Toracotomía	4	12,9
Clasificación OMS		
A	4	12,9
AB	14	45,2
B1	2	6,5
B2	3	9,7
C	4	12,9
No aplica	4	12,9
Tipo del tumor		
Carcinoma escamocelular	1	3,2
Carcinoma tímico	3	9,7
Hiperplasia tímica	1	3,2
Quiste simple uniloculado	1	3,2
Quiste tímico	2	6,5
Timoma	22	71,0
Timoma de patrón metaplásico	1	3,2
Clasificación de MASAOKA		
I	11	35,5
IIa	1	3,2
IIb	2	6,5
III	1	3,2
IVa	10	32,3
IVb	2	6,5
No aplica	4	12,9



Número expuesto a riesgo	31	31	31	29	28	27	26	24	23	23	12
Proporción acumulada que sobrevive	100	100	97	97	97	97	93	89	89	89	75

Figura 1. Supervivencia global. Mediana estimada 32 meses; el tiempo total de observación fue de 120 meses y se presentaron 5 fallecimientos. Sobrevive el 83,9%.

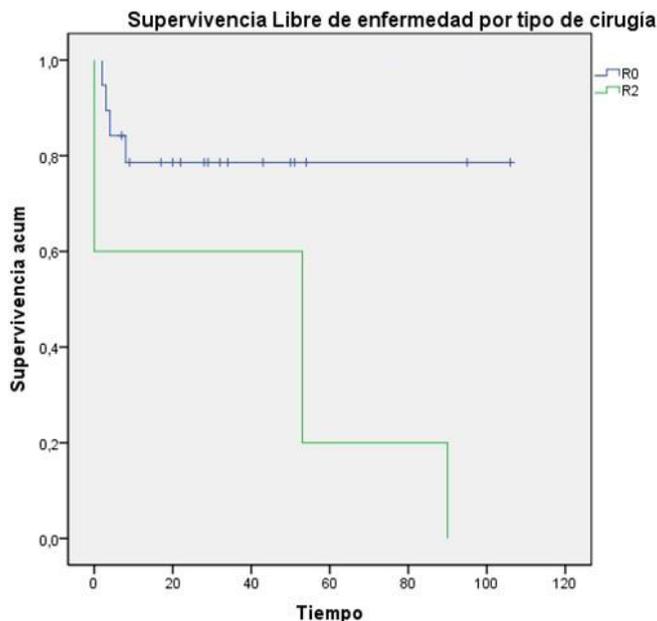
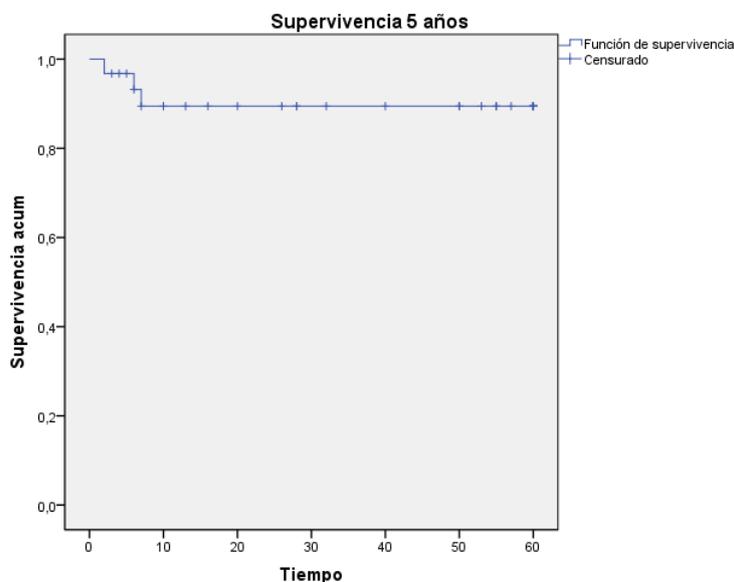


Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad por tipo de cirugía. Total casos incluidos para R0: 19 y para R2: 5, la mediana de tiempo estimada para el periodo libre de enfermedad fue de 30,5 meses para R0.



Número expuestos a riesgo	31	31	31	29	28	27	26	24	23	23	11
Proporción acumulada que sobrevive	100	100	97	97	97	97	93	89	89	89	89

Figura 3. Supervivencia 5 años. Mediana estimada 32 meses y en este periodo de tiempo se presentaron 3 fallecimientos. El 90,3% sobrevive a los 5 años.

La timectomía es el tratamiento ideal con intención curativa en los tumores del timo y de los 31 pacientes, el 61,3% de ellos fueron llevados a resección completa y solo el 16,1% a resección incompleta tipo R2. La timectomía ha demostrado importantes supervivencias, incluso en algunos casos donde se realiza una resección extendida o en bloque, involucrando estructuras como pericardio, nervio frénico, vena cava, pleura y pulmón, y que se encuentran comprometidos por tumor con el objetivo de prolongar la supervivencia global (4,9).

Existen diferentes abordajes quirúrgicos para la timectomía, como: la cervicotomía (10), mínimamente invasivos como la cirugía asistida por videotoracoscopia (CAVT) (11) y técnicas abiertas, como la esternotomía media o la toracotomía unilateral o tipo *clamshell*. Estos abordajes dependerán de la preferencia y la experiencia del cirujano. Todas ellas con el objetivo de reducir la morbilidad y mejorar la supervivencia (12,13).

En este estudio se encontraron resultados comparables para periodo libre de enfermedad a los 6 meses de la intervención en los grupos de toracoscopia y esternotomía cada uno con 6 pacientes, lo que muestra que son técnicas que pueden asegurar una adecuada resección tumoral. Como se mencionó anteriormente, lo importante es estar familiarizados con la técnica quirúrgica a emplear para garantizar la remoción completa de la lesión, es decir cirugía R0.

Siwachat *et al.* compararon 53 y 45 pacientes llevados a timectomía por CAVT vs. esternotomía encontrando dife-

rencias significativas entre sangrado y tiempo de estancia hospitalaria, siendo mayores en el grupo de cirugía abierta (5). El impacto en la supervivencia, según el abordaje quirúrgico, ha demostrado mayor beneficio en el abordaje toracoscópico; así lo demuestra una revisión sistemática con 1.061 pacientes con timomas llevados a timectomía por CAVT vs. cirugía abierta en la que se evaluó la supervivencia a 5 años (CAVT 83%-100% vs. abierta 79%-98%) y a 10 años (CAVT 89%-100% vs. abierta 80%-93%) (14,15). Basados en la misma premisa, cada día es más usada la resección video-toracoscópica dado que la supervivencia global que se encontró a 5 años y 10 años del estudio es de 90,2% y 83,87%, respectivamente en la población general, donde incluimos timomas con Masaoka IVa en el 32,3% de los casos y carcinomas tímicos (figs. 1 y 3); sin embargo, entendemos las limitaciones de nuestro estudio al ser una serie de casos.

El manejo conjunto con quimioterapia neoadyuvante puede permitir que el paciente sea sometido a una resección R0 posteriormente, como lo es en los casos de timomas con un Masaoka III o incluso mayor, que se observó en 2/3 de los casos donde se alcanzó una supervivencia global de 113 meses en uno de ellos al momento del cierre del estudio. No obstante, se obtuvo un caso de carcinoma tímico con extenso compromiso peritumoral que impedía una resección completa teniendo como resultado una evidente menor supervivencia, lo cual demuestra claramente el gran impacto de lograr una resección R0 incluso en los casos más graves (16). Se hallaron cuatro casos

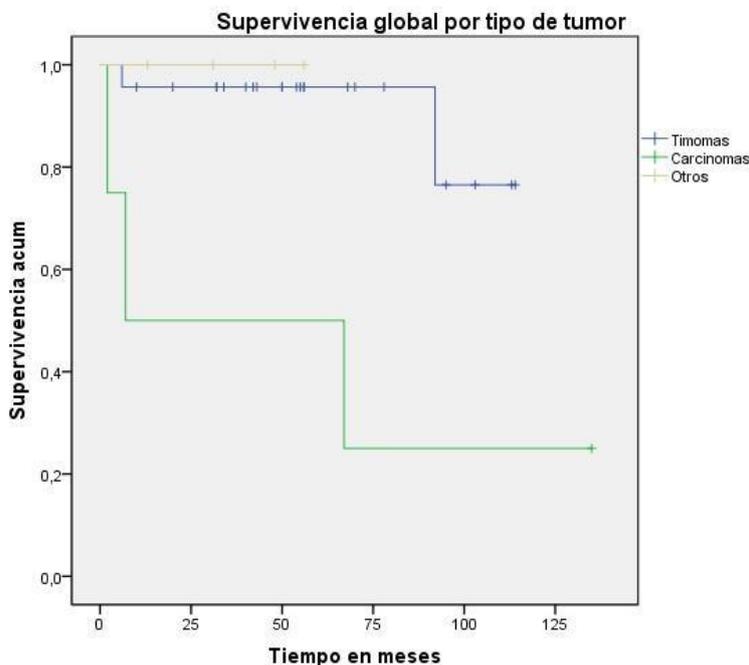


Figura 4. Supervivencia timoma y carcinoma. Total casos incluidos: 23 timomas y 2 eventos, mediana de supervivencia 40,1 meses, sobrevive el 91,3%. 4 carcinomas y 3 eventos, mediana de supervivencia 50,3 meses, sobrevive el 25%. 4 otros tipos y ningún evento, mediana de supervivencia 50,2 meses, sobrevive el 100%

de carcinomas, todos ellos Masaoka IVa-b, esto revela el mayor compromiso y severidad de los carcinomas independientemente del tipo histológico, dado que la mayoría suelen ser avanzados al momento del diagnóstico. Leuzzi *et al.* encontraron en una cohorte retrospectiva de 370 pacientes con timomas Masaoka III, de los cuales el 20,4% se sometieron a quimioterapia neoadyuvante permitiendo alcanzar R0 en el 74,1%. También se observó una mejora en la supervivencia global en aquellos pacientes que fueron llevados a quimioterapia, radioterapia o combinadas como terapia adyuvante obteniendo una supervivencia global estadísticamente significativa a favor de la terapia adyuvante ($p=0,003$) (17). Lim *et al.* identificaron resultados similares al implementar radioterapia adyuvante en timomas estadios III y IV ($p=0,04$), no así en estadios II ($p=0,2$) (18).

Las tasas de recurrencia son bajas, según el ITMIG son inferiores al 2% para el caso de los timomas, en algunos casos puede requerir terapia neoadyuvante o adyuvante con quimioterapia y/o radioterapia según el compromiso de estructuras anatómicas vecinas como el pericardio, los nervios frénicos, los pulmones y los grandes vasos del mediastino, entre otros (19). No existe en el momento guías de manejo que permitan estandarizar o protocolizar las opciones de tratamiento neoadyuvante o adyuvante, por el bajo nivel de evidencia encontrado. Por ejemplo, en las guías de *The European Society for Medical Oncology* (ESMO) de 2016 donde su nivel más alto de evidencia es III-A, que corresponde a estudios de cohortes prospectivos y en su mayoría series de casos y *The National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) con nivel 2a, que corresponde

a consensos uniformes por este grupo (4,20); sin embargo, se determinó que los resultados presentados son comparables con los reportados en la literatura mundial.

En este estudio se identificaron 31 pacientes con timomas, carcinomas tímicos, quistes tímicos e hiperplasias tímicas, tratados principalmente con timectomía. Los diagnosticados con timoma mostraron una supervivencia global considerablemente superior a los carcinomas tímicos 75% vs. 26% aproximadamente. Los tumores de tipo quiste e hiperplasia tímica dado su indiscutible curso más benigno, su supervivencia es del 100% en los más de 4 años de seguimiento a estas lesiones (fig. 4). Huang *et al.* en un estudio con 120 pacientes (23 carcinomas tímicos y 97 timomas) hallaron que los timomas y carcinomas tímicos tienen dos diferencias significativas en cuanto a supervivencia global (timomas 89%, carcinomas tímicos 53% $p=0,01$) y periodo libre de enfermedad (timomas 75%, carcinomas tímicos 36% $p<0,01$) (21).

Los resultados obtenidos en este estudio muestran la importancia de un diagnóstico temprano de los tumores del timo basado en la sospecha clínica de pacientes con dolor torácico y el importante papel que juega la TAC de tórax en la identificación de una masa a nivel de mediastino anterior sugestiva de tumor del timo, dado que esto impactará de manera positiva en la posibilidad de alcanzar una resección temprana y con mayor probabilidad de alcanzar una cirugía R0 ya sea por CAVT o métodos abiertos según criterio del cirujano de tórax que aborda el caso.

Bibliografía

1. Engels EA. Epidemiology of thymoma and associated malignancies. *J Thorac Oncol*. 2010;(10 Suppl 4):S260-5.
2. International Thymic Malignancy Interest Group. About Thymoma [internet]. (citado diciembre de 2017). Available in: <https://www.itmig.org/thymoma>.
3. Scorsetti M, Leo F, Trama A, D'Angelillo R, Serpico D, Macerelli M, et al. Thymoma and thymic carcinomas. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;99:332-50.
4. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac LR, et al. Thymomas and thymic carcinomas. *Natl Compr Cancer Netw*. 2017;1:1-36.
5. Siwachat S, Tantraworasin A, Lapisatepun W, Ruen-gorn C, Taioli E, Saeteng S. Comparative clinical outcomes after thymectomy for myasthenia gravis: Thoracoscopic versus trans-sternal approach. *Asian J Surg* [Internet]. 2016;(2016):1-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.asjsur.2016.09.006>
6. Lewis JE, Wick MR, Scheithauer BW, Bernatz PE, Taylor WF. Thymoma. *A Clinicopathologic Review*. *Cancer*. 1987;60(11):2727-43.
7. Hakiri S, Kawaguchi K, Fukui T, Nakamura S, Ozeki N, Mori S, et al. Verification of the diagnostic strategy for anterior mediastinal tumors. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2018;0(0):0. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10147-018-1362-8>.
8. Giraldo, L. M., Duque, C., Uribe, C. S., & Hernández, O. H. (2015). Síntomas de miastenia grave en un paciente con antecedente de timectomía por timoma invasor. *Biomédica*, 35(4), 475-9. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v35i4.2756>
9. Hamaji M, Kojima F, Omasa M, Sozu T, Sato T, Chen F, et al. A meta-analysis of debulking surgery versus surgical biopsy for unresectable thymoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47(4):602-7.
10. Sihvo E, Keshavjee S. 158: Transcervical Thymectomy. In: Sugarbaker DJ, Bueno R, Colson YL, Jaklitsch MT, Krasna MJ, Mentzer SJ (editors). *Adult Chest Surgery*. 2th edition. McGrawHill; 2015. p. 1254-9.
11. Argote-Greene LM, Jaklitsch MT, Sugarbaker DJ. 159: Thoracoscopic Approach to Thymectomy with Advice on Patients with Myasthenia Gravis. In: Sugarbaker DJ, Bueno R, Colson YL, Jaklitsch MT, Krasna MJ, Mentzer SJ (editors). *Adult Chest Surgery*. 2th edition. McGraw-Hill; 2015. p. 1260-5.
12. Qi K, Wang B, Wang B, Zhang L, Chu X. Video-assisted thoracoscopic surgery thymectomy versus open thymectomy in patients with myasthenia gravis: a meta-analysis. 2016; 116(5):282-8.
13. D'Agostino HJ, Nussbaum MS. 160: Radical Transsternal Thymectomy. In: Sugarbaker DJ, Bueno R, Colson YL, Jaklitsch MT, Krasna MJ, Mentzer SJ (editors). *Adult Chest Surgery*. 2th edition. McGrawHill; 2015. p. 1301-11.
14. Xie A, Tjahjono R, Phan K, Yan TD. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thymectomy for thymoma: a systematic review. *Ann Cardiothorac Surg*. 2015;4(6):495-508.
15. Yacoub A, Gaitonde D, Wood J. Thymic hyperplasia and Graves disease: management of anterior mediastinal masses in patients with Graves disease. *Endoc Pract*. 2009;15(6):534-9.
16. Ahmad U, Yao X, Detterbeck F, Huang J, Antonicelli A, Filosso L, et al. Thymic carcinoma outcomes and prognosis: results of an international analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149(1):95-101.e2.
17. Leuzzi G, Rocco G, Ruffini E, Sperduti I, Detterbeck F, Weder W, et al. Multimodality therapy for locally advanced thymomas: A propensity score-matched cohort study from the European Society of Thoracic Surgeons Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151(1):47-57.e1.
18. Lim YJ, Kim E, Kim HJ, Wu HG, Yan J, Liu Q, et al. Survival impact of adjuvant radiation therapy in Masaoka stage ii to iv thymomas: A systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;94(5):1129-36.
19. Fujii Y. Published guidelines for management of thymoma. *Thorac Surg Clin*. 2011;21(1):125-9.
20. Girard N, Ruffini E, Marx A, Faivre-Finn C, Peters S. Thymic epithelial tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl 5):v40-55.
21. Huang J, Rizk NP, Travis WD, Riely GJ, Park BJ, Bains MS, et al. Comparison of Patterns of Relapse in Thymic Carcinoma and Thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(1):26-31.

