

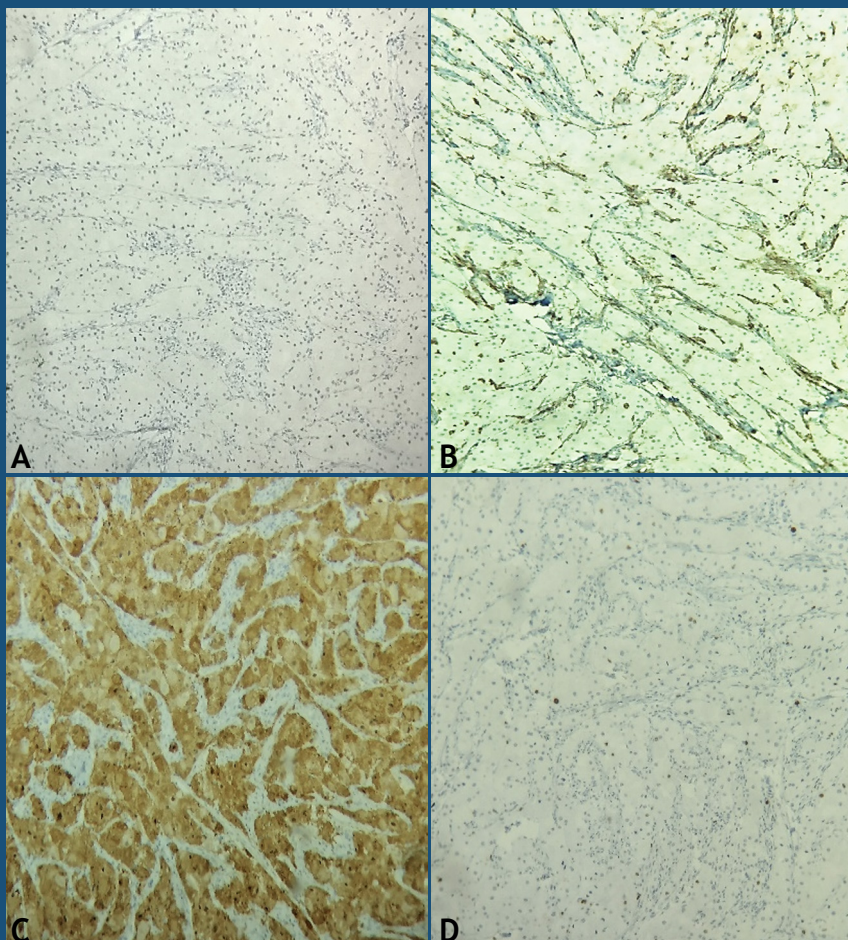
Revista Colombiana de Cancerología

ISSN 0123-9015
e-ISSN 2346-0199

Abril - Junio / 2021

Núm. 2

Volumen 25



Editorial

Situación actual de la pandemia y el paciente con cáncer

Julio César Gómez Rincón

Artículo de revisión

Epistemología del cáncer de mama: Comprendiendo su origen para anticipar su desenlace

*Rusvelt Vargas-Moranth, Haroldo Estrada-López,
Josefina Zakzuk-Sierra, Nelson Alvis-Guzmán*

Artículos originales

Manejo de pacientes con tumores de células germinales en primera recaída

*Raúl Vera-Gimón, Carlos Sucre, Héctor Salazar, Bárbara Martínez,
Lillian Vivas*

Mieloma múltiple: consideraciones especiales al diagnóstico

*Christian Ramos-Peñañel, Cristina Madera-Maldonado,
Adrián Santoyo-Sánchez, Erika Rojas-González, Irma Olarte-Carrillo,
Adolfo Martínez-Tovar, Juan Collazo-Jaloma*

Características de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

*Martha Liliana Alarcón Tarazona, Ricardo Elias Bruges Maya,
Carlos Andrés Carvajal Fierro, Camilo Vallejo Yepes,
Rafael Jose Beltrán Jimenez*

Nota técnica

Evaluación de la metilación del DNA en tejidos de cáncer colorrectal fijados en formalina y embebidos en parafina (FFPE)

*Jehison A. Herrera, Yenifer Y. Segura, Wendy J. Montero,
Vilma Medina, Pablo Moreno-Acosta, Alfredo E. Romero,
Martha L. Serrano*

Reportes de casos

Tumor de células granulares en región axilar: a propósito de un caso y revisión de la literatura

*José D. Portillo-Miño, Jorge M. Melo-Yepes, Valeria Vela-López,
Yeison H. Carlosama-Rosero*

Página Exalumnos

In memoriam Dra. Gloria Garavito González

Luis Felipe Fierro Maya



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

CONTENIDO

Editorial

- Situación actual de la pandemia y el paciente con cáncer
Julio César Gómez Rincón 61

Artículo de revisión

- Epistemología del cáncer de mama: Comprendiendo su origen para anticipar su desenlace
Rusvelt Vargas-Moranth, Haroldo Estrada-López, Josefina Zakzuk-Sierra, Nelson Alvis-Guzmán 65

Artículos originales

- Manejo de pacientes con tumores de células germinales en primera recaída
Raúl Vera-Gimón, Carlos Sucre, Héctor Salazar, Bárbara Martínez Lillian Vivas 79

- Mieloma múltiple: consideraciones especiales al diagnóstico
Christian Ramos-Peñaflor, Cristina Madera-Maldonado, Adrián Santoyo-Sánchez, Erika Rojas-González, Irma Olarte-Carrillo, Adolfo Martínez-Tovar, Juan Collazo-Jaloma 93

- Características de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia
Martha Liliana Alarcón Tarazona, Ricardo Elías Bruges Maya, Carlos Andrés Carvajal Fierro, Camilo Vallejo Yepes, Rafael José Beltrán Jiménez 103

Nota técnica

- Evaluación de la metilación del DNA en tejidos de cáncer colorrectal fijados en formalina y embebidos en parafina (FFPE)
Jehison A. Herrera, Yenifer Y. Segura, Wendy J. Montero, Vilma Medina, Pablo Moreno-Acosta, Alfredo E. Romero, Martha L. Serrano 110

Reporte de caso

- Tumor de células granulares en región axilar: a propósito de un caso y revisión de la literatura
José D. Portillo-Miño, Jorge M. Melo-Yepes, Valeria Vela-López, Yeison H. Carlosama-Rosero 115

Página Exalumnos

- In memoriam Dra. Gloria Garavito González
Luis Felipe Fierro Maya 120

Imagen de portada

Tumor de células granulares en región axilar. Las imágenes muestran los patrones de tinción: (A) negativo para CKAE1/AE, (B) tinción focal para CD-163, (C) tinción citoplasmática intensa para S-100. (D) el índice de proliferación celular medido por el Ki-67 fue inferior al 1%.
En este número: Portillo Niño, J.D., Carlosama-Rosero, Y.H., Melo-Yepes, J.M. y Vela-Lopez, V. 2021. Tumor de células granulares en región axilar: A propósito de un caso y revisión de la literatura. Revista Colombiana de Cancerología. 25, 2 (mar. 2021). DOI: <https://doi.org/10.35509/01239015.477>.

CONTENTS

Editorial

Current situation of the pandemic and the patient with cancer
Julio César Gómez Rincón

61

Special article

Epistemology of breast cancer: understanding its origin to anticipate its outcome
Rusvelt Vargas-Moranth, Haroldo Estrada-López, Josefina Zakzuk-Sierra, Nelson Alvis-Guzmán

65

Original

Management of patients with germinal cell tumors in first relapse
Raúl Vera-Gimón, Carlos Sucre, Héctor Salazar, Bárbara Martínez Lillian Vivas

79

Multiple Myeloma: Special Diagnostic Considerations
Christian Ramos-Peñafiel, Cristina Madera-Maldonado, Adrián Santoyo-Sánchez, Erika Rojas-González, Irma Olarte-Carrillo, Adolfo Martínez-Tovar, Juan Collazo-Jaloma

93

Characteristics of patients with non-small cell lung cancer at the National Cancer Institute of Colombia
Martha Liliana Alarcón Tarazona, Ricardo Elías Bruges Maya, Carlos Andrés Carvajal Fierro, Camilo Vallejo Yepes, Rafael José Beltrán Jimenez

103

Technical note

Evaluation of DNA methylation in formalin-fixed, paraffin embedded colorectal cancer tissues (FFPE)
Jehison A. Herrera, Yenifer Y. Segura, Wendy J. Montero, Vilma Medina, Pablo Moreno-Acosta, Alfredo E. Romero, Martha L. Serrano

110

Case report

Tumor of granular cells in the axillary region: purpose of a case and literature review
José D. Portillo-Miño, Jorge M. Melo-Yepes, Valeria Vela-López, Yeison H. Carlosama-Rosero

115

Alumni page

In memoriam Dra. Gloria Garavito González
Luis Felipe Fierro Maya

120

Cover image

Granular cell tumor in the axillary region. The images show the staining patterns: (A) negative for CKAE1 / AE, (B) focal staining for CD-163, (C) intense cytoplasmic staining for S-100. (D) the cell proliferation index measured by Ki-67 was less than 1%. In this issue: Portillo Niño, J.D., Carlosama-Rosero, Y.H., Melo-Yepes, J.M. y Vela-Lopez, V. 2021. Tumor de células granulares en región axilar: A propósito de un caso y revisión de la literatura. Revista Colombiana de Cancerología. 25, 2 (mar. 2021). DOI: <https://doi.org/10.35509/01239015.477>.

COMITE EDITORIAL

Editores asociados

Maria Mercedes Bravo
*Grupo Biología del Cáncer
Instituto Nacional de Cancerología.
Colombia*

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

Enrique Cadena-Piñeres
*Dpto Cirugía, Unidad de
Otorrinolaringología, Facultad de
Medicina, Universidad Nacional de
Colombia. Colombia*

M. Constanza Camargo
*Earl Stadtman Investigator
Division of Cancer Epidemiology and Genetics
National Cancer Institute
Rockville, USA*

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

Carlos Alfonso Duarte
*Facultad de Medicina, Posgrado Cirugía
Oncológica, Universidad Militar Nueva
Granada. Colombia*

Carmen García-Macías
*Servicio de Patología Molecular
Comparada, Centro de Investigación del
Cáncer- IBMCC. Universidad de
Salamanca-CSIC. España*

Carlos Arturo Hernández
*Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C.
Colombia*

Mónica Molano
*Medical Scientist. The Royal Women's
Hospital. Australia*

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

Jesús Pérez-Losada
*Instituto de Biología Molecular y Celular
del Cáncer (IBMCC) CSIC-Universidad de
Salamanca.
España*

Marion Piñeros
*Cancer Surveillance Section,
International Agency for Research on
Cancer. France*

Sandra Milena Quijano
*Grupo de Inmunobiología y Biología
Celular. Departamento de Microbiología,
Pontificia Universidad Javeriana.
Colombia*

Ricardo Sánchez
*Instituto de Investigaciones Clínicas.
Facultad de Medicina, Universidad
Nacional de Colombia. Colombia.*

Luis Felipe Torres
*Grupo Radioterapia Oncológica, Instituto
Nacional de Cancerología. Colombia*

Jean Paul Vernot
*Instituto de Investigaciones Biomédicas,
Facultad de Medicina, Universidad
Nacional de Colombia. Colombia*

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*

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

Editora en jefe

Carolina Wiesner Ceballos
*Directora General
Instituto Nacional de Cancerología
Colombia*

Editora asistente

Julie Milena Galvis Jiménez
*Instituto de Biología Molecular y
Celular del Cáncer
Universidad de Salamanca/CSIC
España*

Secretaria

María Esperanza Garzón Rodríguez
*Instituto Nacional de Cancerología
Colombia*

Corrección de estilo

Bernardo Rengifo
Colombia

Revista Colombiana de Cancerología



Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología
Abril - Junio / 2021

Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología

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) 4320160 Ext. 4905 - Home page: 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 acciones 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.