ARTÍCULO REVISIÓN

Dermatofibrosarcoma protuberans

Dermatofibrosarcoma protuberans

Juan Camilo Barrera^a, Álvaro Enrique Acosta^{a,b}, Laura Trujillo^c

a. Unidad Funcional de Dermatología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

b. Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

c. Programa de especialización en Dermatología, Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, D.C., Colombia

Autor para correspondencia: Juan Camilo Barrera Correo electrónico: jcbgmd@hotmail.com

Recibido el 17 de enero de 2019; aceptado el 13 de julio de 2019

Disponible en Internet el 29 de septiembre de 2019

PALABRAS CLAVE:

Dermatofibrosarcoma;
Terapéutica;
Cirugía;
Cirugía de Mohs;
Patología

KEYWORDS:

Dermatofibrosarcoma;
Therapy;
Surgery;
Mohs surgery;
Pathology

Resumen

El dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) es un sarcoma cutáneo de baja incidencia y lento crecimiento que afecta principalmente a personas de entre 20 a 39 años y es más frecuente en afrodescendientes. La localización anatómica más común es el tronco, seguido de las extremidades superiores. La etiología no está clara, pero la mayoría de los casos presentan rearrreglos genéticos que involucran los genes COL1A1 y PDGFB. El riesgo de metástasis es bajo, pero tiene tendencia a la recurrencia local, especialmente en: los tumores resecaados con márgenes insuficientes, los tumores profundos y los tumores que presentan cambio fibrosarcomatoso. La primera línea de manejo para la enfermedad local es la cirugía con la resección local amplia o la cirugía micrográfica de Mohs (CMM), que ha mostrado recurrencias consistentemente bajas. La radioterapia se ha usado para tumores irresecaables o como adyuvancia. En los casos de enfermedad metastásica el manejo de elección es el imatinib.

Abstract

Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) is a low incidence and slow growing cutaneous sarcoma that mainly affects individuals between 20 and 39 years old and is more frequent in black race. The most common anatomical site is the trunk, followed by the upper extremities. The etiology is unclear, but the most cases present genetic rearrangements involving the COL1A1 and PDGFB genes. The risk of metastasis is low, but it tends to local recurrence, especially when section margins were insufficient, in deep tumors or those with fibrosarcomatous change. The first line of treatment for local disease is surgery; wide local resection or Mohs micrographic surgery (MMS). The latter technique has shown consistently low recurrence rate. Radiotherapy has been used for unresectable cases or as adjuvant therapy. Imatinib is useful for metastatic disease.

Introducción

El dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) es un sarcoma de diferenciación fibroblástica originado en la piel. Fue descrito por primera vez en 1890 por Taylor, pero fue Darier quien en 1924 lo reconoció como una entidad clínico-patológica independiente. Un año más tarde, en

1925, Hoffman acuñó el término dermatofibrosarcoma protuberans (1,2).

En el Instituto Nacional de Cancerología (INC), entre 1954 a 1987, el DFSP representó el 0,06% de todas las neoplasias malignas y el 1,17% de todos los sarcomas (3). Según el anuario estadístico de 2016 del INC el DFSP re-

presentó el 0,6% de los tumores malignos de la piel con 9 casos nuevos (4). Por ser una enfermedad con alta tendencia a la recurrencia, la cirugía micrográfica de Mohs (CMM) es una alternativa importante de tratamiento (5). En Colombia se tiene experiencia en el uso de esta técnica en la modalidad de parafina para el tratamiento de esta enfermedad (6).

Este artículo es una revisión del DFSP con énfasis en el resultado de la CMM. Los investigadores realizaron una búsqueda de la literatura científica en la base de datos MEDLINE mediante el motor pubmed cruzando distintos términos MeSH: *Dermatofibrosarcoma, Epidemiology, In situ hybridization, Pathology, Dermoscopy, Prognosis, Recurrence, Mohs surgery, Margins of excision, Therapy, Surgery, Radiotherapy e Imatinib Mesylate*. Se filtraron los artículos más relevantes y se hizo una revisión crítica de los mismos. Algunas publicaciones regionales relevantes por fuera de la base de datos MEDLINE fueron incluidas.

Epidemiología

EL DFSP es una neoplasia rara que representa menos del 0,1% de todas las malignidades (5) y el 18,4% de los sarcomas de tejidos blandos (7). Su incidencia está entre 0,8 y 5 casos/1'000.000 hab/año (8,9), siendo más alta en afrodescendientes, en quienes llega a ser de 7,1 casos/1'000.000 hab/año (8). El grupo etario más afectado es el comprendido entre 20 y 39 años con el 42% al 46,8% de los casos (8,9), seguidos del grupo de 40 a 59 años con el 37,7% y el grupo de 60 a 79 años con el 12,2% (8). Los mayores de 80 años representan solo el 2,1%, los menores de 19 años el 6% (8) y solo el 3% son congénitos (10). La diferencia por sexo es controversial y algunos estudios sugieren predominio masculino (11), mientras que otros sugieren predominio femenino (8,12) y otros no muestran diferencias (13,14). Algunas variantes clínicopatológicas del tumor pueden tener particularidades en su epidemiología, como por ejemplo: el tumor de Bednar que se encuentra más comúnmente en niños y afrodescendientes (12,13), el fibroblastoma de células gigantes que es un tumor de la edad pediátrica (15) y la variante atrófica que es más frecuente en personas jóvenes (16).

Etiología

Hasta el momento no se han identificado factores causales suficientes o necesarios para desencadenar el DFSP. Hasta el 21% de las personas refieren haber presentado algún tipo de trauma en el sitio del tumor, pero la relación causal de estos eventos es aún cuestionable (17).

Patogénesis

En el 96% de los DFSP hay rearrreglos genéticos que involucran los genes que codifican para el colágeno tipo 1 (COL1A1) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas subunidad B (PDGFB) (18), bien sea mediante traslocaciones recíprocas t(17;22)(q22;q13) o mediante anillos cromosómicos supernumerarios conteniendo el gen

de fusión COL1A1/PDGFB (19). Estos rearrreglos genéticos ponen el PDGFB bajo el control del promotor de COL1A1 (20), lo que lleva a la expresión de la proteína de fusión COL1A1/PDGFB, que se procesa después de la traducción para producir un PDGFB funcional (21) que activa el receptor PDGFR de manera autocrina y paracrina (22). El PDGFB es un potente mitógeno para las células mesenquimales y la activación constante de su receptor induce el desarrollo del tumor (22). Se han detectado varios subtipos del gen de fusión, sin que se haya encontrado alguna relación entre estos y las características histológicas o clínicas del tumor (23,24). También, se han descrito rearrreglos con el COL1A2 y rearrreglos que involucran el COL6A3 en mujeres con DFSP de la mama (25). Estos rearrreglos pueden detectarse por hibridación fluorescente in situ (FISH) o por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT PCR) (18).

Clínica

La forma clásica del DFSP consiste en un tumor de color piel, rosado, pardo o violáceo, de consistencia firme (fig. 1). No obstante, la clínica es heterogénea y el tumor puede cambiar con el tiempo de evolución (26). Cuando las lesiones inician pueden tener las características clásicas o carecer del típico crecimiento exofítico; en este último caso el 29% de ellos inician simulando una morfea, el 42% simulando un angioma y 19% simulando atrofodermia (10). Con el tiempo es usual que las lesiones adquieran el crecimiento exofítico evidente, esto puede tardar en promedio 7,6 años (10) y sin embargo algunas lesiones se mantienen sin protruir (16). Además del DFSP clásico existen otras formas clínicas de la enfermedad, como: la variante atrófica (27), la variante pigmentada o el tumor de Bednar, la variante fibrosarcomatosa y el fibroblastoma de células gigantes (15).

El DFSP es un tumor de lento crecimiento, lo que lleva a que en promedio el diagnóstico se haga 10 años después de que aparecieron las primeras manifestaciones (17). Puede ser tan lento el crecimiento y tan demorado el diagnóstico que algunas lesiones congénitas han sido diagnosticadas durante la edad escolar (28).

La localización más frecuente del DFSP es el tronco con el 35% al 77% de los casos (9,11,12), el segundo sitio de presentación son los miembros superiores con una frecuencia del 18% al 28,2% (9,12), seguidos de los miembros inferiores con una frecuencia del 12,5% al 28% (9,12) y la región de cabeza y cuello con el 6,1% (9). La localización en genitales se considera poco frecuente (29). Algunas variantes podrían tener una distribución diferente; el DFSP mixoide tiene predilección por las extremidades (30) y la variante atrófica puede verse más comúnmente en el dorso (16). Los niños tienen particularidades en la localización; son frecuentes en ellos las lesiones acrales, que pueden verse en el 15,3% de los casos (28). Estas son más frecuentes en las manos que en los pies (31). Se han reportado lesiones simultáneas en un mismo paciente y que pueden estar agrupadas como satélites o estar en áreas corporales distintas (32).



Figura 1. DFSP en el pecho de un hombre adulto. La lesión exhibe características típicas: un tumor firme con áreas eucrómicas y áreas rosadas, cuyo mayor volumen está en la dermis y el tejido celular subcutáneo.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico requiere un alto índice de sospecha ya que el DFSP puede ser confundido con: neurofibroma, neurilemoma, leiomioma, melanoma, carcinoma basocelular morfeiforme, queloide, sarcoma de Kaposi, fibrosarcoma, dermatofibroma, quiste, angioma, lipoma, morfea, atrofodermia, lipoatrofia, anetodermia y fibroma laxo, entre otros (2,11,27,33). Además de la sospecha clínica se requiere confirmación diagnóstica mediante el estudio histológico de una biopsia de piel. El FISH para identificar el rearrreglo t (17; 22) en la biopsia de piel puede ser de utilidad para aclarar el diagnóstico en casos seleccionados (34).

Dermatoscopia

Esta es una técnica reciente para el abordaje diagnóstico del DFSP. Los patrones descritos para el DFSP clásico son: la red pigmentada en el 87% de los pacientes, vasos en el 80%, áreas marrón claro sin estructura en el 73%, estrías blanco brillantes en el 67%, fondo rosado en el 67% y áreas hipopigmentadas o despigmentadas en el 60% (35). Los DFSP exhiben al menos dos de estas características al tiempo y los tumores recurrentes pueden exhibir las seis características a la vez (35). La combinación más distintiva de DFSP es la de vasos no enfocados y el retículo de pigmento (36). Algunas de las variantes clínicas del DFSP han mostrado características dermatoscópicas propias; la variante del DFSP similar a angioma muestra vasos arborescentes gruesos de distribución centrífuga sobre un fondo rosado (37), los DFSP similares a queloide se caracterizan por tener vasos polimorfos en fondo blanco azulado con áreas blancas desestructuradas y el DFSP similar a morfea

presenta un área de hipopigmentación central rodeada de una red fina pigmentada con vasos lineares (37).

Histopatología

En la actualidad el método diagnóstico más confiable es la biopsia de piel, no obstante se ha reportado que hasta en un 33% de los casos la biopsia inicial no fue diagnóstica y se requirió del espécimen quirúrgico completo (17). Es recomendable que la biopsia sea profunda y tenga representación de la dermis y el tejido celular subcutáneo (33). La imagen histológica clásica del DFSP corresponde a un tumor de células fusiformes que se disponen en un patrón estoriforme o en rueda de carreta, con alta densidad celular en el centro de la lesión y la disminución de la densidad celular en la periferia donde presenta proyecciones que infiltran el tejido graso (38). Las mitosis son poco frecuentes, usualmente menos de cinco mitosis por campo de 10X (39). La *figura 2* muestra los cambios histopatológicos clásicos.

Además de la forma clásica del DFSP existen variantes histológicas como: la mixoide, la pigmentada o el tumor de Bednar que representan el 1% de los DFSP (40), la forma atrófica, el fibroblastoma de células gigantes y la variante con cambio fibrosarcomatoso que representan el 7,6% de los DFSP (41). El DFSP mixoide se caracteriza por sábanas de células fusiformes de citoplasma eosinófilo con núcleos estrellados, estroma mixoide en más del 50% y vasos prominentes de pared delgada (30). El fibroblastoma de células gigantes muestra un grado variable de células fusiformes con un estroma hialino fibromixoide y hendiduras revestidas por una capa de células gigantes multinucleadas, que son un hallazgo patognomónico (42). El tumor de Bednar presenta células dendríticas cargadas de pigmento (43).



Figura 2. Biopsia de piel con tinción rutinaria de hematoxilina y eosina. Se observan células fusiformes dispuestas en fascículos con los típicos patrones estoriforme y en rueda de carreta.

La variante fibrosarcomatosa se caracteriza por una mayor celularidad, atipia citológica, actividad mitótica alta, expresión escasa de CD34 y un patrón de entrelazamiento en espina de pescado (44). Un mismo tumor puede presentar más de una variante histológica (30).

A pesar de los rasgos distintivos del DFSP su evaluación histológica es un reto y su diagnóstico diferencial incluye: la dermatofibroma celular, el neurofibroma, el *schwannoma*, el tumor maligno de la vaina neural periférica, el leiomioma, el liposarcoma mixoide, el fibrosarcoma y el melanoma desmoplásico, entre otros (39). El perfil de inmunohistoquímica del DFSP es CD34 positivo, vimentina positivo, nestina positivo, factor XIIIa negativo y S100 negativo (39,45). EL CD34 es el marcador más relevante, su sensibilidad es del 84% al 100% y su especificidad es del 83% (38). Es más frecuente que los DFSP negativos a CD34 correspondan a la variante fibrosarcomatosa (46), pues solamente el 77,3% tiñen con este marcador (21). Los falsos positivos pueden corresponder a otros tumores como el miofibrosarcoma, tumor fibroso solitario, sarcoma epitelioides y angiosarcoma, entre otros (46). El factor XIIIa es otra herramienta útil y usualmente es positivo en el dermatofibroma y negativo en el DFSP, aunque un 10% a 15% de los dermatofibromas pueden ser negativos y en la misma proporción los DFSP pueden ser positivos (46).

FISH

Es usado para la detección del rearrreglo entre los cromosomas 17 y 22 (19). El 96% de los casos claramente diagnosticados como DFSP y el 91% de los casos catalogados como probables tienen FISH positivo (38). El FISH

de fusión dual tiene sensibilidad del 94,33%, especificidad del 100% y un 8,12% de pruebas fallidas (20). La técnica de FISH *break apart* tiene sensibilidad del 95% y pruebas fallidas del 17,69% (20). El número de señales es mayor en la variante fibrosarcomatosa; con la técnica *break apart* el número promedio de copias de PDGFB por célula es de 3,47 para el DFSP clásico y de 4,54 en la variante fibrosarcomatosa (21). Además la proporción de células positivas en el FISH es más alto en esta variante (21). El tamaño del tumor también se correlaciona positivamente con una alta proporción de células que presentan señal y el número de señales por célula (47).

Imágenes diagnósticas

El papel de las imágenes radiológicas como método diagnóstico del DFSP es muy limitado. En la ecografía de alta frecuencia se ha reportado una imagen similar a una medusa con un cuerpo oval hipoeicoico paralelo a la epidermis, invadiendo el tejido celular subcutáneo a través de unas proyecciones similares a tentáculos (48). En la tomografía se han reportado lesiones ovales, redondas y en tira plana, isodensas o hipodensas y con bordes bien definidos (49). La tomografía puede ser de utilidad cuando se sospeche compromiso óseo (46). La resonancia magnética es la imagen de elección para la evaluación de la extensión subclínica profunda y el planeamiento de la cirugía, pero no es recomendable para evaluar los márgenes laterales (50). Thornton *et al.* reportaron que la resonancia cambió considerablemente el planeamiento quirúrgico en 2 de 10 niños con DFSP (51). Otra utilidad de la resonancia es el seguimiento de los pacientes tratados. Algunos autores consideran conveniente

tener una resonancia de base que facilite la diferenciación entre la imagen de la cicatriz, los cambios posoperatorios y la recurrencia (2). La estadificación rutinaria con imágenes es innecesaria debido a la baja probabilidad de metástasis a distancia, sin embargo, en el DFSP con cambio fibrosarcomatoso las imágenes del tórax son útiles (52).

Pronóstico

El riesgo de recurrencia después de cirugía convencional es variable. Las primeras publicaciones se caracterizaron por tasas de recurrencias muy altas de hasta el 60% (53), que pudieron relacionarse con márgenes quirúrgicos estrechos, a diferencia de los estudios posteriores que han publicado tasas de recurrencia más favorables. Farma *et al.* reportaron 1% de recurrencia en un grupo de pacientes operados con mediana de margen lateral de 2 cm y mediana de seguimiento de 64 meses (54). Chang *et al.* presentaron un grupo de pacientes tratados con márgenes laterales de 3,1 mm en promedio y ellos reportan 16,7% de recurrencia con una mediana de seguimiento de 59 meses (55). Heuvel *et al.* presentaron un grupo de pacientes que alcanzaron bordes negativos en el 95% de los casos con márgenes laterales de 2 a 3 cm y ellos reportaron una recurrencia global del 7%; sin embargo, los pacientes que alcanzaron márgenes libres confirmados histológicamente (R0) tuvieron control local de la enfermedad en el 100%, lo que sugiere que la amplitud del margen y el estado de los márgenes posquirúrgicos están relacionados con el riesgo de recurrencia (56). El estudio de Monnier *et al.* apoya esta hipótesis y soporta la idea de que las tasas de recurrencias de los primeros artículos se debieron a márgenes quirúrgicos estrechos; en este estudio se reportaron 50% de recurrencias en los pacientes operados con márgenes de 0,9 cm o menos, mientras que para los pacientes operados con márgenes de 1 a 2,9 cm fue de 46% y para los pacientes operados con 3 cm o más las recurrencias fueron del 7% (17). La localización del tumor también es un factor pronóstico local, se ha visto que el riesgo de recaída en el tronco es de hasta el 21%, mientras que en cabeza y cuello es del 50% al 75% (57). La variante fibrosarcomatosa también es un factor de riesgo para la recurrencia, que puede ser tan alta como 34,5% para esta variante (11).

La profundidad del tumor también es un factor pronóstico de supervivencia libre de enfermedad en los tumores primarios (58). El promedio de tiempo libre de recurrencia después de cirugía se ha reportado entre 1,3 y 2,6 años (11,17), pero han sido reportadas recurrencias hasta 39 años después de la resección (59).

Las metástasis del DFSP son infrecuentes. Las metástasis linfáticas se presentan en el 1% de los casos y las metástasis a distancia se presentan desde < 1% hasta el 7,6% de los casos (9,60). Cuando se presentan los sitios más frecuentes son el pulmón y el hueso, sin embargo también se han descrito en otros órganos (60). La variante fibrosarcomatosa es un factor de riesgo que aumenta la probabilidad de metástasis de 0,4% a 23,5% (11). El tamaño del tumor también se ha propuesto como factor de riesgo para metástasis (60).

La mortalidad del DFSP es baja y ha mejorado en las últimas décadas (13). Se ha reportado supervivencia específica a los 5 y 10 años del 99,8% y 91,1% respectivamente (8). Otras publicaciones reportan incluso supervivencia global a 15 y 30 años del 98% y 97%, respectivamente (13). Son factores de mal pronóstico para mortalidad: ser de sexo masculino y la localización en extremidades o cabeza y cuello (8). La variante fibrosarcomatosa nuevamente es un factor de mal pronóstico en la supervivencia, un estudio reportó supervivencia a 10 años de 66% vs. 98,6% para la forma clásica (11).

Respecto al pronóstico individual de las distintas variantes del DFSP, la variante fibrosarcomatosa es la de peor pronóstico; tiene mayor riesgo de recurrencia local, de metástasis y de muerte (61). El DFSP mixoide tiene el mismo pronóstico de la forma clásica (30). El tumor de Bednar es considerado menos agresivo por algunos autores, de hecho se ha reportado supervivencia a 5 años del 98,5% (12). A pesar de esto también ha reportado menor respuesta de esta variante a la neoadyuvancia con imatinib (62). La variante fibroblastoma de células gigantes tampoco confiere un peor pronóstico, tiene alta tendencia a la recaída local pero no se han reportado metástasis (42). El pronóstico de la forma atrófica es similar al de la forma clásica (63).

Tratamiento

La primera línea de manejo del DFSP ha sido la cirugía, bien sea la cirugía convencional con márgenes amplios o CMM. Los márgenes apropiados para la resección convencional han sido evaluados en múltiples estudios. Cai *et al.* encontraron recurrencia del 45% con los márgenes laterales de 1 cm o menos, 13,6% con el margen de 15 a 25 mm y 5,7% con los márgenes mayores a 30 mm (11). Los márgenes profundos podrían ser aún más problemáticos que los laterales y pese a esto no han sido tan estudiados (6). Algunos autores han decidido conservar la fascia si prevén que el tumor está localizado solo en la piel y el tejido celular subcutáneo es abundante, pero si la extensión profunda es desconocida y en los casos recurrentes han decidido hacer resección de la fascia con músculo subyacente (64). En nuestra opinión todos los pacientes operados con cirugía convencional deberían incluir al menos la fascia en la resección (1). La cirugía convencional va acompañada de un procesamiento histológico en "tajadas de pan" en el que se evalúa menos del 1% del margen de sección (65). Una opción más racional de abordaje histológico en la cirugía convencional es la técnica *en face* (66) que aumenta la proporción del margen estudiado. Sin embargo, la única manera de examinar el 100% de los márgenes de sección es mediante la CMM (67,68).

La CMM es una técnica quirúrgico-patológica minuciosa que busca retirar el tumor por etapas hasta alcanzar márgenes libres al examinar el 100% de los bordes de sección, lo que llevaría a menor probabilidad de recurrencia (67,68). Algunos autores han mostrado que la CMM tiene menor recurrencia, defectos quirúrgicos más pequeños y menor necesidad de métodos reconstructivos complejos en comparación con la cirugía convencional (69). Con la

Tabla 1. Recurrencia reportada con cirugía micrográfica de Mohs (CMM)

Año	Autor	N	Tipo de procesamiento	R0	Recurrencia	Seguimiento	Observaciones
2002	Weng(74)	21	Parafina	19/21	0%	Mediana 38 meses	1 paciente completó tratamiento con cirugía convencional. 1 paciente falleció antes del 2° estado.
2007	Häfner(65)	70	Parafina	70/70	1,40%	Media 60 meses	Se usó la técnica de histología en 3D
2018	Lee(77)	30	Congelación	30/30	3,30%	Media 25,4 meses	No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las 2 modalidades de cirugía de Mohs
		41	Parafina	41/41	7,30%		
2014	Loghdey(76)	76	Congelación	76/76	1,50%	Media 50 meses	No hubo seguimiento en 9 pacientes.
2017	Lowe(69)	67	S/F	S/F	3%	Media 4,8 años	
1996	Gloster(73)	15	S/F	S/F	6,6%	Media 40 meses	
2008	Paradisi(67)	41	Parafina	41/41	0%	Media 5,4 años	
2010	Meguerditchan(75)	20	Congelación	20/20	0%	Mediana 40,4 meses	
2004	Du Bay(5)	11	Congelación	11/11	0%	Mediana 4,4 años	
2004	Snow(57)	40	Congelación (un estado adicional en parafina en 8 casos)	40/40	0%	Mayor a 5 años	11 pacientes fueron excluidos por seguimiento < 5 años, pérdida del seguimiento o muerte por otras causas.
2013	Chaput(68)	35	Parafina	35/35	0%	Mediana 46 meses	
2012	Irrazaval(70)	29	Parafina	29/29	0%	Media 68 meses	
2018	Martín-Fuentes(71)	33	Parafina	33/33	0%	Media 6,5 años	
2010	Tan(72)	35	Parafina	35/35	0%	Mediana 29,5 meses	

S/F: Sin información

CMM se han reportado tasas de recaída consistentemente bajas que oscilan entre 0% y 7,3% (5,65,67-77). Las características de algunas de las series más relevantes se encuentran resumidas en la tabla 1.

La técnica usual de la CMM usa cortes por congelación, sin embargo los desgarros de tejido y pérdidas de grasa pueden hacer difícil la interpretación (72), los cordones tumorales pueden ser confundidos con cicatrices recientes o con septos de la hipodermis (70) y pueden verse células

fusiformes dispersas aún en la piel normal (78). Por estas razones algunos han usado el inmunomarcador CD34 como un método complementario y otros han variado la técnica para incluir los fragmentos en parafina (72,77). Hay reportes de que el procesamiento puede revelar el tumor que no se vio por congelación (72), sin que hasta la fecha se hayan encontrado diferencias estadísticamente significativas en la proporción de recurrencias entre las dos modalidades (77). En ausencia de estudios prospectivos y aleatorizados, la opinión de los expertos es que el método en parafina es el de elección por ser más preciso (65,68,70,71,79).

No hay un estándar del margen quirúrgico para el primer estado de la CMM. Estudios con cirugía convencional han mostrado que los márgenes menores a 1 cm resultan comprometidos por tumor el 50,2% de las veces (11). Otros autores han reportado márgenes comprometidos en el 21,4% de los tumores resecados con una mediana de margen lateral de 2 cm (75). De acuerdo con lo anterior, iniciar el primer estado de la CMM con un margen menor a 1 cm no es la mejor opción en la mayoría de los casos. En el INC, donde se usa la técnica en parafina, suele iniciarse con un margen lateral mayor a 2 cm.

En el INC se han realizado aproximadamente 70 CMM en parafina con la participación interdisciplinaria del servicio de dermatología oncológica, cirugía de seno y tejidos blandos, cirugía plástica oncológica y otros servicios. El procesamiento histológico es realizado por el mismo

dermatólogo que participó en la cirugía, con el fin de asegurar la adecuada orientación y correlación espacial. El procesamiento se hace de una manera exhaustiva para que los cortes histológicos tengan representación del 100% del margen de sección y únicamente contengan tejido que correspondan al margen de sección. La incisión con inclinación de 45° aproximadamente y el decapitado de la pieza quirúrgica buscan facilitar que cada pieza se posicione adecuadamente sobre el papel de filtro que se introduce en el casete de patología para la fijación en formol e inclusión en parafina. Los márgenes de cada pieza son pintados con tintas de al menos dos colores para guardar la orientación. Las láminas son vistas en conjunto por dermatopatólogos expertos y el dermatólogo oncólogo. La figura 3 muestra las dos maneras como usualmente se procesan los DFSP por CMM en parafina en el INC.

El DFSP es un tumor radiosensible que puede ser manejado con radioterapia con fines de adyuvancia o como monoterapia en casos seleccionados (80). Se han usado dosis de radiación entre 55,8 y 66 Gy con mejoría del control local y reducción del riesgo de recurrencia posoperatoria (80).

La quimioterapia convencional no es efectiva en el control de la enfermedad localmente avanzada (81,82) y solo es una opción cuando las demás terapias han fallado o en la enfermedad metastásica (81). El descubrimiento del mecanismo molecular del DFSP y el papel clave que juega el PDGFB, llevó al uso del imatinib, que es un inhibidor de

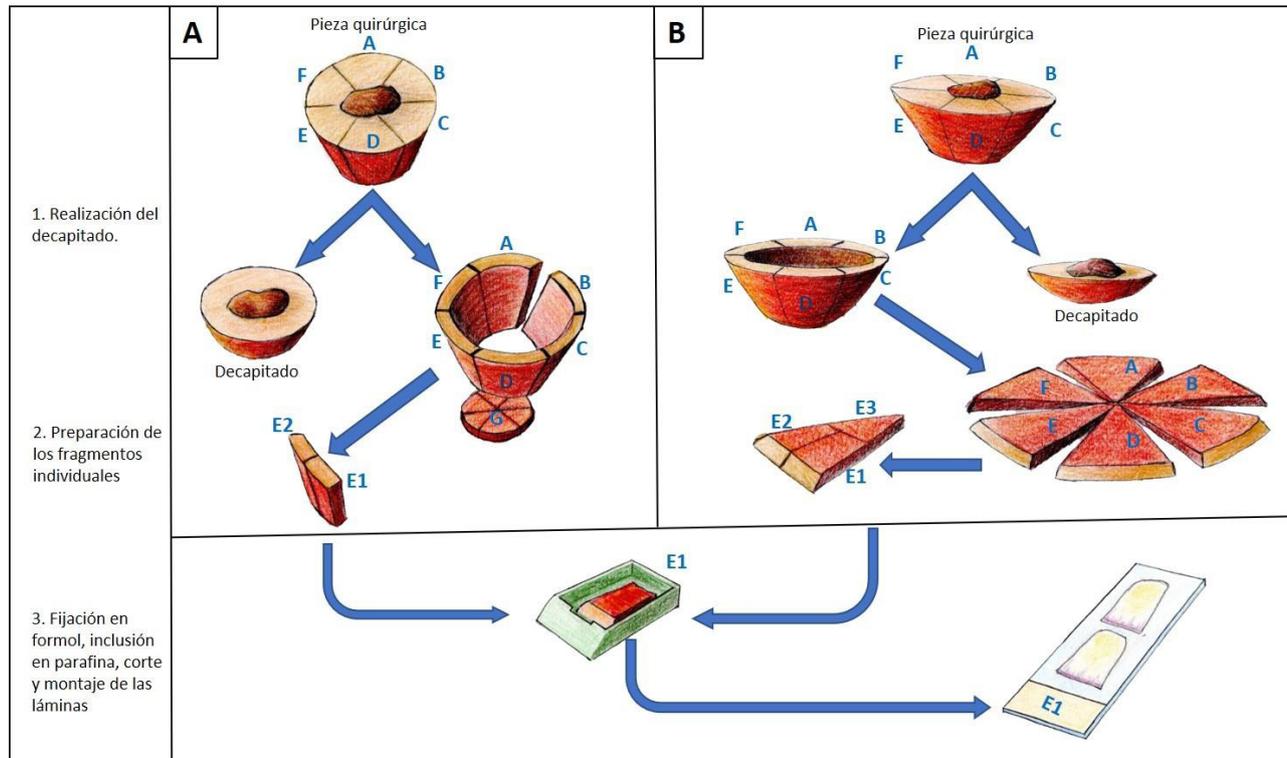


Figura 3. Esquema del procesamiento de la pieza quirúrgica. (A) Procesamiento separado del margen lateral y la profundidad de la pieza. En el INC esta técnica es la más común en piezas de gran tamaño y, por lo tanto, es la más usada en el DFSP. Esta variante tiene similitud con la técnica de histología en 3D(65). (B) Procesamiento conjunto del margen profundo y lateral. En el INC esta técnica es más común en piezas pequeñas. Con ambas técnicas se busca incluir fragmentos de menos de 2 cm de diámetro.

tirosina quinasa (83). El imatinib a dosis de 400 mg/día o 400 mg 2v/día tiene una tasa de respuesta objetiva de aproximadamente el 50% en pacientes con DFSP metastásico o localmente avanzado que presentan el rearreglo t (17;22), incluyendo la variante fibrosarcomatosa (82,84). La neoadyuvancia con imatinib 600 mg/día en pacientes con DFSP primario localmente avanzado o recurrente ha demostrado ser eficaz y bien tolerada, sin embargo no permite disminuir el margen quirúrgico (62). Actualmente el imatinib es el estándar de oro de tratamiento para el DFSP metastásico independientemente del estado del rearreglo genético (46).

La criocirugía ha sido reportada como método de tratamiento del DFSP recurrente. Xu *et al.* reportaron su experiencia con crioblación percutánea en 19 pacientes que presentaban recurrencia local (85). La recurrencia local reportada después de una, dos y tres sesiones fue de 68%, 54% y 0%, respectivamente. Todos los pacientes tuvieron supervivencia libre de enfermedad de más de 5 años (85).