Edición y administración

Instituto Nacional de Cancerología
Avenida 1ra No. 9-85
Apartado aéreo 17158
Bogotá, D.C., Colombia

Teléfono: (571)(571) 4320160 Ext. 4905

La Revista Colombiana de Cancerología se encuentra indexada en:



EDITORIAL

Situación actual de la pandemia y el paciente con cáncer

<https://doi.org/10.35509/01239015.810>

El 17 de noviembre de 2019, en Wuhan, ciudad capital de la provincia de Hubei en China, se presenta un hombre de 55 años con una infección respiratoria. Él se convertiría en el primer paciente conocido de la enfermedad por coronavirus (covid-19) (1). Desde que China informara de este problema a la comunidad internacional, el 31 de diciembre, y con la posterior declaración de pandemia el 11 de marzo, han pasado varios meses y varios eventos relevantes, contando con el aislamiento del virus, su bautizo como Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y la descripción de que, si bien se trata de un virus de ingreso por vía respiratoria con un impacto muy importante a nivel pulmonar, se trata del agente causal de una enfermedad sistémica (2). Previamente, habíamos presentado un recuento de los sucesos más importantes de las pandemias anteriores al siglo XXI y como afectaron en ese momento a los pacientes con cáncer (3); al respecto, se publicaron una serie de recomendaciones sobre cómo abordar la atención de esta población especial (4-7). En este breve escrito, nuestra intención es esbozar la situación actual de la atención de los pacientes con cáncer, el impacto directo e indirecto que tiene la covid-19 sobre los pacientes y algunas consideraciones de acuerdo con la evolución de la pandemia.

En relación con la afectación directa por covid-19, se encuentra que los pacientes con cáncer presentan una mayor frecuencia de covid-19 que la población general, con una prevalencia que puede ser entre una y dos veces más alta (8, 9). La presentación fue más grave en términos de requerimiento de UCI y adicionalmente, la mortalidad fue mayor. En Madrid (España), se reportó en mayo de 2020 que en tres meses habían tenido 1.069 casos con 132 muertes, de los cuales 36 casos fueron en pacientes con cáncer con 15 fallecimientos, de los cuales solo 6 estaban en tratamiento activo (10). En un estudio basado en un registro poblacional de la misma región se incluyeron 697 pacientes con neoplasias hematológicas (11). 139 personas (20%) presentaron covid-19 crítica, 290 (42%) covid-19 grave, 159 (23%) fueron moderados y 104 (15%) tuvieron covid-19 leve. 230 pacientes fallecieron (33%) y se consideró, en el 88% de los casos, que esta era la causa de muerte, que ocurrió alrededor de 9 días después de la confirmación del diagnóstico. En los pacientes con trasplante de células hematopoyéticas, el 46% tuvieron covid-19 grave o crítico. La mortalidad a su vez fue mayor en los pacientes que recibían quimioterapia convencional con respecto a los pacientes sin tratamiento. Pero incluso en pacientes en quienes no se logró confirmar el diagnóstico de covid-19 durante los primeros meses de la pandemia, se vio un mayor impacto en mortalidad. En un centro en la ciudad de Lyon, en el periodo entre el 1 de marzo y el 15 de abril de 2020, ocurrió que —en 302 pacientes con cáncer con sospecha de covid-19— se confirmó el diagnóstico en 55 pacientes (18,2%), murieron 30 pacientes (9,9%), 8 con PCR positiva (14,5%) y los restantes 22 con PCR negativa (8,9%) (12). En este estudio no se encontraron diferencias clínicas o radiológicas entre los dos grupos. Estos hallazgos se han reportado en otras revisiones y llaman la atención sobre el alto riesgo de esta población (13). En Colombia, en el estudio ACHOCC-19 (14), realizado en 22 instituciones en varias ciudades se presenta una cohorte de 742 pacientes con neoplasias no hematológicas, encontrando que el 20,2% requirieron ventilación mecánica y 38,7% requirieron hospitalización; resulta llamativo que se identificara que el 29,6% de los pacientes fueron completamente asintomáticos. 196

(26,3%) pacientes fallecieron, 106 (14,27%) de los cuales fueron soportados con ventilación mecánica. En ese estudio se encontró que a mayor edad mayor mortalidad, como en las cohortes de pacientes sin cáncer, y que la mortalidad fue mayor en aquellos que recibieron esteroides y antibióticos, aunque este hallazgo está relacionado con la gravedad de la covid-19.

Pero el impacto indirecto de covid-19 es igualmente preocupante. La imposición de confinamientos y cuarentenas, así como la adaptación de las áreas hospitalarias para el tratamiento de los pacientes con covid-19, afectó la disponibilidad y la oportunidad del cuidado sanitario del paciente con cáncer. Una revisión sistemática rápida (15) incluyó 19 artículos que tratan sobre el impacto de la pandemia en los pacientes con cáncer. El impacto en el bienestar físico y psicosocial es notable, con la presencia de ansiedad, pensamiento catastrófico, trastornos del sueño, no solo en pacientes con cáncer activo sino también en pacientes sobrevivientes al cáncer. Estos cambios se han documentado incluso a través de redes sociales como Twitter, con análisis que muestran temor ante actividades de diagnóstico y tratamiento por retrasos en tamizaje, diagnóstico y tratamiento, o interrupciones de estos procesos, así como problemas en salud mental ya mencionados (16). Además, debido a las restricciones en la movilidad, hubo demora en el diagnóstico de recurrencia y pérdida en la calidad de vida percibida. Patt et. al. encontraron que en Estados Unidos, en el periodo de marzo a julio de 2020 —etapa que contiene el primer pico, que fue a mediados de abril—, comparado con el periodo de marzo a julio de 2019, hubo una disminución en tamizajes de cáncer de seno de un 85%, de colon en un 75%, próstata en un 74% y pulmón en un 56% (17). Las citas de control y seguimiento ambulatorio cayeron en un 74%, citas de primera vez en un 70%; la aplicación de quimioterapia cayó hasta en un 30%, y procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de estas neoplasias cayeron entre un 20 y un 60%.

En Latinoamérica, la experiencia publicada por el grupo del Hospital Israelita Albert Einstein también muestra un panorama preocupante: al comparar los periodos de marzo a mayo de 2019, con los de 2020, se muestra una caída del 45% en citas ambulatorias, incluyendo una caída del 56,2% para citas de primera vez (18). En el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia, al comparar el periodo comprendido

entre marzo de 2019 a febrero del 2020, con el periodo de marzo de 2020 a febrero del 2021, se aprecia una caída de casi un 15% en los egresos hospitalarios y en los días de estancia hospitalaria. Esto afectó la oportunidad del tratamiento, la capacidad de programar cirugías de alta complejidad y la disponibilidad de tratamiento quimioterapéutico ambulatorio y hospitalario.

Las instituciones han buscado la manera de adaptarse a esta situación (19). Teniendo en cuenta el riesgo de morbilidad y mortalidad en los pacientes con cáncer, se han planteado estrategias de tamizaje antes de realizar procedimientos quirúrgicos y quimioterapia, dado el riesgo de realizarlos en pacientes asintomáticos con un riesgo incrementado de mortalidad (20). Adicionalmente, se ha buscado disminuir los desplazamientos de los pacientes, tanto por las estrategias de confinamiento como para disminuir la exposición de los pacientes a posibles pacientes infectados, recurriendo a estrategias basadas en el uso de tecnología. Si bien el uso de telemedicina, tanto para consulta externa como para apoyo administrativo es la punta de lanza más visible, el uso de herramientas de aprendizaje automático (*Deep learning, Machine learning*) para la búsqueda de opciones terapéuticas y facilitar abordajes diagnósticos es uno de los aprendizajes que quedarán de esta pandemia para el enfoque cotidiano de los pacientes (21). La vacunación será uno de los elementos que más impacte en la atención de los pacientes. La disminución de infecciones en trabajadores de la salud disminuye el riesgo de infección en los pacientes con cáncer (22). Así mismo, la vacunación de los pacientes es un paso clave en el regreso a la normalización de las actividades de tamizaje, diagnósticas y terapéuticas en esta población, pero tal y como se esperaba, se ha documentado una respuesta inmunológica menos robusta que la que se encuentra en pacientes sin cáncer (23) pero con una protección clínica aún no determinada.

La pandemia de covid-19 aún continúa y no sabemos cuánto durará. Las medidas tomadas por los diversos actores, la educación de los pacientes en medidas de autocuidado, el apoyo psicológico y emocional, las actividades de tamizaje en pacientes y la vacunación de trabajadores de la salud y personas con cáncer hacen que las perspectivas a mediano plazo sean menos inciertas que lo que planteábamos hace un año. Hacer uso de la informática biomédica para

investigación, diagnóstico y búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas que sean efectivas es una oportunidad en el mediano plazo. Por ahora, nuestra actitud sigue siendo la misma: cuidarte es cuidarme, cuidarme es cuidarte.

Julio César Gómez Rincóna

Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.
GREICAH, Grupo de investigación en Enfermedades Infecciosas, Bogotá, Colombia.
Universidad El Bosque, Facultad de Medicina, Bogotá, Colombia.

Bibliografía

1. Primer contagio de covid-19 en China fue en noviembre, según prensa - Asia - Internacional - ELTIEMPO.COM. 2020 Mar 13 [cited 2021 May 19]; Available from: <https://www.eltiempo.com/mundo/asia/primer-contagio-de-covid-19-en-china-fue-en-noviembre-segun-prensa-472466>
2. Synowiec A, Szczepański A, Barreto-Duran E, Lie LK, Pyrc K. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a Systemic Infection. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2021 Mar 17;34(2). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/CMR.00133-20>
3. Cuervo Maldonado SI. Pandemia de la covid19 y cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología -ESE: Cómo actuar pronto y seguro. Rev Colomb Cancerol [Internet]. 2020 Nov 30;24. Available from: <https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/698>
4. Ospina Idárraga JA, Martínez-Cordero H, Idrobo Quintero H, Ortiz Alfaro C, Martínez Correa LM, García JE, et al. Consenso del Grupo de Estudio Latinoamericano de Linfoproliferativos (GELL) para el manejo del Linfoma en estado de Pandemia SARS CoV-2 / COVID 19. Rev Colomb Cancerol [Internet]. 2020 Nov 30;24. Available from: <https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/690>
5. Martínez-Codero H, Martínez LM, Ospina Idárraga JA, Ruiz Argüelles G, Abello Polo V, Peña Ojeda C, et al. Consenso del Grupo Latinoamericano de estudio de Mieloma Múltiple (MM) GELAMM para el manejo del MM en estado de Pandemia SARS CoV-2 / COVID 19. Rev Colomb Cancerol [Internet]. 2020 Nov 30;24. Available from: <https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/656>
6. Ospina-Serrano AV, Abello-Polo V, Patino-Escobar OB, Godoy-Barbosa JI, Gonzalez J, Idrobo H, et al. Recomendaciones para el cuidado de pacientes con cáncer y neoplasias hematológicas en el estado de pandemia COVID-19 en Colombia. Rev Colomb Cancerol [Internet]. 2020 Nov 30;24. Available from: <https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/701>
7. Herazo Maya F, Bruges Maya R, Hincapie Uribe AL, Carvajal Barrera AM, Ospina Serrano AV, Restrepo Ramirez CA, et al. Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de mama durante la pandemia de SARS-CoV-2/COVID-19 en Colombia. Rev Colomb Cancerol [Internet]. 2020 Nov 30;24. Available from: <https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/687>
8. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol [Internet]. 2020 Mar;21(3):335-7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204520300966>
9. Desai A, Sachdeva S, Parekh T, Desai R. COVID-19 and Cancer: Lessons From a Pooled Meta-Analysis. JCO Glob Oncol [Internet]. 2020 Nov;(6):557-9. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/GO.20.00097>
10. Lara Álvarez MÁ, Rogado Revuelta J, Obispo Portero B, Pangua Méndez C, Serrano Montero G, López Alfonso A. Mortalidad por COVID-19 en pacientes con cáncer en un hospital de Madrid durante las primeras 3 semanas de epidemia. Med Clin (Barc) [Internet]. 2020 Sep;155(5):202-4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775320302815>
11. García-Suárez J, de la Cruz J, Cedillo Á, Llamas P, Duarte R, Jiménez-Yuste V, et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. J Hematol Oncol [Internet]. 2020 Dec 8;13(1):133. Available from: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-020-00970-7>
12. Assaad S, Avrillon V, Fournier M-L, Mastroianni B, Russias B, Swalduz A, et al. High mortality rate in cancer patients with symptoms of COVID-19 with or without detectable SARS-CoV-2 on RT-PCR. Eur J Cancer [Internet]. 2020 Aug;135:251-9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804920303142>
13. Pathania AS, Prathipati P, Abdul BA, Chava S, Katta SS, Gupta SC, et al. COVID-19 and Cancer Comorbidity: Therapeutic Opportunities and Challenges. Theranostics [Internet]. 2021;11(2):731-53. Available from: <https://www.thno.org/v11p0731.htm>
14. Ospina AV, Bruges R, Mantilla W, Triana I, Ramos P, Aruachan S, et al. Impact of COVID-19 infection on cancer patients experience in Latin American country, ACHOCC-19 Study. Oncologist [Internet]. 2021 Jun 15;onco.13861. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/onco.13861>
15. Jammu AS, Chasen MR, Lofters AK, Bhargava R. Systematic rapid living review of the impact of the COVID-19 pandemic on cancer survivors: update to August 27, 2020. Support Care Cancer [Internet]. 2021 Jun 26;29(6):2841-50. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s00520-020-05908-w>
16. Moraliyage H, De Silva D, Ranasinghe W, Adikari A, Alahakoon D, Prasad R, et al. Cancer in Lockdown: Impact of the COVID-19 Pandemic on Patients with Cancer. Oncologist [Internet]. 2021 Feb 26;26(2). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/onco.13604>
17. Patt D, Gordan L, Diaz M, Okon T, Grady L, Harmison M, et al. Impact of COVID-19 on Cancer Care: How the Pandemic Is

- Delaying Cancer Diagnosis and Treatment for American Seniors. JCO Clin Cancer Informatics [Internet]. 2020 Nov;(4):1059-71. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/CCI.20.00134>
18. Araujo SEA, Leal A, Centrone AFY, Teich VD, Malheiro DT, Cypriano AS, et al. Impact of COVID-19 pandemic on care of oncological patients: experience of a cancer center in a Latin American pandemic epicenter. Einstein (São Paulo) [Internet]. 2020 Dec 17;19. Available from: <https://journal.einstein.br/article/impact-of-covid-19-pandemic-on-care-of-oncological-patients-experience-of-a-cancer-center-in-a-latin-american-pandemic-epicenter/>
 19. Addeo A, Friedlaender A. Cancer and COVID-19: Unmasking their ties. Cancer Treat Rev [Internet]. 2020 Aug;88:102041. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305737220300797>
 20. Saavedra Trujillo CH. SECCION VII. Poblaciones especiales. Infectio [Internet]. 2021 Apr 30;25(4):174. Available from: <http://revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/971>
 21. Han HJ, Nwagwu C, Anyim O, Ekweremadu C, Kim S. COVID-19 and cancer: From basic mechanisms to vaccine development using nanotechnology. Int Immunopharmacol [Internet]. 2021 Jan;90:107247. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1567576920337140>
 22. Hall VJ, Foulkes S, Saei A, Andrews N, Oguti B, Charlett A, et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection (SIREN): a prospective, multicentre, cohort study. Lancet [Internet]. 2021 May;397(10286):1725-35. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067362100790X>
 23. Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, McKenzie DR, del Molino del Barrio I, Alaguthurai T, et al. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. Lancet Oncol [Internet]. 2021 Jun;22(6):765-78. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204521002138>

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Epistemología del cáncer de mama: comprendiendo su origen para anticipar su desenlace

Epistemology of breast cancer: understanding its origin to anticipate its outcome

Rusvelt Vargas-Moranth^a , Haroldo Estrada-López^b , Josefina Zakzuk-Sierra^c , Nelson Alvis-Guzmán^d 

Fecha de sometimiento: 21/11/2019, fecha de aceptación: 15/09/2020

Disponible en internet: 01/12/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.129>

Abstract

Breast cancer has one of the highest incidence and mortality rates worldwide. It is necessary to examine its natural history through an epistemological framework, by integrating clinical, philosophical, and mathematical models, in order to have an overview of it, as well as to understand how it has been interpreted throughout history, and the contribution of screening and clinical trials to treatments received by patients, based on scientific and historical evidence that can be used as a guide by clinicians, health professionals, and the general public.

Keywords: epistemology, breast cancer, history, models.

Resumen

El cáncer de mama es uno de los de mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial. Es necesario comprender su historia natural a través de una mirada epistemológica, integrando modelos clínicos, filosóficos y matemáticos para poder abordar una visión general del mismo, cómo se ha interpretado a lo largo de la historia, y el aporte que los estudios de detección y ensayos clínicos han dado a los tratamientos que reciben los pacientes, mostrando evidencia científica e histórica que pueda ser empleada como bitácora por parte de clínicos, salubristas y público en general.

Palabras clave: Epistemología, cáncer de mama, historia, modelos.

Introducción

A través de la historia el hombre ha tenido interés en desarrollar modelos hipotéticos que expliquen la naturaleza de la enfermedad, utilizando desde concepciones metafísicas hasta modelos matemáticos (1) que han tenido la finalidad de sugerir estrategias terapéuticas que puedan contribuir a mejores desenlaces. Para ello, la epistemología ha sido una herramienta de gran utilidad, con implicaciones no sólo filosóficas y científicas sino también sociales y culturales.

El cáncer de mama es una enfermedad cuya historia natural ha sido un terreno fértil para el desarrollo de modelos epistemológicos, cada uno con su consecuencia terapéutica. Estudiarlo es fundamental, toda vez que su magnitud y trascendencia impactan a la población, ya que se trata del tumor más frecuentemente diagnosticado y la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres después del pulmonar; se estima que, a nivel mundial, la incidencia es de 2.088.849 nuevos casos, y 626.679 son letales (2).

En la investigación del cáncer, a menudo están relacionados límites que conllevan a un enfoque reduccionista que no es capaz de cambiar la perspectiva cuando la complejidad del fenómeno así lo requiere. Por ello se necesita llevar a cabo una integración epistemológica, considerando la posibilidad y pertinencia de admitir diferentes maneras de observar el mismo fenómeno (3).

^a. Grupo de Investigación en Economía de la Salud-GIES; Registro Poblacional de Cáncer de Barranquilla.

^b. Universidad de Cartagena.

^c. Alergología experimental e inmunogenética; Universidad de Cartagena.

^d. Grupo de Investigación en Economía de la Salud-GIES; Universidad de Cartagena; ALZAK Foundation.

Para alcanzar esa meta es necesario elegir categorías epistémicas correctas. Es una característica del comportamiento sistémico la integración de partes en un conjunto cuando se realiza un comportamiento unificado superior, y para evitar reduccionismos innecesarios, se debe verificar la aplicación de este enfoque en diferentes ámbitos disciplinarios, así como en los asuntos complejos, para abrir nuevas perspectivas que ayuden a considerar por qué las propiedades sistémicas pueden ser teóricamente universales, es decir, generales, aunque no por ello genéricas (4).

Teniendo en cuenta lo anterior, el objetivo del presente ensayo es realizar una revisión crítica a la visión del cáncer de mama a través de la historia, resaltando las características que han influido en los modelos de atención, y analizar cómo las teorías biológicas en torno al origen del cáncer de mama también han afectado a la sociedad.

Desarrollo del tema

Visión General

El cáncer no tiene una definición simple, es considerado un conjunto complejo y heterogéneo de enfermedades (5). Hace un siglo, el crecimiento tumoral per se fue considerado el trastorno fundamental, y los tumores fueron clasificados y descritos en términos de tasas de crecimiento que orientaban el tratamiento a seguir: lento, moderadamente rápido, y rápido (6).

Hasta hace poco, se pensaba que la fuente del cáncer era hereditaria, infecciosa o esporádica, pero los cánceres con un componente hereditario ocurren en 5% al 10% del total de tipos de cáncer y en 8% de los tumores mamarios, asociados a cambios genéticos como BRCA1 o BRCA2 (7); en estos casos, se considera que la carcinogénesis es desencadenada por mutaciones (8) y una inhibición de los supresores del crecimiento que da lugar a la proliferación celular, invasión y riesgo de metástasis (9). Por otro lado, entre el 70 y el 80% de los tumores se consideran como “esporádicos”, lo cual es un eufemismo que denota “causa desconocida” y que da cuenta del gran desconocimiento con respecto al origen de la mayoría de los tumores (10).

Por otro lado, la introducción de la radioterapia, la quimioterapia, la terapia endocrina, y la evolución

hacia terapias más complejas y cada vez más personalizadas, ha favorecido un cambio en los paradigmas que explican la aparición y evolución de la enfermedad, reconocida como un fenómeno de crecimiento desordenado en el que existen diferentes elementos y niveles de organización biológica dentro del proceso neoplásico: de los genes a las células y los tejidos, y esta complejidad biológica justifica plenamente la tendencia hacia modelos explicativos integradores.

Sin embargo, no es posible explicar causalmente el origen y la progresión de los tumores sólo en términos genéticos, moleculares o celulares. Hay que tener en cuenta un aspecto dinámico relacionado con la pérdida de organización, lo que hace imposible reducir la funcionalidad específica y actividad de las células neoplásicas exclusivamente a la actividad de los genes. Esta es la razón para la existencia de enfoques sistémicos, fundamentados en diferentes perspectivas epistemológicas para la investigación del cáncer (11), los cuales requieren el trabajo interdisciplinario para captar de mejor forma la complejidad (12).