Conclusión

El DFSP es una neoplasia poco común que requiere un alto nivel de sospecha y conocimiento específico de la enfermedad. El diagnóstico es histológico, siendo de especial ayuda el inmunomarcador CD34 (34). El FISH es una herramienta diagnóstica útil (38), pero su uso rutinario no está indicado. El planeamiento quirúrgico basado en imágenes de radiología es recomendable en las lesiones de mayor tamaño y en las que se sospeche compromiso profundo. El método terapéutico de elección en la actualidad es la CMM (52,68,70). Aunque hasta la fecha no hay estudios prospectivos aleatorizados que comparen la CMM con la resección local amplia, la CMM ha sido consistente mostrando tasas de recurrencia bajas (5,65,67-77) y ahorro de tejido sano (68,69). Debe usarse CMM en todos los casos donde el ahorro de tejido sea una necesidad y en quienes la cirugía convencional haya fallado, además puede considerarse su uso como primera línea en todos los DFSP resecables, siempre que se cuente con este recurso (52,68,71). La cirugía convencional es una alternativa cuando no se requiera ahorro de tejido sano y la CMM no esté disponible (52). En caso de realizarse cirugía convencional se recomiendan márgenes laterales de al menos 3 cm y evitar en lo posible los márgenes menores a 2 cm (86). Se recomienda que el margen profundo incluya la fascia (1) y que el procesamiento histológico se haga *en face*. Para los casos localmente avanzados o irreseccables la radioterapia es una opción (80). El imatinib es la mejor opción en los DFSP metastásicos o localmente avanzados que no sean candidatos a radioterapia ni cirugía (46). La criocirugía es una alternativa para el control local de tumores recurrentes en casos seleccionados (85). La baja incidencia de la enfermedad hace difícil la realización de ensayos clínicos por lo que hay un vacío en la evidencia del tratamiento quirúrgico del DFSP. Se espera que colaboraciones multicéntricas o internacionales puedan ayudar a zanjar este inconveniente.

Bibliografía

1. Acosta AE, Vélez CS. Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Curr Treat Options Oncol.* 2017;18(9):56.
2. Reha J, Katz SC. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Surg Clin North Am.* 2016;96(5):1031-46.
3. Gutierrez G, Ospina JE, Baez NE de, Escorcía EK De, Gutierrez R. Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Int J Dermatol.* 1984;23(6):396-401.
4. República de Colombia, Instituto Nacional de Cancerología. Anuario estadístico 2016. Bogotá; 2019.
5. DuBay D, Cimmino V, Lowe L, Johnson TM, Sondak VK. Low Recurrence Rate after Surgery for Dermatofibrosarcoma Protuberans: A Multidisciplinary Approach from a Single Institution. *Cancer.* 2004;100(5):1008-16.
6. Barrera-Gamboa JC. Tratamiento del dermatofibrosarcoma protuberans con cirugía micrográfica de Mohs en parafina: experiencia de una institución privada, 2002-2014. Universidad Nacional de Colombia; 2015.
7. Rouhani P, Fletcher CD, Devesa SS, Toro JR. Cutaneous soft tissue sarcoma incidence patterns in the U.S.: An analysis of 12,114 cases. *Cancer.* 2008;113(3):616-27.
8. Kreicher KL, Kurlander DE, Gittleman HR, Barnholtz-Sloan JS, Bordeaux JS. Incidence and survival of primary dermatofibrosarcoma protuberans in the United States. *Dermatologic Surg.* 2016;42:S24-31.
9. Kuzel P, Metelitsa AI, Dover DC, Salopek TG. Epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in Alberta, Canada, from 1988 to 2007. *Dermatologic Surg.* 2012;38(9):1461-8.
10. Martin L, Piette F, Blanc P, Mortier L, Avril MF, Delaunay MM, et al. Clinical variants of the preprotuberant stage of dermatofibrosarcoma protuberans. *Br J Dermatol.* 2005;153(5):932-6.
11. Cai H, Wang Y, Wu J, Shi Y. Dermatofibrosarcoma protuberans: Clinical diagnoses and treatment results of 260 cases in China. *J Surg Oncol.* 2012;105(2):142-8.
12. Liszewski W, Blanchette D, Cunningham AM, Miller DD. Epidemiology of Bednar tumors in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(5):1064-6.
13. Rubio GA, Alvarado A, Gerth DJ, Tashiro J, Thaller SR. Incidence and outcomes of dermatofibrosarcoma protuberans in the US pediatric population. *J Craniofac Surg.* 2017;28(1):182-4.
14. Lyu A, Wang Q. Dermatofibrosarcoma protuberans: A clinical analysis. *Oncol Lett.* 2018;16(2):1855-62.
15. Shmookler BM, Enzinger FM, Weiss SW. Giant cell fibroblastoma. A juvenile form of dermatofibrosarcoma protuberans. *Cancer.* 1989;64(10):2154-61.
16. Aragão SSDC, Leite EJDS, Cardoso AEC, Houly RLS. An unusual variant of atrophic dermatofibrosarcoma protuberans. *An Bras Dermatol.* 2018;93(2):282-4.
17. Monnier D, Vidal C, Martin L, Danzon A, Pelletier F, Puzenat E, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: A population-based cancer registry descriptive study of 66 consecutive cases diagnosed between 1982 and 2002. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(10):1237-42.
18. Patel KU, Szabo SS, Hernandez VS, Prieto VG, Abruzzo LV, Lazar AJF, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans

- COL1A1-PDGFB fusion is identified in virtually all dermatofibrosarcoma protuberans cases when investigated by newly developed multiplex reverse transcription polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization. *Hum Pathol.* 2008;39(2):184-93.
19. Sirvent N, Maire G, Pedeutour F. Genetics of dermatofibrosarcoma protuberans family of tumors: From ring chromosomes to tyrosine kinase inhibitor treatment. *Genes Chromosom Cancer.* 2003;37(1):1-19.
 20. Linos K, Kozel JA, Hurley MY, Andea AA. Review of the medical literature and assessment of current utilization patterns regarding the use of two common fluorescence in situ hybridization assays in the diagnosis of dermatofibrosarcoma protuberans and clear cell sarcoma. *J Cutan Pathol.* 2018;45(12):905-13.
 21. Ha SY, Lee SE, Kwon MJ, Kim YJ, Lee EH, Seo J, et al. PDGFB rearrangement in dermatofibrosarcoma protuberans: Correlation with clinicopathologic characteristics and clinical implications. *Hum Pathol.* 2013;44(7):1300-9.
 22. Thway K, Noujaim J, Jones RL, Fisher C. Dermatofibrosarcoma protuberans: pathology, genetics, and potential therapeutic strategies. *Ann Diagn Pathol.* 2016;25:64-71.
 23. Llombart B, Sanmartín O, López-Guerrero JA, Monteagudo C, Serra C, Requena C, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: Clinical, pathological, and genetic (COL1A1-PDGFB) study with therapeutic implications. *Histopathology.* 2009;54(7):860-72.
 24. Giaccherio D, Maire G, Nuin PAS, Berthier F, Ebran N, Carlotti A, et al. No correlation between the molecular subtype of COL1A1-PDGFB fusion gene and the clinicohistopathological features of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Invest Dermatol.* 2010;130(3):904-7.
 25. Dickson BC, Hornick JL, Fletcher CDM, Demicco EG, Howarth DJ, Swanson D, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans with a novel COL6A3-PDGFB fusion gene and apparent predilection for breast. *Genes, Chromosom Cancer.* 2018;57(9):437-45.
 26. Serra-Guillén C, Llombart B, Sanmartín O. Dermatofibrosarcoma protuberans. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103(9):762-77.
 27. Wu JK, Malik MM, Egan CA. Atrophic dermatofibrosarcoma protuberans: An uncommon and misleading variant. *Australas J Dermatol.* 2004;45(3):175-7.
 28. Valdivielso-Ramos M, Torreló A, Campos M, Feito M, Gamo R, Rodríguez-Peralto JL. Pediatric dermatofibrosarcoma protuberans in Madrid, Spain: Multi-institutional outcomes. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(6):676-82.
 29. Moodley M, Moodley J. Dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva: A case report and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2000;78(1):74-5.
 30. Reimann JDR, Fletcher CDM. Myxoid dermatofibrosarcoma protuberans: A rare variant analyzed in a series of 23 cases. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(9):1371-7.
 31. Shah KK, McHugh JB, Folpe AL, Patel RM. Dermatofibrosarcoma protuberans of distal extremities and acral sites: A clinicopathologic analysis of 27 cases. *Am J Surg Pathol.* 2017;42(3):413-9.
 32. Sorkin TA, Powell BWEM. Multicentric dermatofibrosarcoma protuberans. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2013;66(9):e269-70.
 33. Kim MJ, Hur MS, Choi BG, Kim SY, Lee YW, Choe YB, et al. Pedunculated nodules as a variant of dermatofibrosarcoma protuberans. 2016;28(5):629-31.
 34. Saiag P, Grob JJ, Lebbe C, Malvehy J, Del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer.* 2015;51(17):2604-8.
 35. Bernard J, Poulalhon N, Argenziano G, Debarbieux S, Dalle S, Thomas L. Dermoscopy of dermatofibrosarcoma protuberans: A study of 15 cases. *Br J Dermatol.* 2013;169(1):85-90.
 36. Piccolo V, Russo T, Staibano S, Coppola N, Russo D, Alessio L, et al. Dermoscopy of dermatofibrosarcoma protuberans on black skin. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(6):e119-20.
 37. Costa C, Cappello M, Argenziano G, Piccolo V, Scalvenzi M. Dermoscopy of uncommon variants of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(8):366-8.
 38. Karanian M, Pérot G, Coindre JM, Chibon F, Pedeutour F, Neuville A. Fluorescence in situ hybridization analysis is a helpful test for the diagnosis of dermatofibrosarcoma protuberans. *Mod Pathol.* 2015;28(2):230-7.
 39. Edelweiss M, Malpica A. Dermatofibrosarcoma protuberans of the vulva: A clinicopathologic and immunohistochemical study of 13 cases. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(3):393-400.
 40. Criscione VD, Weinstock MA. Descriptive epidemiology of dermatofibrosarcoma protuberans in the United States, 1973 to 2002. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(6):968-73.
 41. Stacchiotti S, Astolfi A, Gronchi A, Fontana A, Pantaleo MA, Negri T, et al. Evolution of Dermatofibrosarcoma Protuberans to DFSP-Derived Fibrosarcoma: An Event Marked by Epithelial-Mesenchymal Transition-like Process and 22q Loss. *Mol Cancer Res.* 2016;14(9):820-9.
 42. Hassan M, Ahmad S, Hasan M, Basha M, Khurram M. Giant Cell Fibroblastoma: A Case Report. *Oman Med J.* 2012;27(3):e037.
 43. Amonkar GP, Rupani A, Shah A, Deshpande R. Bednar Tumor: An Uncommon Entity. *Dermatopathology.* 2016;3(2):36-8.
 44. Vásquez-Ramírez M, Valencia-Cedillo R, Alvarado-Cabrero I. Dermatofibrosarcoma Protuberans. Análisis clínico-patológico de 90 casos. *Gac Mex Oncol.* 2012;11(3):163-8.
 45. Serra-Guillén C, Llombart B, Nagore E, Requena C, Traves V, Llorca D, et al. High immunohistochemical nestin expression is associated with greater depth of infiltration in dermatofibrosarcoma protuberans: A study of 71 cases. *J Cutan Pathol.* 2013;40(10):871-8.
 46. Llombart B, Serra-Guillén C, Monteagudo C, López-Guerrero JA, Sanmartín O. Dermatofibrosarcoma protuberans: A comprehensive review and update

- on diagnosis and management. *Semin Diagn Pathol.* 2013;30(1):13-28.
47. Segura S, Salgado R, Toll A, Martín-Ezquerria G, Yébenes M, Sáez A, et al. Identification of t(17;22)(q22;q13) (COL1A1/PDGFB) in dermatofibrosarcoma protuberans by fluorescence in situ hybridization in paraffin-embedded tissue microarrays. *Hum Pathol.* 2011;42(2):176-84.
 48. Rodríguez-Bandera AI, Moreno-Bonilla G, Feito-Rodríguez M, Beato-Merino MJ, de Lucas Laguna R. Jellyfish-like sonographic pattern can help recognition of dermatofibrosarcoma protuberans. Report of 3 new cases and review of the literature. *Australas J Dermatol.* 2018;1-3 [Epub ahead of print].
 49. Li X, Zhang W, Xiao L, Zeng Q, Wu X, Qin J, et al. Computed tomographic and pathological findings of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Comput Assist Tomogr.* 2012;36(4):462-8.
 50. Serra-Guillén C, Sanmartín O, Llombart B, Nagore E, Deltoro C, Martín I, et al. Correlation between preoperative magnetic resonance imaging and surgical margins with modified mohs for dermatofibrosarcoma protuberans. *Dermatologic Surg.* 2011;37(11):1638-45.
 51. Thornton SL, Reid J, Papay FA, Vidimos AT. Childhood dermatofibrosarcoma protuberans: Role of preoperative imaging. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(1):76-83.
 52. Llombart B, Serra C, Requena C, Alsina M, Morgado-Carrasco D, Través V, et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Cutaneous Sarcomas: Dermatofibrosarcoma Protuberans. *Actas Dermosifiliogr.* 2018;109(10):868-77.
 53. Mark R, Baillet J, Tran L, Poen J, Fu Y, Calcaterra T. Dermatofibrosarcoma protuberans of the head and neck. A report of 16 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993;119(8):891-6.
 54. Farma JM, Ammori JB, Zager JS, Marzban SS, Bui MM, Bichakjian CK, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: How wide should WE resect? *Ann Surg Oncol.* 2010;17(8):2112-8.
 55. Chang CK, Jacobs IA, Salti GI. Outcomes of surgery for dermatofibrosarcoma protuberans. *Eur J Surg Oncol.* 2004;30(3):341-5.
 56. Heuvel S Ten, Suurmeijer A, Pras E, Van Ginkel RJ, Hoekstra HJ. Dermatofibrosarcoma protuberans: Recurrence is related to the adequacy of surgical margins. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(1):89-94.
 57. Snow SN, Gordon EM, Larson PO, Bagheri MM, Bentz ML, Sable DB. Dermatofibrosarcoma protuberans: A report on 29 patients treated by Mohs micrographic surgery with long-term follow-up and review of the literature. *Cancer.* 2004;101(1):28-38.
 58. Fields RC, Hameed M, Qin LX, Moraco N, Jia X, Maki RG, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP): Predictors of recurrence and the use of systemic therapy. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(2):328-36.
 59. Gaspar MP, Landes G, Osterman AL. Late Recurrence of Dermatofibrosarcoma Protuberans in a Previously Skin Grafted Forearm. *J Hand Microsurg.* 2015;7(2):346-8.
 60. Hayakawa K, Matsumoto S, Ae K, Tanizawa T, Gokita T, Funauchi Y, et al. Risk factors for distant metastasis of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Orthop Traumatol.* 2016;17(3):261-6.
 61. Liang CA, Jambusaria-Pahlajani A, Karia PS, Elenitsas R, Zhang PD, Schmults CD. A systematic review of outcome data for dermatofibrosarcoma protuberans with and without fibrosarcomatous change. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(4):781-6.
 62. Ugurel S, Mentzel T, Utikal J, Helmbold P, Mohr P, Pföhler C, et al. Neoadjuvant imatinib in advanced primary or locally recurrent dermatofibrosarcoma protuberans: A multicenter phase II DeCOG Trial with Long-Term Follow-Up. *Clin Cancer Res.* 2014;20(2):499-510.
 63. Saigusa R, Miyagawa T, Toyama S, Omatsu J, Miyagaki T, Masui Y, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans presenting as a large atrophic plaque on the chest. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(1):155-6.
 64. Popov P, Böhling T, Asko-Seljavaara S, Tukiainen E. Microscopic margins and results of surgery for dermatofibrosarcoma protuberans. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119(6):1779-4.
 65. Häfner HM, Moehrle M, Eder S, Trilling B, Röcken M, Breuninger H. 3D-Histological evaluation of surgery in dermatofibrosarcoma protuberans and malignant fibrous histiocytoma: Differences in growth patterns and outcome. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34(6):680-6.
 66. Kimmel Z, Ratner D, Kim JYS, Wayne JD, Rademaker AW, Alam M. Peripheral excision margins for dermatofibrosarcoma protuberans: A meta-analysis of spatial data. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(7):2113-20.
 67. Paradisi A, Abeni D, Rusciani A, Cigna E, Wolter M, Scuderi N, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: wide local excision vs. Mohs micrographic surgery. *Cancer Treat Rev.* 2008;34(8):728-36.
 68. Chaput B, Filleron T, Le Guellec S, Meresse T, Courtaide-Saïdi M, Grolleau JL, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans: Margins reduction using slow-Mohs micrographic surgery. Experience with 35 patients. *Ann Chir Plast Esthet.* 2014;59(4):219-25.
 69. Lowe GC, Onajin O, Baum CL, Otley CC, Arpey CJ, Roenigk RK, et al. A Comparison of Mohs micrographic surgery and wide local excision for treatment of dermatofibrosarcoma protuberans with long-term follow-up: The Mayo Clinic experience. *Dermatologic Surg.* 2017;43(1):98-106.
 70. Irarrazaval I, Redondo P. Three-Dimensional histology for dermatofibrosarcoma protuberans: Case series and surgical technique. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):991-6.
 71. Martín-Fuentes A, De Eusebio-Murillo E, Herreros C, Ballano-Ruiz A, Blázquez E, Cuevas-Santos J. Paraffin-embedded micrographic surgery for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans: Analysis of 33 patients. *Indian J Dermatology, Venereol Leprol.* 2018;84(3):198-303.
 72. Tan WP, Barlow RJ, Robson A, Kurwa HA, McKenna J, Mallipeddi R. Dermatofibrosarcoma protuberans: 35