Interpretación del cáncer mamario a través de la historia

El cáncer suele ser observado como una enfermedad contemporánea; sin embargo, en el año 1932 se reportó el tumor maligno más antiguo, la “Mandíbula de Kanam”, que data del Pleistoceno (13). Existen también registros en la antigüedad de la presencia de cáncer en Egipto (14), China y la India (15). Sin embargo, se le atribuye a Hipócrates ser el primero en usar los términos “carcinos” y “carcinoma”, del griego “*karkinos*”, refiriéndose a la palabra “cangrejo”. El “padre de la medicina” comparó las venas largas y distendidas que irradiaban de un tumor de mama, con las extremidades de un cangrejo. Según Karpozilos (16), Hipócrates describió el caso de una mujer en Abdera que desarrolló un carcinoma de mama con sangre que salía del pezón, y una vez que el flujo se detuvo, murió.

En el siglo II, Claudio Galeno, farmacéutico y filósofo griego, formado como médico en Roma, y considerado el primer oncólogo, escribió sobre cánceres de múltiples órganos, incluyendo mama (17). Su mayor contribución a la comprensión del cáncer fue la clasificación de los tumores según la “naturaleza”: procesos fisiológicos en la pubertad o el embarazo,

aspectos “por encima de la naturaleza”: abscesos o inflamaciones, y tumores “más allá de la naturaleza”: grumos o masas, úlceras malignas y tumores no ulcerados.

Tanto Galeno como Hipócrates consideraban que el cáncer de mama era una enfermedad sistémica por exceso de bilis en el cuerpo (18), pero Hipócrates consideraba que la cirugía podía tener repercusiones sistémicas perjudiciales (19), mientras que Galeno postuló que el flujo menstrual mensual de una mujer va de la mano con la excreción de exceso de bilis negra, lo cual explica que las mujeres posmenopáusicas tengan mayor incidencia de cáncer de mama, y abogó por la extirpación del tumor de mama. Es así como resulta evidente el impacto en la definición de las causas del tumor sobre el tratamiento o conducta a seguir, lo cual perdura hasta nuestros días.

Los discípulos de Galeno también indicaron que era necesario deshacerse del exceso de bilis negra, por lo que promovieron dietas especiales, purgación y flebotomías como parte del tratamiento a mujeres con cáncer de mama. Posteriormente, el médico romano Aulus Cornelius Celsus observó la aparición frecuente de tumores posteriormente a la remoción de los primarios, y junto a Leonidas de Alejandría es considerado uno de los primeros en operar el cáncer de mama y ligar los vasos sanguíneos durante la operación (20).

En el año 548 dC, el tribunal Médico Aécio propuso la mastectomía a una mujer que rechazó la extracción del tumor (21). Por mucho tiempo, las mastectomías habitualmente se realizaban en las viviendas. Albucasis (22) promovió una técnica quirúrgica en la que las manos de la paciente se ataban por detrás, y se proporcionaba hemostasia mediante un cauterio de hierro mientras un asistente capturaba chorros de sangre en un pan (23).

Más adelante, a fines de la Edad Media, la teoría de la bilis negra de Galeno fue refinada por el cirujano francés Henri de Mondeville (24), quien enseñó que había diferencias entre la “bilis negra” del hígado, que puede causar un tumor duro en el pecho, no necesariamente maligno, la “bilis quemada” derivada de la ruptura en el flujo de sangre, y la bilis amarilla, la cual puede ocasionar un “verdadero” cáncer. Mondeville defendió una idea: ningún cáncer puede ser curado a menos que sea radicalmente extirpado completamente. Sin embargo, abogó por la cirugía sólo para tumores pequeños, y como dato interesante,

argumentó que la risa facilita la recuperación posquirúrgica, mientras que las emociones negativas traen consigo recuperación lenta.

Un hito importante en la comprensión del cáncer fue el aporte de Paracelso a principios del siglo XV (25), quien se negó a aceptar la enseñanza médica no basada en la experiencia, y consideraba que el cáncer era un producto de la deficiencia de ciertos fluidos en lugar de un desequilibrio en los humores del cuerpo. Esto sentó las bases para que Gabriele Fallopio (26) distinguiera entre tumores benignos y malignos, definiendo a los primeros como masas suaves y de forma regular, móviles y no adheribles a estructuras adyacentes, mientras que los segundos fueron descritos como firmes, leñosos, de forma irregular, multilobulados, con capacidad de adherencia a tejidos vecinos, y con vasos sanguíneos congestionados que los circundan. Fallopio fue el primero en describir la fijación pectoral del tumor en el cáncer de mama avanzado y utilizó este signo físico como evidencia de inoperabilidad.

Años más adelante, Descartes propuso que la coagulación espontánea de la linfa defectuosa en los vasos sanguíneos podría producir cáncer mamario, y esto estimuló a los cirujanos a extirpar los ganglios linfáticos axilares visiblemente afectados, lo que fue apoyado con el aporte de Jean-Louis Petit en el siglo XVII —acreditado con el desarrollo del primer concepto unificado para el tratamiento quirúrgico de cáncer de mama—, quien sugirió que las raíces del cáncer eran las glándulas linfáticas y debían ser buscadas y removidas y la fascia pectoral e incluso algunas fibras del propio músculo debían ser diseccionadas y no dejar tejido dudoso (27).

Se considera que el abandono completo de la teoría humoral del cáncer se produjo gracias a Henri Le Dran, en el siglo XVIII, quien indicó que el cáncer comienza en sus primeras etapas como una enfermedad local, luego se propaga a los ganglios linfáticos y posteriormente entra en la circulación (28). Defendió la cirugía como el único tratamiento para el cáncer de mama localizado, pero creía que una vez que el cáncer se diseminaba a través de los vasos linfáticos era inoperable y su desenlace fatal, pero argumentó que las disecciones ganglionares debían convertirse en parte integral de la gestión quirúrgica del cáncer de mama.

John Hunter (29), cirujano del St George’s Hospital, fue un brillante observador, naturalista y pensador, además de ser un médico innovador, que vivió durante

el siglo XVIII y consideró que el cáncer de mama surgía a partir de linfa defectuosa coagulada, y que la coagulación podría ser una consecuencia de la inflamación, producida a su vez por una lesión. Hunter sugirió que el tumor se podía eliminar sin problema si todavía no había afectado tejidos vecinos; también insistió en la extracción de los ganglios linfáticos.

Más adelante, Laennec (30), en el siglo XIX, hizo una distinción entre la inflamación producida por gangrena y el cáncer, y Joseph Récamier acuñó el término de metástasis al observar la invasión en la sangre de células cancerosas, para referirse a la propagación distante del cáncer desde su sitio principal a otros lugares del cuerpo. Récamier clasificó el cáncer como de origen unilocal, multilocal o metastásico, este último considerado por él como incurable.

Otro hito importante en el siglo XIX es el estudio anatomopatológico del cáncer de mama, realizado por Virchow (31), quien argumentó que el tumor surge a partir de las células epiteliales y que estas se extienden a lo largo de los planos de la fascia y de los canales linfáticos. De esta manera, Virchow consideró el cáncer de mama como una enfermedad localmente progresiva que se extiende primero a los ganglios linfáticos regionales y luego a sitios distantes y es susceptible de curación. Basado en lo anterior, Halsted (32) promovió la mastectomía radical como el tratamiento óptimo en pacientes con cáncer de mama primario. Esta operación elimina el tumor, los músculos pectorales y el contenido axilar ipsilateral. El aporte de Halsted fue notable, y condujo a pensar que el cáncer de mama podía ser curable al tener tasas de recurrencia a 3 años de 10%, aunque solo un 25% de las pacientes intervenidas quirúrgicamente sobrevivían a los 10 años, principalmente por la presencia de metástasis a distancia, lo cual fue demostrado por un estudio prospectivo llevado a cabo en el siglo XX por Brinkley y Haybittle (33), en el cual se hizo seguimiento a pacientes tratadas con cirugía radical y seguidas por 25 años, encontrando que las pacientes continuaron con una mortalidad superior a

la de mujeres de la misma edad sin cáncer, lo que evidenció la dificultad de predecir cuándo es curada una mujer con cáncer de mama (34).

A pesar de ser considerada uno de los pilares en el tratamiento del cáncer mamario, algunos investigadores estiman que la cirugía puede perjudicar las micrometástasis (35), y se ha reportado mayor riesgo de recaída y muerte durante los primeros 3 años después del tratamiento quirúrgico de pacientes con cáncer de mama (36), con un pico en la mortalidad años más adelante, ante lo cual O'Reilly y colaboradores (37) encontraron que la extirpación del tumor puede mejorar la angiogénesis alrededor de las micrometástasis, dándoles mayor potencial de proliferación, por lo que los inhibidores de la angiogénesis pueden resultar efectivos en la reducción del riesgo de muerte por cáncer de mama, teniendo en cuenta que el tumor primario inhibe el crecimiento de las micrometástasis sistémicas segregando un inhibidor de la angiogénesis.

Un estudio prospectivo que empezó en 1961 en Londres apoyó lo anterior, al comparar la remoción local tumoral junto con una dosis baja de radioterapia vs mastectomía radical. Al principio, los investigadores encontraron tasas de supervivencia a 10 años equivalentes para los dos procedimientos en pacientes en estadio I. Sin embargo, las células cancerosas se diseminaron a los ganglios linfáticos axilares en muchos pacientes en estadio II, que provocaron recurrencias locales extensas y una supervivencia significativamente menor ($p < 0,05$) en el grupo de escisión local más radioterapia (38). Estos resultados contribuyeron a que se cambiara la visión "Halstediana" por la llamada "Hipótesis de Fisher" o "hipótesis biológica" (Tabla 1) (39), la cual postula que el cáncer se propaga primero por la sangre, eludiendo las vías linfáticas y esto puede ocurrir incluso antes que el tumor sea detectable, lo cual trae como consecuencia que la tasa de crecimiento y la tasa de diseminación estén determinadas por la naturaleza del foco maligno en su inicio.

Tabla 1. Hipótesis Halstediana Vs Biológica (Fisher)

Ítem	Halsted	Fisher
Propagación del tumor	De forma mecánica y ordenada	Sin patrón de diseminación
Paso a sistema linfático	Por extensión directa	Por embolización
Cáncer operable	Enfermedad local-regional	Enfermedad sistémica
Ganglios positivos	Propagación tumoral; causan diseminación	Metástasis; no causan diseminación
Importancia de Ganglios regionales	Anatómica: barreras para células tumorales	Biológica; inefectivos como barreras
Terapia local-regional	Influye en el resultado del paciente	No afecta la supervivencia

Esta hipótesis ha impulsado el desarrollo de medicamentos para acabar con células malignas que suelen propagarse a través del cuerpo, es decir, sentó las bases para los enfoques quimioterapéuticos, considerando que no todos los pacientes con cáncer de mama temprano son candidatos a técnicas conservadoras, y existen otros factores determinantes para escoger la cirugía como tratamiento inicial, entre los que se encuentra el tamaño del tumor en relación con el tamaño de la mama y la ubicación del tumor en relación con el complejo pezón-areolar.

Bajo el modelo de Fisher, la cirugía no parece impactar la supervivencia pero sí se evita la radioterapia, y el aumento de la recurrencia local es seguido por un incremento pequeño pero significativo posterior al desarrollo de metástasis (40). Esta observación es difícil de explicar según el modelo de Fisher. Hasta hace algunos años, la radioterapia se aplicaba en toda la superficie de la mama, pero esta postura se ha desafiado con estudios que comparan la irradiación parcial versus la irradiación total, luego de observar que la mayoría de las recaídas locales después de la cirugía conservadora de mama ocurren en el cuadrante afectado independientemente si ha sido o no irradiado (41). Frente a este panorama, surge con fuerza el siguiente interrogante: ¿Cuándo se considera que un paciente está curado? Al respecto, se debe tener en cuenta que el término curación puede tener diferentes interpretaciones, como lo indica Langlands (42), quien distingue tres tipos: personal, clínica y estadística.

En el caso de la curación personal, ocurre en pacientes que, al ser diagnosticados con cáncer de mama, eventualmente fallecen por otras causas, y no están necesariamente libres de cáncer en el momento de su muerte. La curación clínica, por su parte, está determinada por un criterio de valoración establecido por un médico. Por ejemplo, Halsted clasificó a los pacientes libres de enfermedad 5 años después de la cirugía como curados de cáncer de mama. Hoy en día esto es considerado una supervivencia libre de enfermedad y dado que la incidencia de curación clínica depende de los criterios de valoración subjetivos, pacientes seguidos durante 10 años tendrán menor tasa de curación clínica que aquellos con seguimiento durante 5 años. Así mismo, la determinación de este tipo de curación depende de qué tan agresiva es la búsqueda de la presencia de recaídas, ya que se espera que ocurra menos recaída entre los pacientes seguidos con mamografías, radiografías de tórax y

otros paraclínicos, que en aquellas personas seguidas solamente con exámenes clínicos.

Por otro lado, la cura estadística se logra cuando el riesgo de muerte en un grupo tratado es comparable con el de una población de control pareada por edad. Este es probablemente el mejor determinante de curación de una enfermedad (43), debido a que, amparado en el paradigma cuantitativo de investigación, provee bases sólidas de la situación en condiciones reales.

Estudios de detección

Los estudios epidemiológicos orientados a la detección han hecho un aporte interesante a la comprensión del cáncer mamario. Jatoi (44) mostró que la detección temprana reduce la tasa de mortalidad casi un 25% en mujeres mayores de 50 años, lo cual podría ser interpretado como que uno de cada cuatro casos de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas hacen metástasis de manera relativamente tardía y son susceptibles de curación si se diagnostican y extirpan temprana y oportunamente; y esto parecería ir en contravía de la hipótesis sistémica, según la cual el diagnóstico precoz y la extirpación oportuna del tumor primario no deberían tener efecto sobre el riesgo de muerte.

Sin embargo, Van Netten y colaboradores (45) encontraron que la detección temprana sí tiene impacto en la sobrevida, pero sólo cuando se trata de la detección y extracción de precursores de cáncer de mama invasivo, como es el caso del carcinoma ductal in situ, por lo que los investigadores propusieron que, cuando el cáncer in situ progresa a invasivo, en ese momento se convierte en sistémico y tanto el invasivo como el metastásico son variantes del mismo proceso y aunque 25% de los cánceres detectados por mamografía son carcinomas ductales in situ, los estudios post mortem sugieren que solamente uno de cada cinco casos progresa a invasivo (46), lo cual le confiere un valor importante al diagnóstico precoz frente a la sobrevida.

Por estas razones, una de las principales estrategias de promoción de la salud y prevención de la enfermedad a nivel mundial es el tamizaje de cáncer mamario. Se ha demostrado que incrementar el acceso de la población a un diagnóstico temprano mejora las posibilidades de un tratamiento adecuado, tanto en países desarrollados (47) como en aquellos de menores ingresos (48).

Estos resultados han dado lugar a un paradigma denominado: “sistémico”; los defensores de éste, apoyados en resultados de ensayos clínicos que muestran la reducción de una cuarta parte en la tasa de mortalidad por terapia sistémica adyuvante —y oponiéndose al concepto halstediano de progresión local—, proponen que el cáncer de mama es típicamente sistémico en el momento del diagnóstico (49).

Ahora bien, la detección mediante examen físico también reduce el riesgo de muerte por cáncer de mama. El autoexamen mamario también ha probado ser eficaz como herramienta de tamizaje y consiste en un chequeo que la mujer hace sola en casa para buscar cambios o problemas que afectan el tejido mamario. Es recomendable, en cuanto enfoque general para aumentar la conciencia de salud de los senos y la detección temprana de cualquier anomalía, teniendo en cuenta que es indolora y fácil de practicar (50).

La American Cancer Society (51) también recomienda que las mujeres, a partir de los 20 años de edad, deban ser educadas sobre las ventajas y desventajas de realizar un autoexamen mamario periódicamente, y el personal de salud debe enseñar a reconocer a la población los síntomas del cáncer de mama (52).

Shapiro (53) encontró que el tamizaje con mamografía y examen físico redujo la tasa de mortalidad en un 40%, pero 61% de estos casos fueron detectados por examen físico, lo cual parecería indicar que algunos tumores mamarios no aparecen solamente durante la fase preclínica sino que también pueden aparecer en el momento de la detección clínica. En un estudio llevado a cabo en Irán (54), en el que participaron 12.660 mujeres entre 35 y 64 años, se compararon dos grupos, uno conformado por mujeres que regularmente se practicaban el autoexamen, y otro que no lo hacía. Los resultados mostraron que la detección de tumor mamario confirmado por estudio anatomopatológico fue tres veces mayor en el grupo de pacientes con autoexamen regular, 48,5% en menores de 50 años, y se observó una diferencia significativa entre la incidencia acumulada de cáncer de mama en los dos grupos ($p<0,05$).

Una explicación del impacto de la detección temprana en la sobrevida puede darse al comprender que la extirpación oportuna del tumor logra disminuir la carga de enfermedad micrometastásica, permitiendo que el sistema inmune haga su trabajo.

Adicionalmente, la efectividad de la terapia sistémica adyuvante disminuye la carga de la enfermedad micrometastásica, aumentando el tiempo de recurrencia y muerte (55).

Todo esto lleva a pensar que los estudios de detección no son contrarios a la hipótesis sistémica, aunque el mecanismo responsable del efecto en el aumento de la sobrevida requiere mayor estudio.

Investigación clínica

En la segunda mitad del siglo XX, algunos ensayos clínicos aleatorizados han evaluado el efecto de permutaciones en el tratamiento local sobre el riesgo de muerte por cáncer de mama, con resultados que indican que la terapia local no tiene ningún efecto sobre el riesgo de muerte, por lo que algunos expertos (56) consideran que el cáncer mamario es sistémico al inicio; sin embargo, esta hipótesis no es aceptada universalmente ya que otros estudios sugieren que el cáncer es una enfermedad local al inicio. Al respecto, Hellman (57) postula que “la enfermedad persistente, de manera local o regional, puede dar lugar a metástasis a distancia y en contraste con la teoría sistémica, la terapia regional es importante”.

El National Breast-Adjuvant Breast Project-04 (NSABP-04) (58) y el estudio King’s de Cambridge, aleatorizaron a pacientes con cáncer de mama sin ganglios clínicamente evidentes para recibir tratamiento temprano o tardío a nivel axilar, el cual consistió en depuración quirúrgica de ganglios linfáticos o radioterapia, luego de la mastectomía o hasta la presencia de recidiva del tumor en la axila. En ambos estudios, el tratamiento tardío de la axila no afectó adversamente la tasa de supervivencia. Por lo tanto, contrariamente a la hipótesis de Halsted, la axila no parece ser un nicho para la propagación del cáncer.

En el modelo de Halsted se postuló que el cáncer de mama es una enfermedad localmente progresiva y que las metástasis se producen por la diseminación centrífuga y contigua a partir del tumor primario. Sin embargo, si esto fuera cierto, la mastectomía “ampliada” debería influenciar positivamente la tasa de supervivencia, pero esto ha sido confrontado con resultados de varios estudios que han demostrado que el alcance de la mastectomía no influye en la tasa de supervivencia, y el riesgo de recurrencia

local se incrementa después de procedimientos de conservación de la mama (59,60). Es por ello que la terapia conservadora ha sido recomendada como tratamiento de elección en mujeres en estadio temprano y, según algunos investigadores (61, 62), el 60% de las pacientes en fases iniciales son sometidas a esta terapia.

En un estudio llevado a cabo por Agarwal y colaboradores (63) se encontró que las tasas de supervivencia específicas de cáncer de mama, a los 5 años en pacientes sometidas a terapia conservadora, sólo mastectomía o mastectomía con radioterapia, fueron de 97%, 94% y 90%, respectivamente ($P < 0,001$), y las tasas de supervivencia específica a 10 años fueron de 94%, 90% y 83%, respectivamente ($P < 0,001$). De la misma forma, al estudiar el efecto de la radioterapia sobre el riesgo de muerte por cáncer de mama en pacientes tratadas previamente con mastectomía radical modificada y que posteriormente fueron aleatorizados a quimioterapia sistémica + radioterapia locorregional vs sólo quimioterapia, se encontró que la radioterapia adyuvante reduce significativamente la tasa de mortalidad (64).

Según Hellman (65), esto se debe a que la radioterapia esteriliza los nidos locales de células cancerosas, impidiendo las metástasis de dichos sitios, y Stewart (66) argumenta que esta contribución de la radioterapia también puede deberse a un efecto sistémico, induciendo linfopenia de células T y disminuyendo su respuesta, con lo que se inhibe la liberación de citoquinas responsables del crecimiento tumoral.

Angiogénesis tumoral

Sin perfusión sanguínea, los tumores sólidos no suelen crecer más allá de 106 células (67). La fase inicial prevascular del crecimiento cancerígeno está seguida por una fase vascular en la que la angiogénesis inducida por el tumor es la limitante de la velocidad de crecimiento y factor decisivo para que las células malignas accedan directamente a la circulación (67).

En el compartimiento tisular, las células tumorales pueden estimular la proliferación de células endoteliales por la producción de factores angiogénicos tumorales, como el Factor de Crecimiento de Fibroblastos Beta (FGFB) y el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) (68). De manera

alternativa, las células endoteliales pueden estimular el crecimiento de las células tumorales produciendo sustancias como el Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF), Factor de Crecimiento Similar a la heparina e Interleucina 6 (IL6) (69).

Halmgren y colaboradores (70) han propuesto que el tumor primario secreta anticuerpos antiangiogénicos, por lo que su extirpación podría desencadenar la extensión de los focos ocultos. De acuerdo con este modelo, la fase inicial del crecimiento vascular es seguida por una fase vascular en la que la angiogénesis inducida por tumores limita la velocidad de crecimiento y proporciona acceso directo a la circulación de las células malignas, siendo sumamente relevante la microvasculatura; también se pueden identificar focos microscópicos como existentes en una “sopa” de citoquinas, con células que interactúan entre sí y con el estroma circundante, interpretando señales competitivas que dirigen a las células cancerosas en la dirección de proliferación o apoptosis, en donde se requieren fenómenos epigenéticos.