- patients treated with Mohs micrographic surgery using paraffin sections. *Br J Dermatol.* 2011;164(2):363-6.
73. Gloster HJ, Harris K, Roenigk R. A comparison between Mohs micrographic surgery and wide surgical excision for the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(1):82-7.
 74. Ah-Weng A, Marsden JR, Sanders DSA, Waters R. Dermatofibrosarcoma protuberans treated by micrographic surgery. *Br J Cancer.* 2002;87(12):1386-9.
 75. Meguerditchian AN, Wang J, Lema B, Kraybill WG, Zeitouni NC, Kane JM. Wide excision or Mohs micrographic surgery for the treatment of primary dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Clin Oncol.* 2010;33(3):300-3.
 76. Loghdey MS, Varma S, Rajpara SM, Al-Rawi H, Perks G, Perkins W. Mohs micrographic surgery for Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP): A single-centre series of 76 patients treated by frozen-section Mohs micrographic surgery with a review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2014;67(10):1315-21.
 77. Lee SH, Oh Y, Nam KA, Oh B, Roh MR, Chung KY. Mohs micrographic surgery for dermatofibrosarcoma protuberans: comparison of frozen and paraffin techniques. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2018;32(12):2171-7.
 78. Massey RA, Tok J, Strippoli BA, Szabolcs MJ, Silvers DN, Eliezri YD. A comparison of frozen and paraffin sections in dermatofibrosarcoma protuberans. *Dermatologic Surg.* 1998;24(9):995-8.
 79. Hafner J, Schütz K, Morgenthaler W, Steiger E, Meyer V, Burg G. Micrographic surgery ('slow Mohs') in cutaneous sarcomas. *Dermatology.* 1999;198(1):37-43.
 80. Williams N, Morris CG, Kirwan JM, Dagan R, Mendenhall WM. Radiotherapy for dermatofibrosarcoma protuberans. *Am J Clin Oncol.* 2014;37(5):430-2.
 81. Akram J, Wooler G, Lock-Andersen J. Dermatofibrosarcoma protuberans: Clinical series, national Danish incidence data and suggested guidelines. *J Plast Surg Hand Surg.* 2014;48(1):67-73.
 82. Rutkowski P, Van Glabbeke M, Rankin CJ, Ruka W, Rubin BP, Debiec-Rychter M, et al. Imatinib mesylate in advanced dermatofibrosarcoma protuberans: Pooled analysis of two phase II clinical trials. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1772-9.
 83. Wang C, Luo Z, Chen J, Zheng B, Zhang R, Chen Y, et al. Target therapy of unresectable or metastatic dermatofibrosarcoma protuberans with imatinib mesylate: an analysis on 22 Chinese patients. *Med.* 2015;94(17):e773.
 84. Rutkowski P, Debiec-Rychter M. Current treatment options for dermatofibrosarcoma protuberans. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015;15(8):901-9.
 85. Xu J, Li J, Zhou X, Zeng J, Yao F, Wang Y, et al. Cryotherapy for local recurrent dermatofibrosarcoma protuberans: Experience in 19 patients. *Cryobiology.* 2014;68(1):134-8.
 86. Molina AS, Duprat Neto JP, Bertolli E, da Cunha IW, Fregnani JHTG, Figueiredo PHM, et al. Relapse in dermatofibrosarcoma protuberans: A histological and molecular analysis. *J Surg Oncol.* 2018;117(5):845-50.

REPORTE DE CASO

Diagnóstico de neurolinfomatosis como complicación tardía de linfoma no Hodgkin por 18F-FDG PET-CT

Diagnosis of neurolymphomatosis as a late complication of non-Hodgkin lymphoma through 18F-FDG PET-CT

Alejandro Alvarez^a, Ana Melissa Alvarez^a, Martin Renjifo^b, Francisco Medina^c, Yancy Erazo^c, Luz Maritza Pabon C.^a

a. Unidad de Medicina Nuclear Molecular, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

b. Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

c. Unidad de Imágenes Diagnósticas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

Autor para correspondencia: Luz Maritza Pabón Correo electrónico: Impabon@yahoo.com.co; luz.pabon@fvl.org.co

Recibido el 2 de mayo de 2018; aceptado el 11 de febrero de 2019

Disponible en Internet el 29 de septiembre de 2019

PALABRAS CLAVE:

Neurolinfomatosis;
Dolor oncológico;
Linfoma no Hodgkin;
Tomografía de emisión
de positrones

KEYWORDS:

Neurolymphomatosis;
Oncological Pain;
Non-Hodgkin's Lym-
phoma;
Positron-Emission
tomography

Resumen

La neurolinfomatosis (NL) es una condición poco frecuente que se caracteriza por la invasión de células B en los nervios craneales y las raíces nerviosas periféricas y generalmente está vinculada con leucemia o linfoma no Hodgkin (LNH). En el presente reporte se destacará la importancia de la sospecha diagnóstica en este grupo de pacientes y la importancia de ¹⁸F-FDG PET/CT en el diagnóstico diferencial con otras entidades causantes de síntomas similares. Se presenta el caso de una mujer de 63 años con diagnóstico de linfoma difuso de células B grandes, quien, en el tercer ciclo de quimioterapia DA-EPOCH-R, refiere dolor de tipo neuropático en miembro superior derecho, progresivo en severidad y en extensión con compromiso de la extremidad contralateral, convulsiones y parálisis facial periférica.

Abstract

Neurolymphomatosis (LN) is a strange condition, defined as Invasion of cranial nerves and peripheral nerve roots by leukemia or lymphoma. Most of the cases are caused by non-Hodgkin's lymphoma of B cells (BHL). The present paper aims to emphasize the importance of suspecting this entity in patients with NHL and neuropathic pain and the role of ¹⁸F-FDG PET-CT in the diagnosis. We present the case of a 63-year-old woman diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma, who in her third chemotherapy session DA-EPOCH-R of neuropathic pain in the right upper limb, with a poor clinical outcome, due to worsening pain, contralateral limb involvement, seizures and peripheral facial paralysis.

Introducción

La neurolinfomatosis (NL) se define como la invasión de los nervios craneales y las raíces nerviosas periféricas por leucemia o linfoma no Hodgkin (LNH) y se ha observado con mayor incidencia en el linfoma difuso de células B

grandes (DLBCL) y en linfoma folicular (1). Rara vez corresponde a la manifestación primaria de LNH y afecta: el sistema nervioso periférico (SNP), las raíces nerviosas, los plexos y los nervios craneales (2). Con una prevalencia no

clara, se estima que se presenta en casi 0,2% de todos los pacientes con LNH (1,3).

El diagnóstico requiere una evaluación integral de la historia clínica del paciente, los estudios de imágenes y los análisis histopatológicos de los nervios comprometidos. La incidencia va en aumento por una mayor sospecha diagnóstica y la utilización de técnicas de imágenes como la resonancia magnética (RM) y ^{18}F -FDG PET/CT, este último estudio es muy sensible en evaluación de linfoma y permite evaluar el compromiso de los nervios y la respuesta al tratamiento (4).

Las presentaciones más frecuentes son dolor por neuropatía periférica, radiculopatía, neuropatía craneal, polineuropatía o mononeuropatía única o múltiple, e incluye déficit sensitivo, motor, atrofia muscular, hipotonía, hiporreflexia y dolor espontáneo. Con frecuencia, el diagnóstico definitivo se establece en autopsia o en análisis histológico mediante biopsia (5), aunque el estudio anatomopatológico no siempre es posible ni concluyente y puede ser causa de resultados falsos negativos (6,7). En este punto el estudio metabólico con ^{18}F -FDG PET/CT puede ser de gran utilidad, ya que ha demostrado ser una herramienta muy sensible, tanto para guiar la biopsia como para evitar su realización en muchos casos (2,8). El caso que se describe a continuación muestra la utilidad

clínica de ^{18}F -FDG PET/CT en la caracterización del compromiso de SNC en una paciente con LNH.

Caso clínico

Mujer de 63 años con diagnóstico de linfoma difuso de células B grandes activada doble expresor (60% linfocitos B maduros, CMYC positivo para 40% y BCL-2 positivo) en biopsia de ganglio linfático cervical. Completó 6 ciclos de quimioterapia (QT) protocolo DA-EPOCH-R (Dosis ajustada- etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y rituximab) entre octubre de 2015 y marzo de 2016. Luego del tercer ciclo, la paciente consulta por dolor neuropático en miembro superior derecho sin otros síntomas asociados.

El seguimiento, luego del tercer ciclo de QT con TAC de tórax y abdomen, evidenció la desaparición de las lesiones descritas en estudios previos, por lo que se consideró respuesta completa y se terminaron los 6 ciclos de QT definidas desde el inicio del tratamiento.

La paciente presenta progresión del dolor neuropático con compromiso de las cuatro extremidades asociada a parálisis facial periférica izquierda, por lo que se le realizó estudio de electromiografía (EMG) y neuroconducción (NC) en extremidades y se encontró polineuropatía sensitiva motora de predominio axonal severa. Se le suspendió la vincristina por sospecha de toxicidad, se ajustó manejo

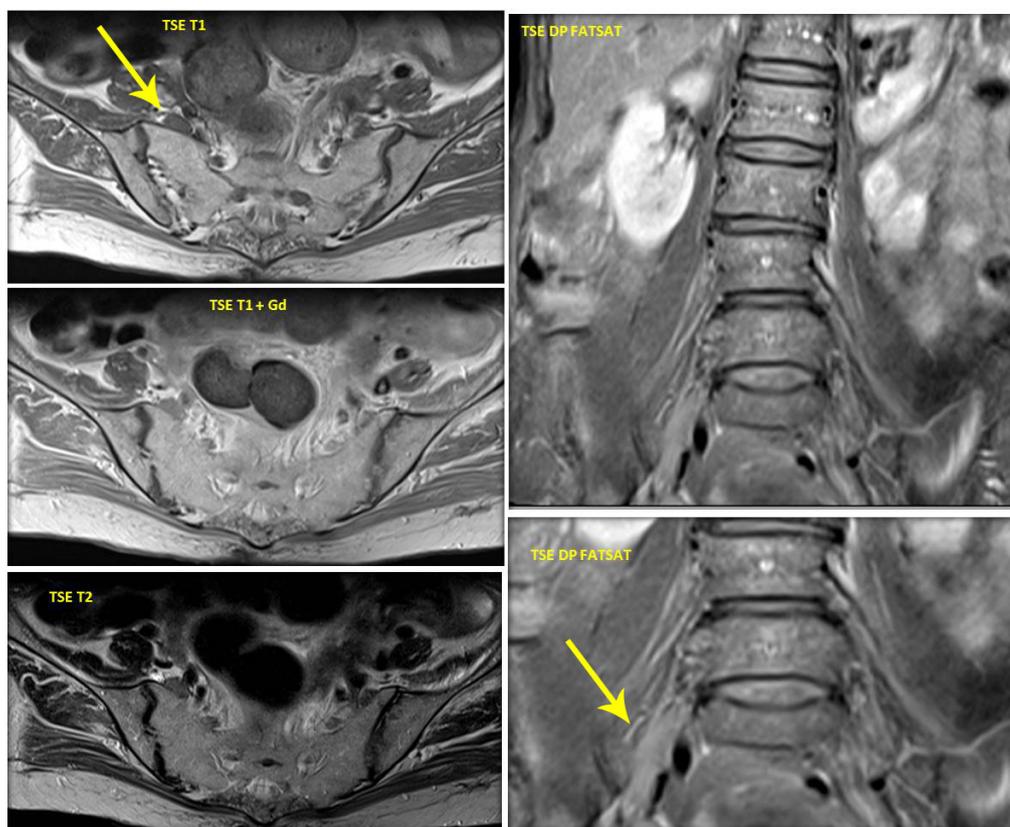


Figura 1. Resonancia magnética mayo/2016. Realce leptomenígeo difuso en tallo cerebral y médula espinal, sin lesiones mielíticas ni focos parameningeos.

analgésico sin respuesta con empeoramiento del cuadro asociado además a convulsiones tónico-clónicas generalizadas y compromiso progresivo del estado general, escala de ECOG de 4, evaluación del compromiso neurológico de acuerdo con la escala descrita por Grisariu *et al.* (8), grado 4: severa: paciente postrado con un dolor severo que no podía realizar sus actividades mínimas. Posteriormente, la paciente presenta cuadro local en región periorbitaria izquierda interpretada como celulitis, se inició manejo antibiótico y al no obtener respuesta se decide realizar biopsia reportada como infiltración tumoral.

Con los hallazgos descritos se solicitaron estudios complementarios: TAC de cráneo: el cual mostró lesiones hipodensas de localización parieto-occipital; Citometría de flujo en punción lumbar, negativa para infiltración neoplásica, y citoquímico: pleocitosis linfocitaria (linfocitos: 100%), hipogluorraquia (glucosa: 14mg/dl), hiperproteorraquia (proteínas: 201mg/dl); serología: no reactiva; bacteriológico: negativo; RM cerebral: hiperintensidades en Flair y T2; RM de columna total: Realce leptomeníngeo difuso de tallo cerebral y médula espinal, sin lesiones mielíticas, dentro del diagnóstico diferencial a considerar polineuropatía hipertrófica desmielinizante (CIDP) (fig. 1).

Dado a la baja sensibilidad de la punción lumbar y los hallazgos descritos en la RM, sumado a la alta sospecha de infiltración a SNC y periférico se solicitó estudio ^{18}F -FDG PET-CT para evaluar el compromiso nodal y extranodal. En junio de 2016 se realizó estudio ^{18}F -FDG PET-CT, previo ayuno de 4 horas y se administró 333 MBq (9 mCi) de ^{18}F -FDG, con niveles de glicemia de 101 mg/dl. Las imágenes se adquirieron una hora después de la inyección del trazador y se obtuvieron imágenes de cuerpo entero y tardías de cerebro cuello con brazos abajo en un equipo PET/CT (Biograph True D w/ true V, Siemens 164 cortes). En el



Figura 2. PET-CT junio/2016. Hipermetabolismo de plexo braquial, lumbar y a nivel de canal medular sobre como medular compromiso adenopático cervical, inguinal, para-traqueal, compatible proceso linfoproliferativo.

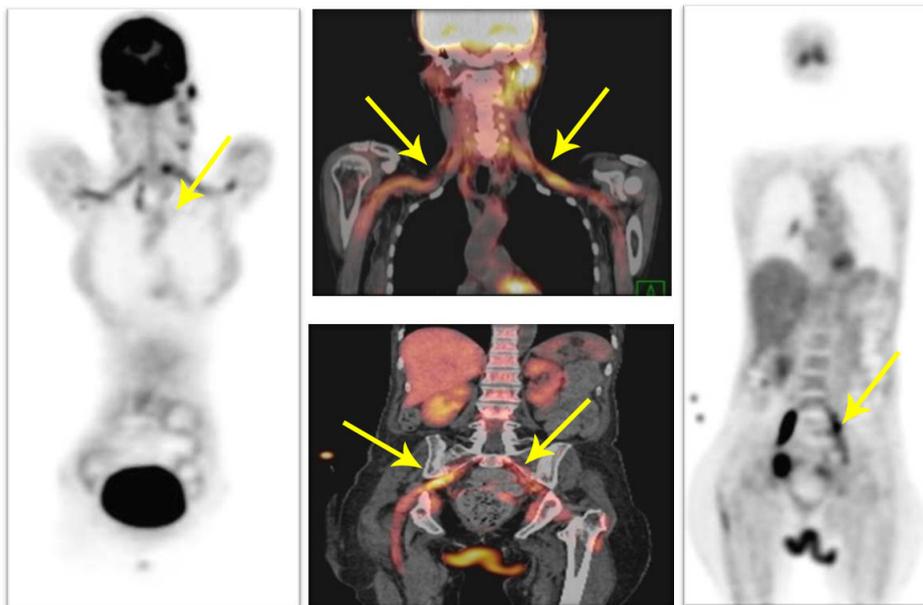


Figura 3. PET-CT junio/2016. Hipermetabolismo de plexo braquial, lumbar y a nivel de canal medular sobre como medular compromiso adenopático cervical, inguinal, para-traqueal, compatible proceso linfoproliferativo.