Con este modelo de angiogénesis tumoral, se puede entender el concepto de inactividad/latencia que conlleva a un estado de equilibrio dinámico del tumor, el cual indica que, en la fase preclínica y más adelante en las metástasis, una perturbación repentina puede tener consecuencias negativas, lo cual sería la razón del pico temprano de riesgo para recurrencias locales y distantes en pacientes cuyos tumores han sido “afectados” por el acto de la cirugía (fase determinante) superpuesto a un pico de recaída tardío que representa la evolución de esas micro metástasis que no responden a la “tormenta de citoquinas” en el período perioperatorio (70).

Esta hipótesis ha sido apoyada por modelaciones matemáticas computarizadas como la de Baum y colaboradores (71), centrada en tres variables importantes: Células Endoteliales (EC), Factores Angiogénicos Tumorales (TAF) y Factores Angiogénicos Matriciales (MAF) (siglas provenientes del inglés). Para lograr la vascularización del tumor, ECs deben abrirse camino a través del estroma y la matriz extracelular. Se sabe que varios MAF, como bronectina y laminina, aumentan la adhesión del EC al colágeno y también son producidas por las propias EC (72). Las EC migran en respuesta a los gradientes adhesivos diferenciales de MAF creados en el tejido circundante. Las EC también detectan y responden a los cambios en la concentración de TAF a través de receptores de superficie celular e

incrementan gradientes de concentración debido a la quimiotaxis y a un movimiento aleatorio.

El modelo matemático de Baum considera el desarrollo de un lecho vascular en respuesta a un tumor sólido en la mama. Si se asume que el dominio es un pequeño cubo de tejido mamario, y la longitud de cada lado es de 2 mm, cada punto en el tejido tiene una coordenada x, y, z en el plano cartesiano. La concentración de TAF en cualquier punto en el tejido mamario puede describirse como una función de su ubicación en el espacio y en el tiempo, y se denota simbólicamente por $c(x, y, z, t)$. Al escribir la densidad celular endotelial dentro del tejido mamario como $n(x, y, z, t)$ y la concentración de MAF dentro del tejido mamario como $m(x, y, z, t)$, esta descripción matemática asume que las concentraciones y densidades celulares varían en el espacio y cambian con el tiempo, y es factible calcular las tasas de cambio de estas variables mediante el uso de ecuaciones diferenciales.

El modelo matemático, por lo tanto, consiste en tres ecuaciones diferenciales parciales, no lineales y acopladas, que describen la evolución en el espacio y el tiempo de la densidad de EC (movimiento aleatorio, quimiotaxis y haptotaxis), la concentración de TAF (absorción por EC) y concentración de MAF (producción y absorción por EC).

En la primera ecuación, la tasa de cambio de densidad de EC con respecto al tiempo es igual a la motilidad aleatoria de la EC menos la dirección de migración de EC en respuesta a gradientes de TAF, menos la migración dirigida de EC a los gradientes de MAF dentro de la matriz (haptotaxis). En la segunda ecuación, el primer término representa la tasa de cambio de la concentración de TAF con respecto al tiempo, el segundo la cantidad de TAF que está siendo tomada por la EC, y en la tercera ecuación el primer término representa la tasa de cambio de concentración de MAF con respecto al tiempo; el segundo la cantidad de MAF producida por la EC.

Este modelo, como todos los anteriores, tiene implicaciones a nivel terapéutico. Si se asume que la cirugía primaria elimina la evidencia macroscópica de enfermedad, se pueden visualizar dos familias de residuos de focos ocultos en el lecho del tumor, o anidando en órganos distantes. Un grupo comprendería estructuras similares a orgánulos, existentes en un estado de equilibrio dinámico, esperando un factor

desencadenante posterior a la cirugía, a una fase de progresión activa, mientras que el otro grupo consiste en clústers de células que proliferan lentamente y obedecen las reglas de la cinética, destinadas a ser aparentes en cualquier momento entre uno y 25 años después de la cirugía, mientras no haya respuesta a la respuesta inflamatoria sistémica inicial posterior al trauma quirúrgico.

Una opción terapéutica posible con el tiempo correcto podría impactar favorablemente en ambos grupos de focos ocultos, pero resulta más realista considerar diferentes intervenciones terapéuticas para cada uno de los focos residuales de la enfermedad, lo cual implicaría un complejo calendario de inhibición biológica pre o perioperatoria de la respuesta inflamatoria a la cirugía en un corto período de tiempo (73), seguido de un programa de medicamentos a largo plazo durante muchos años, que incluiría agentes endocrinos para el grupo de enfermedades HR+ (74) o terapia sistémica personalizada para el grupo HR- (75).

La teoría mutacional

Desde antes de conocer la estructura del ADN ya había indicios de la relación entre anomalías genéticas y el desarrollo de tumores. Al examinar células cancerosas en el microscopio, David von Hansemann y Theodor Boveri observaron la presencia de aberraciones cromosómicas y plantearon la hipótesis de que las células cancerígenas eran clones anormales de células con anomalías en su material hereditario. En 1928 Bauer (76) llevó a cabo observaciones en plantas y animales que sentaron las bases de una explicación biológica plausible para indicar que las mutaciones genéticas originan cáncer. Años más tarde, el descubrimiento de Watson y Crick, apoyado en el estudio de la difracción de rayos X de Rosalyn Franklin (77), sirvió para dilucidar la estructura tridimensional del ADN (78) y dio crédito al concepto de que el daño a las moléculas de ADN puede conducir al cáncer. La concordancia entre la capacidad de ciertas moléculas para alterar la estructura del ADN y a su vez de propiciar la generación de tumores aumentaba la especulación.

Posteriormente, fue más evidente que algunas aberraciones cromosómicas ya confirmadas conferían riesgo de cáncer. Así mismo, la evidencia de que al introducir material genético de células cancerosas

en células normales podía volverlas cancerígenas sustentó lo que se denomina la teoría mutacional. A finales de los años 60, Ashley (79) declaró que el cáncer puede ser el resultado de 3 a 7 mutaciones, y a partir de allí se han propuesto diferentes números de mutaciones críticas (80,81), pero todavía no se conoce con exactitud el número necesario para hacer que una célula normal cambie a una célula cancerosa; además, que para que un cáncer se desarrolle el mecanismo de reparación del ADN tendría que estar ausente, o ser defectuoso o ineficaz (82). La teoría mutacional propone que ciertos cambios en la secuencia de ADN, denominadas mutaciones “conductoras”, confieren ventaja evolutiva a una célula y le permiten crecer de forma descontrolada y convertirse en una clona neoplásica. Algunas de estas clonas pueden heredarse desde línea germinal, pero la mayoría pueden surgir por mutaciones somáticas durante la vida de un paciente, junto con mutaciones pasajeras que no están implicadas en el desarrollo del cáncer (83). La identificación de estas mutaciones ha sido el objetivo de un intenso campo de investigación que busca entender la evolución de los tumores y sus bases genéticas, así como traducir estos conocimientos en estrategias personalizadas de manejo del cáncer usando como blancos terapéuticos las moléculas o vías de transducción de señal asociadas a la pérdida o ganancia de función del gen alterado.

En la actualidad es posible conocer el genoma de una célula tumoral y el panorama general de los cambios genéticos de un tumor a través del tiempo, dado que la secuenciación de genomas completos o de exomas es cada vez más económico. Los datos obtenidos de la secuenciación de diversos tipos de tumores han mostrado que alrededor de unos 30 a 60 genes presentan mutaciones en regiones codificantes y que este número varía de acuerdo al tipo celular desencadenante, dependiendo de factores como su tasa de replicabilidad (84). El 97% de las mutaciones somáticas detectadas se debe a sustituciones de una sola base y aproximadamente 3% a inserciones o deleciones. Dentro de las mutaciones puntuales, el 90,7% producen cambios de sentido (es decir, que se traducen en un cambio de un aminoácido), 7,6% son del tipo “sin sentido” o que originan codones de parada prematuros y 1,7% resultan en alteraciones de sitios de empalme o en regiones del ADN no codificantes (UTR) cercanas a codones de inicio o de parada. Para el caso específico del cáncer de mama, la secuenciación de genoma completo de un importante número de muestras de tumor ha identificado más

de 1.600 mutaciones conductoras en por lo menos 93 genes. Por otra parte, se ha identificado que más allá de los cambios genéticos detectados en regiones codificantes, hay un número importante que se presenta en regiones no codificantes del genoma (85).

Los dos actores clave asociados con alto riesgo de cáncer de mama son las mutaciones en BRCA 1 y BRCA 2. Otra mutación muy importante puede ocurrir en TP53, resultando en un cáncer de mama triple negativo. Sin embargo, la gran mayoría de los casos no están relacionados con un gen mutado de alta penetrancia, sino con genes de baja penetrancia como CHEK2, CDH1, NBS1, RAD50, BRIP1 y PALB2, que frecuentemente están mutados en la población general (86).

Por otro lado, Nik Zainal y colaboradores (85) analizaron secuencias de genoma completo de 560 cánceres de mama para avanzar en la comprensión de las mutaciones impulsoras que confieren ventaja clonal y los procesos mutacionales que generan mutaciones somáticas, encontrando que 93 genes que codifican proteínas para cáncer probablemente conducen a mutaciones. Algunas regiones no codificantes exhibieron altas frecuencias de mutación, pero la mayoría tiene características estructurales distintivas que probablemente causan tasas de mutación elevadas y no contienen mutaciones conductoras. El análisis mutacional llevado a cabo por los investigadores se extendió a los reordenamientos del genoma y reveló la sustitución de doce bases y seis reordenamientos, caracterizados por duplicaciones o eliminaciones en tándem, que aparecen asociadas con reparación defectuosa de ADN basado en recombinación homóloga: una con función BRCA1 deficiente, otra con función deficiente BRCA1 o BRCA2.

Dado que la tasa de mutaciones somáticas varía entre los tejidos por factores intrínsecos (como su frecuencia natural de renovación celular) y diferencias en la exposición a agentes ambientales causantes de daños al ADN, se espera que el número de mutaciones encontradas en tumores varíen de acuerdo con el tejido de origen. Por este motivo, el cáncer de colon, por ejemplo, muestra más mutaciones somáticas que las de cánceres en los tejidos que se dividen lentamente, como el cerebro (87). Adicionalmente, se supone que la aparición de mutaciones conductoras se van presentando durante largos períodos de tiempo, incluso varias décadas y que a medida que aumenta la edad del paciente y del tiempo de aparición del

tumor se eleva el número de mutaciones somáticas, incluyendo en su mayoría cambios sin trascendencia para el crecimiento del tumor. No en todos los casos se cumplen las predicciones de los modelos matemáticos de progresión del tumor y de acumulación de mutaciones. Por ejemplo, para el Cáncer de mama no hay correlación entre la edad del paciente con el número de mutaciones somáticas detectadas en los tumores. Esto puede deberse a la alta influencia de otros factores que incrementan la estocasticidad del modelo, como el influjo hormonal que varía mucho entre individuos (la mitad o más de las mutaciones somáticas en cáncer de tejidos que se autorrenuevan se originan antes del inicio del tumor).