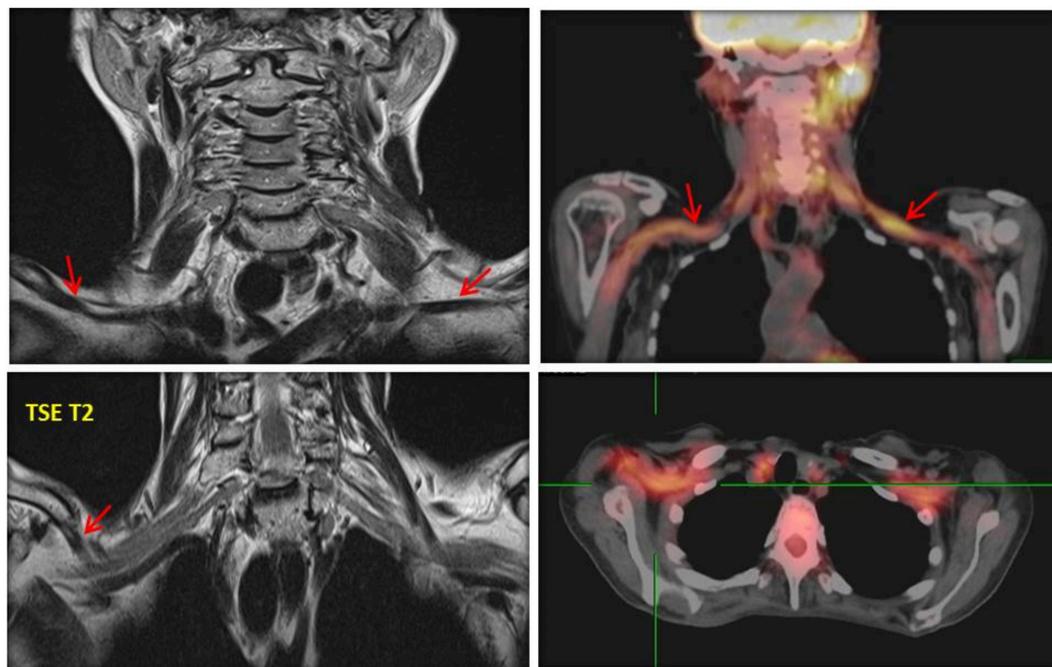


Figura 4. Imágenes regionales comparativas en donde se demuestra la concordancia entre los hallazgos en RMN y PET-CT

análisis de las imágenes se observó: hipermetabolismo en plexo braquial y lumbar, compromiso adenopático cervical, inguinal, paratraqueal, compatible proceso linfoproliferativo (fig. 2 y 3). El hipermetabolismo descrito en el plexo braquial y lumbar fue concordante con el realce leptomeningeo reportado previamente en RM columna total (fig. 4). Se sugirió aproximación anatomopatológica, sin embargo, dado el compromiso de la paciente la familia no aceptó el procedimiento y la paciente continuó en manejo médico (quimioterapia).

Discusión

La neurolinfomatosis es una complicación hematológica poco frecuente y a menudo el diagnóstico se retrasa por lo que su incidencia real sigue siendo incierta, siendo su mayor asociación con subtipos agresivos de LNH y se ha descrito especialmente en pacientes con linfoma difuso de célula grande, en un 45% de los casos.

La neuropatía periférica como presentación inicial se produce en aproximadamente el 25% de los pacientes con NL. Se definen cuatro presentaciones más frecuentes de NL, que incluyen polineuropatía dolorosa o polirradiculopatía, es el tipo más comúnmente reportado en el 31% de los casos; neuropatía craneal, polineuropatía indolora y mononeuropatía periférica (1,8). La paciente presentó polirradiculopatía dolorosa y compromiso de facial izquierdo; la incidencia de NL es más frecuente en pacientes con recaída o con progresión de la enfermedad.

Los hallazgos clínicos sugestivos de NL incluyen mononeuropatía múltiple con dolor severo y cuando hay compromiso de las cuatro extremidades la distribución es asimétrica y se asocia a evolución rápida (9). Se debe

realizar diagnóstico diferencial NL con otras causas de neuropatía en el paciente oncológico (neuropatía para neoplásica, inflamatoria o inducida por fármacos). El diagnóstico es difícil y frecuentemente se realiza por descarte, por lo que la mayoría de los estudios son presentaciones de casos; con pocos estudios sistemáticos donde se pueda evaluar respuesta a tratamiento y pronóstico.

El diagnóstico requiere la exclusión de otras causas de neuropatía y el rendimiento diagnóstico con LCR es bajo (entre 20% y 29,1% en diferentes series) (1,9); la presencia de imágenes sugestivas de NL y, por último, la biopsia que tiene limitaciones por el acceso a los nervios comprometidos y el riesgo de complicaciones permanentes.

Los estudios de imagen (RM y ^{18}F -FDG PET/CT) a menudo ayudan a hacer el diagnóstico correcto. La RM revela el engrosamiento de nervios o raíces nerviosas con o sin hiper captación del contraste en el 40,3% de los casos (8-10). Aunque estos hallazgos no son específicos y se describen en neuropatías inflamatorias agudas o crónicas, por lo que la interpretación debe realizarse en el contexto de la historia clínica del paciente y relacionándola con resultados de otros paraclínicos. Grisariu *et al.* (8) en una descripción de 50 pacientes realizada entre 1993-2008 con sospecha de NL, a quienes se les realizó RM y ^{18}F FDG-PET/CT, encontró un buen rendimiento en la evaluación de las imágenes con resultados anormales en 77% y 84%, respectivamente. En la RM se describieron diferentes patrones: engrosamiento de las raíces nerviosas en 22/41(53%), compromiso difuso en 7 (17%) y en 12 (30%) nodular. En este artículo los estudios ^{18}F FDG-PET/CT se realizaron solo después del 2004.

En el caso presentado no se logró documentar por ninguna de las técnicas de imágenes el compromiso de pares. En el reporte de casos de Canh *et al.*, los pacien-

tes presentaron compromiso de pares craneales y tanto la RM como el PET no pudieron demostrar inicialmente el compromiso de estos, considerando que posiblemente los síntomas antecedían a los cambios en las imágenes (11). La ^{18}F -FDG PET/CT es actualmente la técnica de imagen más sensible para el linfoma. El rendimiento diagnóstico de ^{18}F -FDG PET/CT se estima en 84% (8), especialmente en compromiso de neuropatía periférica. Algunas presentaciones de casos han reportado el rendimiento del ^{18}F -FDG PET/CT en el diagnóstico y en la progresión o la respuesta a tratamiento, lo que permite una evaluación completa de cuerpo entero y definir las estructuras comprometidas (10, 12-15). La RM puede detectar con mayor certeza compromiso de los pares craneales, pero no siempre en neuropatía periférica.

Los hallazgos conjuntos en RM y ^{18}F -FDG PET-CT pueden definir mejor el diagnóstico de la NL, definir el sitio para biopsia y de no poderse realizar, como sucedió en el caso presentado, la NL puede diagnosticarse incluso en ausencia de una confirmación histopatológica y la quimioterapia puede comenzar empíricamente. El advenimiento de imágenes híbridas ^{18}F -FDG PET/RM abre las puertas a una opción de diagnóstico con una sola imagen.

Conflicto de interés

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Agradecimientos

A Roger Figueroa del Centro de Investigaciones Clínicas de la Fundación Valle del Lili.

Bibliografía

- Baehring JM, Damek D, Martin EC, Betensky RA, Hochberg FH. Neurolymphomatosis. *Neuro Oncol*. 2003;5(2):104-15.
- Baehring JM, Batchelor TT. Diagnosis and management of neurolymphomatosis. *Cancer J*. 2012;8(5):463-8.
- Avila JD, Vivar C. Neurolymphomatosis: A review of 82 cases (P5. 141). *Neurology*. 2017;88(16 supplement).
- Kamiya-Matsuoka C, Shroff S, Gildersleeve K, Hormozdi B, Manning JT, Woodman KH. Neurolymphomatosis: a case series of clinical manifestations, treatments, and outcomes. *J Neurol Sci*. 2014;343(1-2):144-8.
- Rosso SM, de Bruin HG, Wu KL, Van den Bent MJ. Diagnosis of neurolymphomatosis with FDG PET. *Neurology*. 2006;67(4):722-3.
- Oztürk E, Arpacı F, Kocaoğlu M, Arslan N, Bulakbaşı N, Özgüven M. Detection of widespread neurolymphomatosis with ^{18}F -FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33(8):975-6.
- Strobel K, Fisher K, Hany TF, Poryazova R, Hung Hans H. Sciatic nerve neurolymphomatosis—extent and therapy response assessment with PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2007;32(8):646-8.
- Grisariu S, Avni B, Batchelor TT, van den Bent MJ, Bokstein F, Schiff D, et al. Neurolymphomatosis: an International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group report. *Blood*. 2010;115(24):5005-11.
- Shree R, Goyal MK, z M, Gaspar BL, Radotra BD, Ahuja CK, et al. The diagnostic dilemma of neurolymphomatosis. *J Clin Neurol*. 2016;12(3):274-81.
- Toledano M, Siddiqui MA, Thompson CA, Garza I, Pittcock SJ. Teaching NeuroImages: diagnostic utility of FDG-PET in neurolymphomatosis. *Neurology*. 2013;81(1):e3.
- Canh NX, Tan NV, Tung TT, Son NT, Maurea S. ^{18}F -FDG PET/CT in neurolymphomatosis: Report of 3 cases. *Asia Oceania J Nucl Med Biol*. 2014; 2(1):57-64.
- Salm LP, Van der Hiel B, Stokkel MP. Neurolymphomatosis diagnosed by ^{18}F -FDG PET-CT. *Clin Nucl Med*. 2013;38(6):e261-2.
- Sideras PA, Matthews J, Sakib SM, Ofikwu F, Spektor V. Neurolymphomatosis of the peripheral nervous system: a case report and review of the literature. *Clin Imaging*. 2016;40(6):1253-6.
- Trevisan AC, Ribeiro FB, Itikawa EN, Alexandre LS, Pittella FA, Santos AC, et al. ^{18}F -FDG PET/CT/MRI Fusion images showing cranial and peripheral nerve involvement in neurolymphomatosis. *Indian J Nucl Med*. 2017; 32(1):77-8.
- Kinoshita H, Yamakado H, Kitano T, Kitamura A, Yamashita H, Miyamoto M, et al. Diagnostic utility of FDG-PET in neurolymphomatosis: report of five cases. *J Neurol*. 2016;263(9):1719-26.

REPORTE DE CASO

Hemofilia adquirida A y B como manifestación inicial de linfoma no Hodgkin. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Acquired Hemophilia A and B as an initial manifestation of Non-Hodgkin Lymphoma. Case report and literature review

Bonell Patiño^{a*}, Paola Omaña^b, Diana Otero^a, July Montoya^c

a. Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

b. Servicio de Medicina Interna - Hematología, Hospital Universitario Clínica San Rafael (HUCSR), Bogotá, D. C., Colombia

c. Departamento de Anestesia y reanimación, Hospital Universitario Clínica San Rafael (HUCSR), Bogotá, D. C., Colombia

Autor para correspondencia: Bonell Patiño Correo electrónico: bonell32@hotmail.com

Recibido el 8 de octubre de 2018; aceptado el 26 de febrero de 2019

Disponible en Internet el 29 de septiembre de 2019

PALABRAS CLAVE:

Hemofilia adquirida;
Hemofilia A; Hemofilia
B; Linfoma

KEYWORDS:

Acquired Hemophilia;
Hemophilia A; Hemo-
philia B; Lymphoma

Resumen

La hemofilia adquirida es una complicación rara y potencialmente fatal en pacientes con neoplasias hematológicas (desórdenes linfoproliferativos) o tumores sólidos. Presentamos una paciente de 75 años de sexo femenino con antecedente de hipertensión arterial y anemia ferropénica que ingresa a urgencias por cuadro de dolor abdominal generalizado tipo cólico, asociado a episodios eméticos de contenido alimentario y deposiciones melénicas. Dentro de los estudios iniciales se encontraron: tiempos de coagulación prolongados, prueba de mezclas de aPTT con evidencia de anticoagulante circulante específico, factor IX, 0% y factor VIII, 0% con inhibidores de factor VIII y IX en 180 UB y 130 UB respectivamente. Se consideró que la paciente cursaba con hemofilia adquirida A y B con realización de estudios de extensión diagnosticándose linfoma no Hodgkin marginal esplénico.

Abstract

Acquired hemophilia is a potentially fatal rare complication of patients with hematological malignancies (usually lymphoproliferative disorders) or solid tumors. We report a 75-year female patient with a history of arterial hypertension and iron deficiency anemia. Log in to the emergency department complaining of generalized cramping abdominal pain associated with emetic episodes and melenic stools. In initial studies found prothrombin time (PT) 19 seconds control: 11 seconds, INR 1.8 and activated partial thromboplastin time (aPTT) 45 seconds, control: 29 seconds. Mixing aPTT study with normal plasma was performed suggesting specific anticoagulation factor. Other tests were performed: Factor IX 0%, factor VIII and 0%. Factor VIII inhibitor: 180 UB, factor IX inhibitor: 130 UB. It was considered acquired hemophilia A and B and was studying with extension studies found a splenic marginal non Hodgkin lymphoma.

Introducción

La hemofilia adquirida es una condición rara que se debe a la producción de autoanticuerpos contra uno o más factores de coagulación, predomina en la vida adulta e inactiva el factor VIII o IX. Se diferencia de la hemofilia clásica que es causada por la deficiencia de factor VIII o de factor IX y se relaciona usualmente con problemas de sangrado, principalmente articular, en cualquier edad(1). La hemartrosis no es frecuente en la forma adquirida. Las manifestaciones típicas de la forma adquirida son el sangrado espontáneo subcutáneo, las hemorragias musculares profundas y los hematomas retroperitoneales, que representan la mayoría de eventos, sin embargo, también han sido reportados el sangrado de mucosas (gastrointestinal, pulmonar y urogenital) y el sangrado intracraneano (1,2).

La hemofilia adquirida está asociada a múltiples patologías como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, otras enfermedades autoinmunes, neoplasias hematológicas (usualmente desórdenes linfoproliferativos), tumores sólidos, embarazo e incluso reacciones medicamentosas (2-5).

Si bien la presentación clínica habitual de esta entidad es un evento hemorrágico, cerca del 10% de los pacientes presenta anomalías incidentales en reportes de laboratorio (habitualmente prolongación del aPTT (*activated Partial Thromboplastin Time*, por sus siglas en inglés)) y un 6% son diagnosticados sin presentar fenómenos de sangrado (2). Las hemorragias severas están asociadas a tasas de mortalidad que varían entre un 7% y un 22% (2, 6-11).

La mortalidad temprana, dentro de la primera semana del diagnóstico se presenta asociada al sangrado gastrointestinal o pulmonar, mientras que la mortalidad tardía está relacionada con la aparición de hematoma retroperitoneal o intracraneano (10).

Presentación del caso

Paciente de 75 años de sexo femenino con antecedente de hipertensión arterial, dislipidemia y anemia ferropénica que venía de manejo ambulatorio con metoprolol, losartatina, sulfato ferroso, ácido acetil salicílico y captopril, e ingresa al servicio de urgencias por cuadro clínico de 5 días de evolución consistente en dolor abdominal generalizado de intensidad moderada, tipo cólico, asociado a múltiples episodios de emesis y deposiciones melénicas abundantes. Al interrogarla, la paciente manifestó pérdida de peso de aproximadamente 10 kg en el último mes y elevación térmica no cuantificada sin referir un patrón específico de esta. Cuando ingresó al servicio de urgencias se encontró hipotensa y con tendencia a taquicardia. En el examen físico se encuentra esplenomegalia y palidez mucocutánea marcada.

Se realizaron paraclínicos (tabla 1) y se ordenó reanimación con cristaloides y transfusión de dos unidades de glóbulos rojos en el servicio de urgencias con lo que presentó una respuesta adecuada.