Sin embargo, se cuestiona que las mutaciones somáticas sean las propiciadoras de carcinogénesis en todos los casos (83, 88) dado que en algunos tipos de cáncer no se detectan o su tasa de aparición con respecto a un tejido normal es similar (89,90). Por estas razones, se ha revisado la contribución de la inflamación crónica a la transformación celular (87, 91).

Alternativas sobre el origen de los tumores

El polimorfismo genético es importante para comprender los procesos, ya que dos o más fenotipos diferentes pueden existir en el mismo individuo pero, aunque han sido investigados cambios puntuales como los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) o variaciones en las cadenas homólogas de ADN por polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción (RFLPs), los mecanismos de distribución de diferentes polimorfismos entre los genes de los individuos son bien conocidos, aunque el polimorfismo genético se considera una razón principal para la disparidad evolutiva que sobrevive la selección natural (92).

Si bien los polimorfismos son necesarios, no son la clave para resolver la genómica del cáncer, entre otras razones porque no se entiende cómo reflejan una enfermedad o responden a un tratamiento, o incluso si reaccionan en coordinación con otros polimorfismos en otros genes. Además, ni la información genética ni las diferentes células están solas en los procesos biológicos (93). La matriz extracelular (ECM) es esencial para la diferenciación celular y por lo tanto influye directamente en la diferenciación, así como la estabilización de ligamento de fibroblastos (94), y sólo el 50% de los pacientes con células tumorales

diseminadas desarrollan metástasis clínica, ya que sólo el 0,01% de células diseminadas desarrollan metástasis (93).

Brücher y Jamall (95) proponen una hipótesis alternativa para el origen de la mayoría de los tumores. Los investigadores postulan que el cáncer se origina siguiendo una secuencia de eventos que Incluyen:

1. Un estímulo patógeno (biológico o químico).
2. Inflamación crónica subclínica.
3. Fibrosis con cambios asociados en el microambiente celular.
4. Un nicho precanceroso formado a partir de estos cambios.
5. El despliegue de una estrategia de escape de estrés crónico.
6. Una transición celular de células de cáncer.

Según los investigadores, el cáncer se origina siguiendo una secuencia de eventos que incluyen un estímulo patógeno, sea biológico o químico, seguido de inflamación crónica, la que a su vez produce fibrosis con cambios asociados en el microambiente celular. De estos cambios se desarrolla un nicho precanceroso, que desencadena el despliegue de una estrategia de escape de estrés crónica, y cuando esto no se resuelve se da una transición de una célula normal a una célula cancerosa, lo cual sugeriría que la mayoría de los hallazgos en la genética del cáncer son eventos tardíos que ocurren después de la aparición del nicho precanceroso, lo que le daría mayor relevancia a la necesidad de establecer medidas antes que el cáncer se vuelva clínicamente aparente, enfocando los esfuerzos en terapias centradas en suprimir el nicho precanceroso con intervención temprana para detectar y cuantificar procesos inflamatorios, prevenir los cambios fibróticos, y de esta forma evitar la transición de una célula normal a una célula cancerosa

De ser ciertos los hallazgos de esta hipótesis, es posible que la mayoría de resultados en la genética del cáncer reportados en la literatura sean eventos tardíos o epifenómenos que podrían haber ocurrido después del desarrollo de un “nicho precanceroso”, y este modelo establecería la necesidad de llevar a cabo medidas preventivas mucho antes que el cáncer sea clínicamente aparente. Las investigaciones deberían centrarse en mejorar la comprensión de la naturaleza de la carcinogénesis en relación con

la inflamación y fibrosis, y de manera consecuente, los tratamientos deberían enfocarse en suprimir el “nicho precanceroso” en fase subclínica, prevenir los cambios fibróticos, y así evitar la transición de una célula normal a una célula cancerosa.

Conclusión

Aunque no se ha dilucidado completamente la historia natural del cáncer de mama, los aportes epistemológicos de diferentes puntos de vista han permitido progresos importantes en el tratamiento de los pacientes con esta enfermedad y curiosamente, el “tratamiento” del cáncer ha sentado precedentes importantes a partir de los resultados obtenidos, que a su vez han incidido en una mejor comprensión de su origen con un impacto importante en las medidas llevadas a cabo para incrementar la sobrevida de los pacientes.

Agradecimientos

A la Universidad de Cartagena por su apoyo a la generación de conocimiento científico.

Referencias bibliográficas

1. Strohmman R. The coming Kuhnian revolution in biology. *Nature Biotechnology* 1997;15(3): 194-200.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2018; 68(6): 394-424.
3. Mitchell S. 2009. *Unsimple Truths. Science, Complexity and Policy*, Chicago: The University of Chicago
4. Marcos A. *Filosofía dell'agire scientifico*, Milano: Academia Universa Press, 2010.
5. Anderson W. *Pathology*, Volume One. 6th edition. St. Louis: The CV Mosby Company; 1971
6. Howard W, Schultz O. *Studies in the Biology of Tumor Cells*. New York: The Rockefeller Institute of Medical Research; 1911.
7. Tomlinson I, Novelli M, Bodmer W: The mutation rate and cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(25): 14800-14803.
8. Vogelstein B, Kinzler K. Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 2004; 10(8): 789-799.
9. Hanahan D, Weinberg R: Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011, 144(5): 646-674.
10. Pisani P, Parkin D, Muñoz N, Ferlay J. Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997, 6(6): 387-400.
11. Bertolaso M. The two sides of the hourglass: analytic and synthetic approaches in cancer research. *Ludus Vitalis*, 2011; 19 (35): 73-95.
12. Soto A, Sonnenschein C. Systems biology and cancer. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 2011; 106(2): 337-339.
13. Sandison A. Letter: Kanam mandible's tumour. *Lancet*, 1975; 1(7901): 279.
14. Strouhal E. Ancient Egyptian case of carcinoma. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 1978 Mar;54(3): 290-302.
15. Diamandopoulos G. Cancer: an historical perspective. *Anticancer Res*, 1996; 16(4A): 1595-602.
16. Karpozilos A, Pavlidis N. The treatment of cancer in Greek antiquity. *Eur. J. Cancer*, 2004; 40(14): 2033-40.
17. Salaverry O. La etimología del cáncer y su curioso curso histórico. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 2013; 30(1): 137-141.
18. Ariel I, Cleary J. *Breast Cancer Diagnosis and Treatment*. New York, McGraw-Hill, 1987: 3-26.
19. Wood W: Progress from clinical trials on breast cancer. *Cancer*, 1994; 74 (S9): 2606-2609.
20. Weiss L. Metastasis of cancer: a conceptual history from antiquity to the 1990s. *Cancer Metastasis Rev*, 2000;19(3-4): 193-383.
21. Olson A, James Stuart. *Bathsheba's breast: women, cancer & history*. Baltimore. 2012. The Johns Hopkins University Press. p. 11
22. Donaldson I. *The Cyrurgia of Albucasis and other works, 1500*. *J R Coll Physicians Edinb*, 2011; 41(1): 85-8.
23. Bakay L. The treatment of head injuries in the Thirty Years' War, 1618-1648: Joannis Scultetus and his age. *Thomas*, 1971.
24. Hajdu S. Medieval pathfinders in surgical oncology. *Cancer*, 2004;101(5): 879-82.
25. Serrano J. De Paracelso a la medicina moderna: donde la química y la física van de la mano. *An. Quím*, 2011; 107(4): 398-403
26. Ekmektzoglou K, Xanthos T, German V, Zografos G. Breast cancer: from the earliest times through to the end of the 20th century.” *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2009; 145(1): 3-8.
27. Kardinal C, Yarbrow J. A conceptual history of cancer. *Semin. Oncol*, 1979; 6(4): 396-408.
28. Martensen R. Cancer: medical history and the framing of a disease. *JAMA*, 1994; 271(24): 1901.

29. Ellis, H. (2005). The Knife Man: The Extraordinary Life and Times of John Hunter, Father of Modern Surgery. *Bmj*, 330(7488): 425.
30. Stone M, Aronoff B, Evans W, Fay J, Lieberman Z, Matthews C, Race G, Scruggs R, Stringer C. History of the Baylor Charles A. Sammons Cancer Center. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2003; 16(1): 30-58.
31. Virchow R: Cellular Pathology. Philadelphia, JB Lippincott, 1863
32. Halsted W. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *AM Surg* 20(5): 497-555.
33. Brinkley D, Haybittle J. The curability of breast cancer. *The Lancet* 1975; 306(7925): 95-97
34. Woods L, Rachet B, Lambert P, Coleman M. Cure from breast cancer amongst two populations of women followed for twenty-three years after diagnosis. *Ann Oncol*, 2009; 20(8): 1331-6.
35. Blichert-Toft M, Rose C, Anderson J, Overgaard M, Axelsson C, Andersen K, Mouridsen, H. Danish randomized trial comparing breast conservative therapy with mastectomy. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1992; 11(1): 19-25.
36. Gunduz N, Fisher B, Saffer E: Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. *Cancer Res*, 1979; 39(10): 3861-3865.
37. O'Reilly M, Holmbren L, Shing Y, Chen C, Rosenthal R, Moses M, Folkman J. Angiostatin: A novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell*, 1994; 79(2): 315-328.
38. Atkins H, Hayward J, Klugman D, Wayte A. Treatment of early breast cancer: a report after ten years of a clinical trial. *Br. Med. J*, 1972; 2(5811): 423-9.
39. Fisher B. Biological research in the evolution of cancer surgery: a personal perspective. *Cancer Res*, 2008; 68(24): 10007-20.
40. Overgaard M, Hansen P, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, Zedeler K. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med*, 1997; 337(14): 949-55.
41. Vaidya J, Joseph D, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, Keshtgar M. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet*, 2010; 376(9735): 91-102.
42. Langlands A. Prognostic factors and the curability of breast cancer. *ANZ J Surg*, 1995; 65 (9): 630-633.
43. Le M, Hill C, Rezvani A, Sarrazin D, Contesso G, Lacour J. Long-term survival of women with breast cancer. *The Lancet*, 1984; 324(8408): 922.
44. Jatoi I. Breast Cancer Screening. Austin, TX, Landes Bioscience, 1997, pp 35-49
45. Van Netten J, Ross A, Cann S, Derry D, Smith M. Is breast cancer a progressive or systemic disease? *The Lancet*, 1995; 345(8945): 319-320.
46. Nielsen M, Thomsen J, Primdahl S, Dyreborg U, Andersen J. Breast cancer and atypia among young and middle aged women: A study of 110 medicolegal autopsies. *Br J Cancer*, 1987; 56(6): 814.
47. Howard D, Tangka K, Royalty J, Dalzell L, Miller J, O'Hara B, Hall I (2015). Breast cancer screening of underserved women in the USA: results from the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program, 1998-2012. *Cancer Causes & Control*, 26(5): 657-668.
48. Gadgil A, Sauvaget C, Roy N, Muwonge R, Kantharia S, Chakrabarty A, et al. Cancer early detection program based on awareness and clinical breast examination: Interim results from an urban community in Mumbai, India. *The Breast*, 2017; 31(1): 85-89.
49. Early Breast Cancer Trialists collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy, *The Lancet*, 1992; 339 (8784): 1-15.
50. Ginseng G, Lauer J, Zelle S, Baeten S, Baltussen R. Cost effectiveness of strategies to combat breast, cervical, and colorectal cancer in Sub-Saharan Africa and South East Asia: Mathematical modelling study. *BMJ*. 2012; 344: e614-e614.
51. The American Cancer Society. Breast Cancer Prevention and Early Detection. 2014. En: <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/moreinformation/breastcancerearlydetection/breast-cancer-early-detection-ac-recs-bse>. Fecha de acceso: Agosto de 2017
52. Okobia MN, Bunker CH, Okonofua FE, Osime U. Knowledge, attitude and practice of Nigerian women towards breast cancer: A cross-sectional study. *World J. Surg. Oncol*. 2006; 4: 11.
53. Shapiro S: Periodic Screening for Breast Cancer: the Health Insurance Plan Project and its Sequelae, 1963-1986. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 198.
54. Hassan L, Mahmoud N, Miller A, Iraj H, Mohsen M, Majid J, Mojgan, M. (2015). Evaluation of effect of self-examination and physical examination on breast cancer. *The Breast*, 24(4): 487-490.
55. Game J, Edwards M. Parametric models of therapeutic efficacy in breast cancer. *N Engl J Med*, 1996; 344(19): 1270-1271,
56. Fisher B: Personal contributions to progress in breast cancer research and treatment. *Semin Oncol*, 1996; 23(4): 414-427.
57. Hellman S. Karnofsky Memorial Lecture. Natural history of small breast cancers. *J Clin Oncol*, 1994; 12(10): 2229-2234.
58. Fisher B, Redmond C, Fisher E, Bauer M, Wolmark N, Wickerham D, Foster R. Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med*, 1985; 312(11): 674-681.
59. Jacobson JA, Cowan KH, D'Angelo T, Steinberg S, Pierce L, Okunieff P. Ten-year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of stage I and I1 breast cancer. *N Engl J Med*, 1995; 332(14): 907-911.