Fue valorada por Hematología considerando que, por el antecedente de anemia ferropénica poco claro, los síntomas B y las adenopatías abdominales asociadas a

Tabla 1. Paraclínicos de ingreso al servicio de urgencias

Hemograma	
Leucocitos	6.710 cel/uL
Neutrófilos	2.450 cel/uL
Linfocitos	2.910 cel/uL
Monocitos	1.210 cel / uL
Hemoglobina	7,71 g/dL
Hematocrito	24,4%
Volumen corpuscular medio	87 fL
Hemoglobina corpuscular media	27 pg
Plaquetas	118.000 cel/ uL
Bilirrubina total	0,5 mg/dL
Alanino aminotransferasa (ALT)	7 U/L
Aspartato aminotransferasa (AST)	19 ui/l
Nitrógeno ureico	19 mg/dl
Tiempo de protrombina (PT)	19 segundos / Control 11 segundos - INR: 1,8
Tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT)	45 segundos / Control 29 segundos
Ultrasonografía de abdomen	Bazo aumentado de tamaño con longitud cráneo caudal de 123 mm sin lesiones focales. Múltiples adenopatías peripancreáticas en el eje celiaco con diámetro en el eje corto de hasta 16 mm.

esplenomegalia, se debía estudiar un síndrome linfoproliferativo y realizar estudios adicionales (tabla 2).

Al no presentar nuevos episodios de sangrado, tener estabilidad hemodinámica sin anemia se realizaron estudios endoscópicos y de médula ósea bajo sedación sin indicación de terapia hemostática farmacológica. La esofagogastroduodenoscopia no evidenció estigmas de sangrado ni lesiones sugestivas de neoplasia. Se realizó aspirado y biopsia de médula ósea. Estos procedimientos no tuvieron complicaciones.

La biopsia de médula ósea reportó infiltración compatible con neoplasia linfocítica B de célula pequeña sugestiva de linfoma de la zona marginal.

Tabla 2. Paraclínicos solicitados por Hematología

Fibrinógeno	274 mg/dL
Ferritina	13 ng/mL
Porcentaje de saturación de transferrina	18,8%
Transferrina	167 mg/dL
Hierro	44 ug/dL
Captación total de la transferrina (TIBC)	237 ug/dL
Albúmina	2,9 g/dL
Glucosa	97 mg/dL
Hormona estimulante de tiroides (TSH)	33,38 uUI/mL
Anticoagulante lúpico	Positivo (veneno de víbora de Russel)
Anticardiolipinas - IgG e IgM	Negativo
Beta 2 microglobulina	3,9 mg/L
Anticuerpos antinucleares(ANAs)	Positivo 1/80
Prueba de mezclas de aPTT (diluciones)	Compatible con anticoagulante circulante específico
Factor VIII de la coagulación	1,3%
Factor IX de la coagulación	0%
Inhibidores de factor VIII	180 UB
Inhibidores de factor IX	130 UB
Alfa feto proteína	4,23
Ca125	22,8
Ca 19-9	< 2,0 UI/mL
Antígeno carcinoembrionario	3,65 ng/mL
Tomografía de abdomen contrastada	Importante crecimiento del hígado y el bazo, sin lograr identificar claramente la presencia de lesiones focales, engrosamiento difuso de las paredes del colon, especialmente de la región cecoascendente e incluso de la topografía del colon sigmoides y región anorrectal.
Esofagogastroduodenoscopia	Gastritis crónica corporo-atral. Sin estigmas de sangrado. No lesiones sugestivas de neoplasia.
Biopsia y aspirado de médula ósea	Celularidad del 80%. Grandes agregados linfoides de localización intertrabecular, constituidos predominantemente por células pequeñas y ocasionales células de mayor tamaño de localización central compatibles con células centrogerminales residuales.
<i>Inmunohistoquímica</i>	Agregados linfoides constituidos predominantemente por linfocitos B (CD20, PAX5) con coexpresión de Bcl2 e IgD. Se identifican además con CD20 frecuentes linfocitos B intersticiales. Hay escasas células centrogerminales inmunorreactivas para Bcl6 y con CD23 se observa trama dendrítica folicular residual. No hay coexpresión en la población B de CD5, CD10, CD23 ni CICLINA D1 y la población T acompañante es inmunorreactiva para CD3, CD5.

La citometría de flujo de médula ósea reportó 21% de población linfocitoide B madura con expresión de CD19, CD20, Bcl2 cy, CD79b, IgM y CD45. No fue posible interpretar la expresión de cadenas ligeras lambda o kappa. La población T madura es de 15,1%. Se encuentra 49% de población mielocitoide madura y 4,5% de población monocítica.

Posteriormente, dado la persistencia de prolongación del aPTT, se consideró realizar prueba de mezclas de aPTT (diluciones) con plasma normal en el que no se obtuvo corrección del aPTT y se sugirió la presencia de anticoagulante circulante específico (aPTT calculado en prueba de mezclas: 45 segundos, con control de 29 segundos. El valor de las diluciones a 50/50 fue de 38 segundos. Al incubar durante 2 horas, el valor de dilución 50/50 fue esta vez de 42 segundos. El cálculo del índice de Rosner fue del 20%). El PT (*prothrombin time*) también se encontraba prolongado, sin embargo, con el resultado de la prueba de mezclas de aPTT, en la que se sugería fuertemente déficit de factor, no se consideró pertinente realizar más estudios basados en el resultado del PT.

Con estos resultados se decidió realizar medición de niveles de factores plasmáticos. Al evidenciar que estaban por debajo de valor normal se decide repetir nuevamente para su confirmación y se obtiene 0% de factor IX y 0% de factor VIII. Ante la sospecha de presencia de inhibidores, se realizaron pruebas para inhibidor de factor VIII y factor IX, que resultaron positivos y así se confirmó el diagnóstico de hemofilia adquirida A y B.

Teniendo en cuenta el riesgo de sangrado presente en esta paciente, se difirió la realización de colonoscopia bajo sedación solicitada por hallazgos en TAC de abdomen contrastado y se consideró realizarla dependiendo de la respuesta a quimioterapia en la reevaluación intermedia y la evolución de los inhibidores. Se consideró a la paciente como candidata, por edad y carga tumoral, para administración de quimioterapia R-CVP (rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona) y se inició con una prefase RICOVER60 (vincristina + prednisona).

La paciente presentó una adecuada evolución clínica, por lo que se dio egreso hospitalario continuando ciclos de quimioterapia de forma ambulatoria con protocolo R-CVP. Se realizó seguimiento de nivel de factores VIII y IX como de sus inhibidores. Control a los 7 días de iniciada quimioterapia: factor IX 1,4%; factor VIII 2,7% e Inhibidor factor IX 7,0 UB. Control a los 60 días: factor IX 16,7%; factor VIII: 18,8%. Control a los 150 días: inhibidor de factor VIII 3,10 UB y factor IX 1,4 UB (figs. 1 y 2).

Discusión

La hemofilia adquirida es una condición clínica rara que se presenta como consecuencia de la producción de autoanticuerpos en la vida adulta, los cuales inactivan el factor VIII. Las manifestaciones clínicas características en la forma adquirida son la púrpura cutánea extensa y las hemorragias internas, la hemartrosis no es una característica prominente. A diferencia de la hemofilia clásica, la forma adquirida puede afectar tanto a hombres como a mujeres y la explicación para un patrón de sangrado

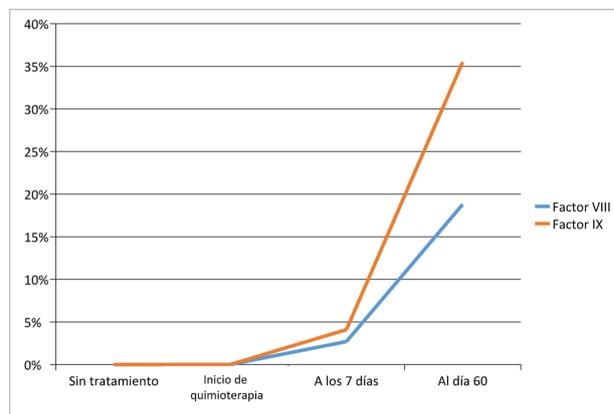


Figura 1. Control de factor VIII y factor IX. Reportado en porcentaje.

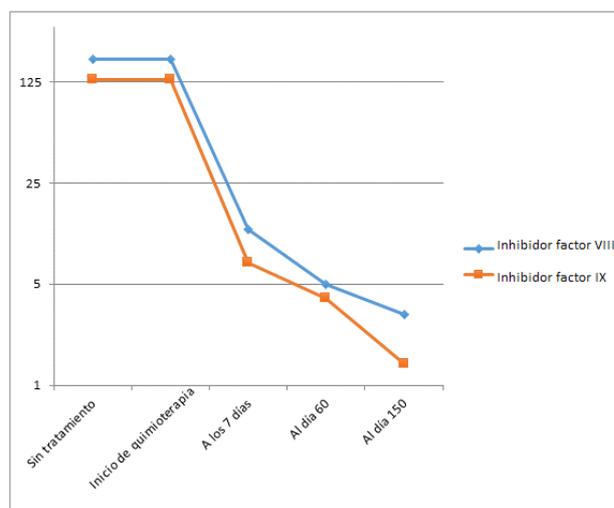


Figura 2. Control de Inhibidores de factor VIII y factor IX. Reportado en unidades Bethesda.

completamente diferente es aún desconocida y no existe deterioro de la función plaquetaria. Hay una asociación con condiciones autoinmunes, enfermedades neoplásicas, algunos medicamentos además de presentarse durante el embarazo y después del parto. En aproximadamente la mitad de los casos no existe una causa subyacente obvia y por lo tanto se denomina idiopática (1).

Es por este motivo que la presentación de casos es importante para el conocimiento de este desorden entre las diferentes disciplinas asociadas al cuidado de la salud, ya que no existen estudios con grandes poblaciones que caractericen este tipo de trastornos en nuestro país.

La presentación clínica de la hemofilia adquirida es diversa y puede variar ampliamente llegando a ser un hallazgo incidental de un aPTT prolongado o presentarse como una hemorragia amenazante para la vida. Es llamativo en este caso clínico la presentación con sangrado gastrointestinal asociado a inestabilidad hemodinámica que se autodelimita sin la aparición de lesiones mucocutáneas, con un aPTT prolongado menos de dos veces el

control, lo que subestimó la posibilidad de considerar inicialmente el sangrado digestivo como consecuencia de un trastorno hemorrágico atípico como la hemofilia adquirida, a tal grado que permitió (dado la evolución clínica favorable), la realización del procedimiento endoscópico y la biopsia de médula ósea sin requerir terapia hemostática y aun así no presentar complicaciones.

Las manifestaciones hemorrágicas típicas de la hemofilia adquirida son el sangrado espontáneo subcutáneo, las hemorragias musculares profundas y los hematomas retroperitoneales que representan la mayoría de eventos, sin embargo, el sangrado de mucosas (gastrointestinal, pulmonar y urogenital) así como el sangrado intracraneano, epistaxis o hemorragia postparto también han sido reportadas (2,3).

La hemofilia adquirida es mucho más rara que la forma hereditaria, afectando cerca de 2 a 4 personas por cada millón de la población general y típicamente se presenta en edades medias de la vida y en pacientes mayores. Tiene una distribución bimodal en cuanto a la edad, con un primer pico en la segunda a tercera década de la vida. Este pico se debe principalmente a la presentación en embarazo, postparto y por enfermedades autoinmunes; el segundo pico se encuentra entre los 65 y 85 años y está más asociada a neoplasias (1,12).

Si bien la paciente mencionada en el caso presentado se encuentra en la edad descrita para el segundo pico de presentación, es llamativo el antecedente mencionado de anemia ferropénica para el que venía en suplencia con sulfato ferroso. Existe una asociación descrita de hemofilia adquirida con la presentación de síndrome anémico crónico en pacientes mayores, siendo la anemia el punto de partida para el estudio de trastorno adquirido, asociado al hallazgo de aPTT prolongado (10).

El hallazgo de laboratorio más frecuente en la hemofilia adquirida es la prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activado (aPTT) y un nivel de factor VIII bajo. El tiempo de trombina y protrombina son normales, así como el recuento y la función plaquetaria. La prueba de mezclas puede ser usada para demostrar la presencia de un inhibidor del factor VIII (1).

La prueba de mezclas de aPTT con plasma normal ayuda a explicar la causa de un aPTT prolongado diferenciándolo entre una deficiencia de un factor de coagulación o la presencia de un inhibidor. En este tipo de estudio, el plasma del paciente es mezclado con un pool de plasma normal en una relación de 1:1 y la prueba de aPTT es repetida. Existen dos resultados posibles: que exista una corrección en el tiempo de coagulación (aPTT se acorta acercándose al rango de referencia o control) el cual sugiere déficit de uno o más factores de coagulación o que exista una inhibición de la coagulación (persiste prolongado o existe un mínimo acortamiento en el tiempo con respecto al control). La inhibición de la coagulación sugiere que uno o más factores están siendo afectados por la presencia de un inhibidor (13).

Los inhibidores pueden clasificarse en las siguientes categorías:

- Medicamentos: heparinas o anticoagulantes.
- Inhibidores específicos: son anticuerpos contra los epítopes funcionales de un factor de la coagulación específico.
- Inhibidores inespecíficos: son inmunoglobulinas que interrumpen el proceso normal de hemostasia *in vitro*, alterando la actividad coagulante de los factores en una o varias vías de la coagulación, por ejemplo, el anticoagulante lúpico, el cual es un anticuerpo dirigido contra los complejos de proteína-fosfolípido (13,14).

El criterio usado para definir si existe corrección o no en una prueba de mezclas de aPTT se puede calcular con el índice de Rosner = $[(aPTT \text{ mezcla } (1:1) - aPTT \text{ control}) / aPTT \text{ paciente}] \times 100$. Se considera que el aPTT se habrá corregido si el valor es inferior al 12%. Por otra parte, no se considera corrección si el valor es superior al 15% sugiriendo la presencia de un inhibidor. Existe también una zona de incertidumbre entre el 12 y el 15% (14,15).

En el caso presentado existe la simultaneidad del anticoagulante lúpico y el diagnóstico de inhibidores específicos adquiridos, lo que torna complicada la interpretación de la prueba de mezclas, ya que los dos son procesos autoinmunes. Sin embargo, varias aproximaciones pueden realizarse para hacer diagnóstico diferencial. Clínicamente evaluar en pacientes asintomáticos para sangrado y que presentan historial de fenómenos tromboembólicos la presencia de anticoagulante lúpico es factible ya que su efecto "anticoagulante" es únicamente visto *in vitro*, produciendo un efecto activador de la coagulación *in vivo* por ser anticuerpos con actividad antifosfolípido, siendo este el mecanismo de inhibición de la coagulación *in vitro*. Sin embargo, esta información clínica no está siempre disponible en los laboratorios de referencia, por lo que el personal de laboratorio podría pensar en la presencia de heparina o inhibidores directos de trombina como causante de aPTT prolongado en pacientes con trombosis. Es por esto que es pertinente asegurar la adecuada comunicación entre el personal de laboratorio y los clínicos, para una óptima correlación (13).

En caso de sospechar la presencia de un inhibidor específico, porque la clínica es de un paciente con fenómenos de sangrado mucocutáneo generalmente y al no existir un acortamiento en el aPTT en la prueba de mezclas, es mandatorio establecer la actividad de los factores de coagulación que intervienen en la vía intrínseca. El efecto de inhibición sobre la actividad del factor de coagulación se evidencia en la prueba de mezclas 1:1 entre el plasma del paciente y el pool de plasma normal, observándose una actividad menor a la esperada. La mejor forma de evaluar el comportamiento de la actividad de los factores es en más de dos diluciones progresivas del plasma problema y el pool de plasma normal, ya que esto permite detectar un comportamiento paralelo o no del plasma problema comparado al pool de plasma normal. Cuando son inhibidores específicos (en nuestro caso, inhibidores contra factor VIII y IX) se consideran inmunoglobulinas de alta afinidad, por lo que los complejos antígeno-anticuerpo no se pueden di-

sociar por dilución. Por lo tanto, las curvas son paralelas a la curva del pool de plasma normal y no existe un aumento aparente de la actividad. Estas inmunoglobulinas inhiben de forma específica a un factor de coagulación, mientras que los inhibidores inespecíficos alteran la actividad coagulante de los factores vía intrínseca. Este efecto puede eliminarse por dilución, ya que no existe un paralelismo respecto a la curva del pool de plasma normal, estableciéndose un aumento aparente en la actividad cuando se diluye, lo cual contrasta con lo que sucede en el caso de inhibidor específico.

Existen inhibidores con un efecto que puede ser dinámico en tiempo y temperatura, mostrando mayor efecto en la interacción del anticuerpo en el plasma problema a 37 °C, siendo mayor el efecto en la inhibición de la actividad. Este efecto es exclusivo en los inhibidores del factor VIII por lo que también es necesario evaluar el aPTT después de la incubación de la mezcla durante al menos una hora a 37 °C, analizando su potenciación de la inhibición después de incubarse. Este efecto puede verse en algunos casos en presencia de anticoagulante lúpico solo en casos de alteración preanalítica como cambios de la acidez de la muestra que puede alterar la actividad específica de los factores de coagulación (14).

Por lo anteriormente expuesto, una prolongación del aPTT puede atribuirse a múltiples causas, existen varias que comprenden el proceso preanalítico, analítico y postanalítico. Entre las causas que comprenden el proceso preanalítico cabe mencionarse la contaminación con heparina en la muestra sanguínea (una situación que se presenta regularmente) o la degradación del factor VIII en la muestra recogida, como consecuencia de un inadecuado manejo de la muestra y retrasos en el procesamiento de la misma (muy común en las muestras de pacientes ambulatorios). Otra causa puede ser la alteración de la relación anticoagulante-sangre dentro del tubo de recolección de la muestra la cual debe ser de al menos 1:9. Es por esto que el primer paso ante un aPTT prolongado debe ser repetir la prueba para asegurar que los factores preanalíticos no han alterado los resultados. Entre las causas de alteración de las pruebas analíticas está la falta de conservación, la estandarización o la alteración de la acidez de la muestra e interferencia con anticoagulantes. Dentro de los postanalíticos, una interpretación errónea del índice de Roser sobre todo cuando se encuentran en el área gris entre 12% y 15%, o los casos superposición de anticoagulante lúpico (inespecíficos) e inhibidores específicos (13-16).

Bajo este contexto, se propone un algoritmo de aproximación al aPTT prolongado, basado en causas, alteraciones preanalíticas, analíticas, postanalíticas y presencia de inhibidores (o sin estos), ya sean específicos o inespecíficos (fig. 3).

El factor VIII tiene un dominio estructural de A1-a1-A2-B-a3-A3-C1-C2. En la hemofilia adquirida se desarrollan anticuerpos IgG1 e IgG4 contra epítopes del dominio A2, A3 y C2 llamados inhibidores de factor VIII. El mecanismo de acción del anticuerpo anti-factor VIII depende de la localización del epítipo blanco. Los anticuerpos anti A3 evitan la interacción del factor VIII con el factor IX. Los

anticuerpos anti C2 inhiben la unión del factor VIII a los fosfolípidos de membrana y al factor de Von Willebrand. Finalmente, los anticuerpos anti A2 y A3 interfieren con la interacción entre el factor VIII, el factor X y el factor IXa. Los anticuerpos son usualmente policlonales IgG4 (raramente IgM o IgA). La mayoría se fijan al dominio A2 (44-kD) y/o al dominio C2 (72-kD) del factor VIII, y no fijan el complemento (1, 17).

La reducción marcada en el factor VIII esta comúnmente acompañada por una reducción modesta de actividad de los factores IX, XI y XII, lo que puede generar la impresión que existe un inhibidor no específico. Este artefacto en el laboratorio es causado por la depleción del factor VIII relacionada con el inhibidor (4).

La presentación en nuestro caso evidencia depleción de niveles de factor VIII y IX. Se podría considerar inicialmente un probable artefacto o interferencia en el resultado de los niveles de factor IX, sin embargo, el reporte de títulos altos de inhibidor dirigido contra factor IX es atípico y confirmaría la presencia de anticuerpos contra este factor. Los inhibidores de factor IX, sin antecedente de hemofilia B es una entidad nosológica mucho más rara que aquella que afecta directamente el factor VIII. La mayoría de casos de hemofilia adquirida se debe a anticuerpos contra el factor VIII (hemofilia adquirida A). Existen pocos casos reportados hasta hoy de inhibidores de factor IX (hemofilia adquirida B). Los existentes son principalmente en niños, con cuadros de hematomas musculares. No obstante, la severidad de las manifestaciones hemorrágicas requiere de identificación rápida para administrar el tratamiento adecuado (18).

La historia natural de los inhibidores de factor IX es similar a los inhibidores de factor V. El rol de la terapia inmunosupresora en este contexto es incierto, pero un caso en pediatría demostró adecuada respuesta a la administración de IG endovenosa y dexametasona (19-22).

El tratamiento hemostático de primera línea es un agente *bypassing*: el factor VII (*Factor VIIaR*) recombinante activado y el complejo protrombínico activado o el complejo coagulante anti-inhibidor (FEIBA - *Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity*), a pesar de ser igual de eficaces están asociados ambos a eventos trombóticos cuando son usados en hemofilia adquirida. La terapia inmunosupresora es utilizada de forma rutinaria y debe iniciarse de forma temprana cuando el diagnóstico de hemofilia adquirida se confirma. La combinación de esteroides y ciclofosfamida como terapia inmunosupresora puede inducir remisión en mayor proporción que los esteroides solos. Los datos actuales no sugieren que los resultados con rituximab sean mejores cuando se utiliza como agente único. La recaída es común (10-20%) en los primeros 6 meses después de suspendida la terapia inmunosupresora y los pacientes deben continuar regularmente un seguimiento (23).

El manejo específico de la hemofilia adquirida en este caso fue con inmunosupresión secundaria a la quimioterapia utilizada para el linfoma no Hodgkin de la zona marginal, la cual se consideró como causante del trastorno de la coagulación. Se dio un manejo inicial con prefase RICOVER60, que incluyó una dosis de vincristina de 1 mg

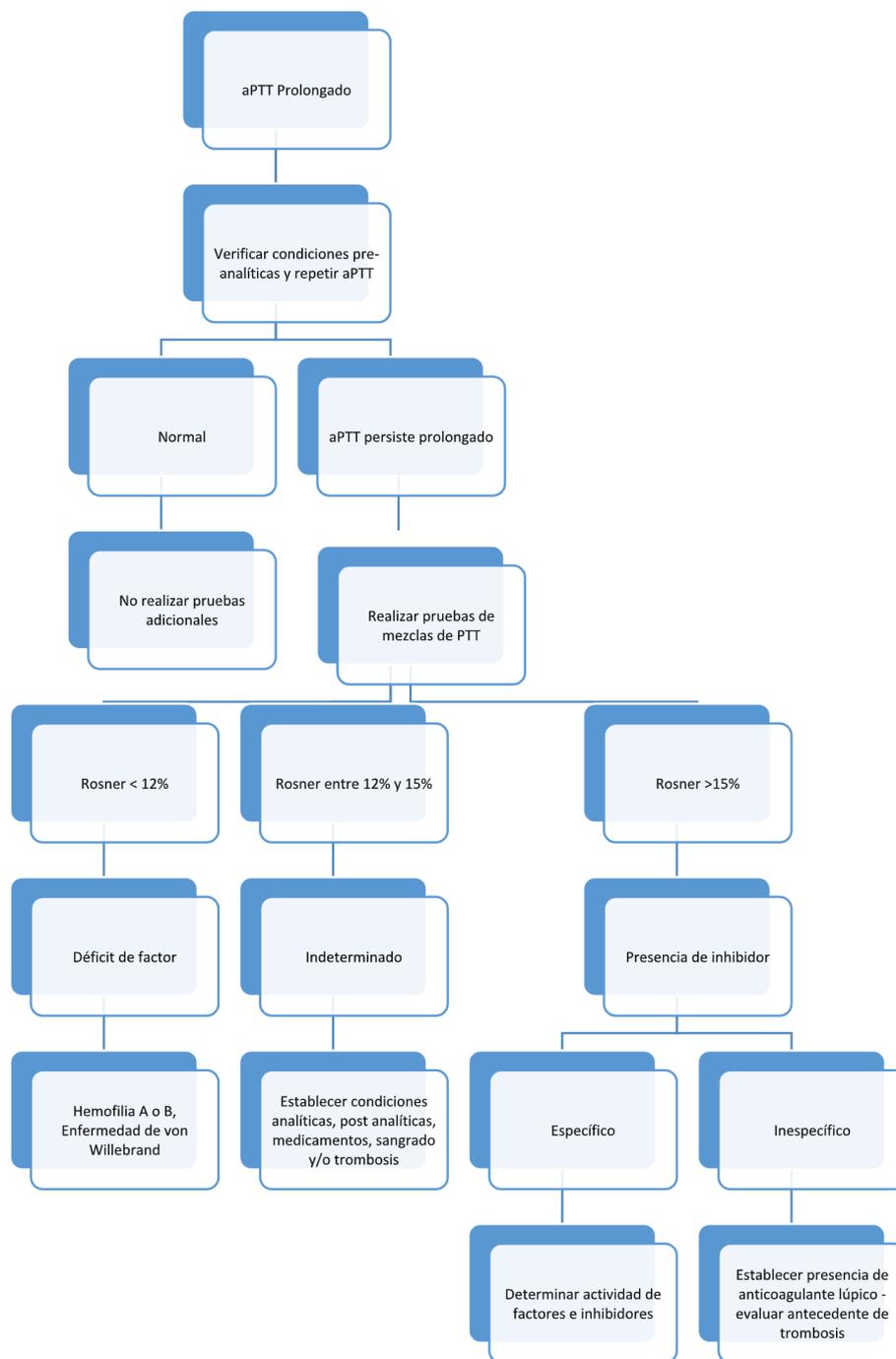


Figura 3. Algoritmo de aproximación a aPTT prolongado.

+ prednisona 100 mg día por 7 días. Posteriormente el protocolo R-CVP incluyó rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona por cinco días más. Se escogió este régimen ya que el esquema de quimioterapia contiene tres fármacos (rituximab, ciclofosfamida y prednisona) que han demostrado actividad inmunosupresora en la hemofilia adquirida, además de ser una terapia con buena actividad contra el linfoma no Hodgkin diagnosticado en esta paciente, ajustándose a la edad, las comorbilidades y la

funcionalidad para evitar eventos adversos sobre todo la cardiotoxicidad asociada a antraciclinas, como se puede presentar en otros protocolos como el R-CHOP.

Después de iniciada la terapia se evidenció una mejoría franca tanto del factor VIII como del factor IX, además de un descenso dramático del nivel de los inhibidores. La respuesta es muy difícil de establecer en esta paciente, ya que no cumple criterios de respuesta completa, definida como normalización de la actividad del factor VIII

(o en este caso también IX), con inhibidor indetectable, ni cumple por completo los criterios de respuesta parcial dado por el incremento del factor VIII > 30% y títulos de inhibidores < 5 UB, la tendencia tanto en la recuperación de los niveles de factor VIII y IX, como la disminución rápida de los títulos de inhibidores sugiere una muy buena respuesta a la terapia instaurada con el R-CVP, como algunas series lo reportan con tasas de respuesta completa de hasta un 94% (11,25,26).

Es importante anotar que existen dos tipos de reacción cinética en los inhibidores contra factores. Los tipo 1 o de cinética sencilla son inhibidores que neutralizan totalmente al factor y también a sí mismos. Este tipo de cinética es vista en los inhibidores de pacientes con hemofilia congénita bajo el contexto de producción de aloanticuerpos. Los inhibidores tipo 2 o de cinética compleja son vistos en casos de enfermedades autoinmunes (autoanticuerpos), como en el caso de la hemofilia adquirida. En este tipo de inhibidores, no existe una neutralización completa contra el factor y aún después de la reacción pueden conservar capacidad para inhibir más factor. Si bien, se podría detectar algún porcentaje de factor medible, aún en presencia de inhibidores, el paciente puede presentar sangrado profuso y masivo como si su nivel de factor fuera indetectable. La causa de esta presentación es desconocida aún (27).

Desafortunadamente, hubo pérdida del seguimiento de la paciente y fue imposible establecer la respuesta más allá del día 150. Hasta el momento del último contacto la paciente no había presentado nuevos episodios de sangrado y tenía muy buena tolerancia al protocolo y como única complicación presentó un episodio de infección de vías urinarias tratada ambulatoriamente.

En conclusión, la hemofilia adquirida es un trastorno raro secundario. La hemofilia adquirida A es más común que la B. Existen pocos reportes en la literatura que permitan caracterizar la población que padece de este trastorno, por lo que la publicación de casos permite la sensibilización al personal de salud para sospecharla, diagnosticarla y tratarla de forma temprana evitando complicaciones mayores al momento de la presentación.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiación

La financiación de este reporte de caso corrió por cuenta propia de los autores.

Agradecimientos

Al equipo multidisciplinario que participó en la atención del paciente: Servicio de Urgencias, Gastroenterología, Cirugía general, Anestesiología, Patología. Al grupo de enfermería del Servicio de Hematología y a los pacientes que nos enseñan todos los días.

Bibliografía

- Giangrande P. Acquired Hemophilia. Revised edition. World Federation of Hemophilia. 2012;(38) [internet]. Available in: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1186.pdf>
- Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Hüth-Kuhne A, Nemes L, et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost.* 2012;10(4):622-31.
- Seethala S, Collins NP Jr, Comerchi G Jr. An Unusual Etiology for Elevation of Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) in SLE: Acquired Hemophilia and Lupus Anticoagulant. *Case Rep Hematol.* 2013;2013:521785.
- Hay CR. Acquired haemophilia. *Baillière's Clin Haematol.* 1998;11(2):287-303.
- Reeves BN, Key NS. Acquired hemophilia in malignancy. *Thromb Res.* 2012;129 Suppl 1:S66-8.
- Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. *Thromb Haemos.* 1981;45(3):200-3.
- Hay CR, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thromb Haemos.* 1997;78(6):1463-7.
- Yee TT, Taher A, Pasi KJ, Lee CA. A survey of patients with acquired haemophilia in a haemophilia centre over a 28-year period. *Clin Lab Haematol.* 2000;22(5):275-8.
- Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, Villar A. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Bri J Haematol.* 2003;121(1):21-35.
- Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood.* 2007; 109(5):1870-7.
- Bitting RL, Bent S, Li Y, Kohlwes J. The prognosis and treatment of acquired hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2009;20(7):517-23.
- Seethala S, Barnes K, Corral J. Acquired factor VIII inhibitor: a rare etiology for bruisability and anemia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2013;29(3):178-80.
- Kamal A, Tefleri A, Pruthi, R. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and bleeding time in adults. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(7):864-73.
- Remotti L, Grosso SH, Ingrassia MF, Vera MP, Woods A, Sánchez-Luceros A, et al. Inhibidores adquiridos de la coagulación: enfoque diagnóstico y casos especiales. *Acta Bioquím Clin Latinoam.* 2016;50(2):291-301.
- Rosner E, Pazner R, Lusky A, Modan M, Many A. Detection and quantitative evaluation of lupus circulating anticoagulant activity. *Thromb Haemost.* 1987; 57(2):144-7.

16. Tcherniantchouk O, Laposata M, Marques MB. The isolated prolonged PTT. *Am J Hematol.* 2013;88(1):82-5.
17. Oh J, Lim Y, Jang MJ, Huh JY, Shima M, Oh D. Characterization of anti-factor VIII antibody in a patient with acquired hemophilia A. *Blood Res.* 2013;48(1):58-62.
18. Jedidi I, Hdiji S, Ajmi N, Makni F, Masmoudi S, Elloumi M, et al. Acquired haemophilia B: a case report and literature review. *Ann Biol Clin (Paris).* 2011;69(6):685-8.
19. Miller K, Neely JE, Krivit W, Edson JR. Spontaneously acquired factor IX inhibitor in a nonhemophiliac child. *J Pediatr.* 1978;93(2):232-4.
20. Mazzucconi MG, Peraino M, Bizzoni L, Bernasconi S, Luciani M, Rossi GD. Acquired inhibitor against factor IX in a child: successful treatment with high-dose immunoglobulin and dexamethasone. *Haemophilia.* 1999;5(2):132-4.
21. Largo R, Sigg P, von Felten A, Straub PW. Acquired factor-IX inhibitor in a nonhaemophilic patient with autoimmune disease. *Br J Haematol.* 1974;26(1):129-40.
22. Berman BW, McIntosh S, Clyne LP, Goldberg B, Lobel J, Komp DM. Spontaneously acquired Factor IX inhibitors in childhood. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1981;3(1):77-81.
23. Collins PW. Therapeutic challenges in acquired factor VIII deficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:369-74.
24. Lian EC, Villar MJ, Noy LI, Ruiz-Dayao Z. Acquired factor VIII inhibitor treated with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone. *Am J Hematol.* 2002;69(4):294-5.
25. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Panek D, Goldmann G, Vidovic N, Brackmann HH, et al. Extracorporeal treatment for the acute and long-term outcome of patients with life-threatening acquired hemophilia. *Transfus Med Hemother.* 2012;39(4):264-70.
26. Kasper C. Diagnosis and Management of Inhibitors to Factors VIII and IX. An Introductory Discussion for Physicians. *Treatment of Hemophilia: World Federation of Hemophilia, 2004.*