60. Sarrazin D, Le M, Arriagada R, Contesso G, Fontaine F, Spielmann M, Lacour J. Ten years results of a randomized trial comparing conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol*, 1989; 14(3): 177-184.
61. McGuire K, Santillan A, Kaur P, et al. Are mastectomies on the rise? a 13-year trend analysis of the selection of mastectomy versus breast conservation therapy in 5865 patients. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(10): 2682-2690.
62. Smith G, Xu Y, Shih Y, et al. Breast-conserving surgery in older patients with invasive breast cancer: current patterns of treatment across the United States. *J Am Coll Surg*. 2009;209(4): 425.e2-433.e2.
63. Agarwal S, Pappas L, Neumayer L, Kokeny K, Agarwal J. Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. *JAMA surgery*, 2014; 149(3): 267-274.
64. Ragaz J, Jackson S, Le N, Plenderleith I, Spinelli J, Basco V, Coldman A. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in nodepositive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med*, 337(14): 956-962
65. Hellman S. Stopping metastases at their source. *N Engl J Med*, 1997; 337(14): 996-997.
66. Stewart TH. Postmastectomy radiotherapy: More than a local matter. *The Lancet*, 1994; 344(8919): 351-352.
67. Folkman J, Watson K, Ingber D, Hanahan D. Induction of angiogenesis during the transition from hyperplasia to neoplasia. *Nature* 1989; 339(6219): 58-61
68. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nature Medicine* 1995, 1(1): 27-30.
69. Folkman J. Tumour angiogenesis. En Mendelson J, Howley PM, Israel MA, Liota LA, eds. *The Molecular Basis of Cancer*. Philadelphia, WB Swanders, 1995, 206-232.
70. Holmgren L, O'Reilly M, Folkman J. Dormancy of micrometastases: balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression. *Nature Medicine*, 1995; 1(2): 149-153.
71. Baum M, Chaplain M, Anderson A, Douek M, Vaidya J. Does breast cancer exist in a state of chaos? *European journal of cancer*, 1999; 35(6): 886-891.
72. Hynes R. *Fibronectins*. New York, Springer-Verlag, 1990
73. Demaria S, Pikarsky E, Karin M, et al. Cancer and inflammation: promise for biologic therapy. *J Immunother* 2010; 33(4): 335-51
74. Baum M, Budzar A, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9324): 2131-9.
75. Pellegrini I, Rapti M, Extra J, et al. Tailored chemotherapy based on tumour gene expression analysis: breast cancer patients' misinterpretations and positive attitudes. *Eur J Cancer Care*, 2012; 21(2): 242-50
76. Bauer K: *Mutationstheorie der Geschwulst-Entstehung*. Berlin: Julius Springer Verlag; 1928.
77. Watson J, Crick F. Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 1953; 171(4356): 737-738.
78. Cobb M: 1953: when genes become "information". *Cell*, 2013; 153(3): 503-506.
79. Ashley D. The two "hit" and multiple "hit" theories of carcinogenesis. *Br J Cancer*, 1969; 23(2): 313-328
80. Fearon E, Vogelstein B: A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 1990; 61(5): 759-767.
81. Hanahan D, Weinberg R: The hallmarks of cancer. *Cell*, 2000; 100(1):57-70.
82. Cleaver J. Photosensitivity brings light to a new transcription-coupled DNA repair cofactor. *Nat Genet*, 2012; 44(5): 447-478.
83. Stratton M, Campbell P, Futreal P. The cancer genome. *Nature*, 2009; 458(7239): 719-724.
84. Rosenfeld S. Are the somatic mutation and tissue organization field theories of carcinogenesis incompatible? *Cancer Inform*, 2013, 12(1): 221-229.
85. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu V, Zhou S, Diaz L, Kinzler K. Cancer genome landscapes. *Science*, 2013; 339(6127): 1546-1558.
86. Tomasetti C, Vogelstein B, Parmigiani G: Half or more of the somatic mutations in cancers of self-renewing tissues originate prior to tumor initiation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013; 110(6): 1999-2004.
87. Sheikh A, Hussain S, Ghori Q, Naeem N, Fazil A, Giri S, Al Tamimi D. The spectrum of genetic mutations in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015; 16(6): 2177-85.
88. Nik-Zainal S, Davies H, Staaf J, Ramakrishna M, Glodzik D, Zou X, Van Loo P. Landscape of somatic mutations in 560 breast cancer whole-genome sequences. *Nature*, 2016; 534(7605): 47-54.
89. Versteeg R: Cancer: tumours outside the mutation box. *Nature*, 2014; 506(7489): 438-439.
90. Mack S, Witt H, Piro R, Gu L, Zuyderduyn S, Stütz A, et al: Epigenomic alterations define lethal CIMP-positive ependymomas of infancy. *Nature*, 2014; 506(7489): 445-450.
91. Parker M, Mohankumar K, Punchihewa C, Weinlich R, Dalton J, Li Y, Lee R, et al: C11orf95-RELA fusions drive oncogenic NF- κ B signalling in ependymoma. *Nature*, 2014; 506(7489): 451-455.
92. Grivennikov S, Greten F, Karin M: Immunity, Inflammation, and Cancer. *Cell*, 2010; 140(6): 883-899.
93. Da Cunha A. Genetic analysis of the polymorphism of color pattern in *Drosophila polymorpha*. *Evolution*, 1949; 3(3): 239-251.

94. Slavkin H, Greulich R. Extracellular Matrix Influences on Gene Expression. New York: Academic Press Inc; 1975: 833.
95. Mecham R, Madaras J, Senior R. Extracellular matrix-specific induction of elastogenic differentiation and maintenance of phenotypic stability in bovine ligament fibroblasts. *J Cell Biol*, 1984; 98(5): 1804-1812.
96. Zhe X, Cher M, Bonfil R. Circulating tumor cells: finding the needle in the haystack. *Am J Cancer Res*, 2011; 1(6): 740-751.
97. Brücher B, Jamall I. Epistemology of the origin of cancer: a new Paradigm. *BMC Cancer*, 2014; 14(1): 331.

ARTÍCULO ORIGINAL

Manejo de pacientes con tumores de células germinales en primera recaída

Management of patients with germinal cell tumors in first relapse

Raúl Vera-Gimón , Carlos Sucre , Héctor Salazar , Bárbara Martínez , Lillian Vivas

Fecha de sometimiento: 10/10/2019, fecha de aceptación: 09/07/2020

Disponible en internet: 01/12/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.113>

Abstract

Germ cell tumors (GCT) are the most common malignant neoplasms affecting young men aged 15 to 35 years. Patients with previous stage 2 and 3 who relapse offer a great challenge to the Medical team. The optimal therapy for these patients with recurrent disease is still poorly defined. Options include second-line chemotherapy regimens at conventional doses which combine cisplatin and ifosfamide, with vinblastine, etoposide or paclitaxel, or alternatively high-dose chemotherapy with stem cell support. As there is still no conclusive evidence from clinical trials, the indications for the use of high-dose chemotherapy remain unclear. Most of the present literature is based in retrospective studies. Second relapse treatment options should be individualized according to the patient and his previous treatment. Surgical resection of residual masses in patients with negative markers after chemotherapy is a key element for successful therapy. Currently, patients in Venezuela who have relapses should receive treatment with any of the established regimens that are used at conventional doses in the second line, however in some cases they should receive treatment in an oncology center with a multidisciplinary team having access to treatment with high dose chemotherapy and to oncologist surgeons who are experts in this area.

Keywords: testicular cancer, germ cell tumor, nonseminomatous, relapse, treatment.

Resumen

Los tumores de células germinales (TCG) son las neoplasias malignas más comunes y afectan especialmente a hombres jóvenes de 15 a 35 años de edad. Los pacientes con estadios 2 y 3 que recaen ofrecen un gran reto para el tratamiento inicial de la primera recaída. La terapia óptima para estos pacientes depende de su tratamiento inicial y está pobremente definida. Las opciones incluyen regímenes de segunda línea de quimioterapia a dosis convencionales que combinan cisplatino e ifosfamida, con vinblastina, etopósido o paclitaxel, o quimioterapia de altas dosis con soporte de células madre. En vista de que todavía no hay evidencia concluyente en los ensayos clínicos, las indicaciones para el uso de quimioterapia de altas dosis permanecen poco claras y se basan en estudios fundamentalmente retrospectivos. El tratamiento en la segunda recaída debe individualizarse según el paciente y el tratamiento previo. La resección quirúrgica de masas residuales luego de la quimioterapia es un elemento clave para una terapia exitosa en pacientes con marcadores tumorales negativos. Actualmente, en Venezuela los pacientes que presentan recaídas deben recibir tratamiento con cualquiera de los regímenes establecidos que se utilizan a dosis convencionales en segunda línea. En algunos casos, los pacientes deben recibir tratamiento en centros de oncología con un manejo multidisciplinario que permita el acceso a tratamiento con altas dosis de quimioterapia y a cirujanos oncólogos expertos en esta patología.

Palabras clave: cáncer testicular, tumor de células germinales, no seminomatoso, recaída, tratamiento.

Introducción

Los tumores de células germinales (TCG) de testículo constituyen la mayoría (95%) de los cánceres testiculares a nivel mundial, junto con otras neoplasias raras como los linfomas y los tumores del estroma gonadal (1). En las últimas 5 décadas se han logrado cifras de supervivencia muy elevadas en pacientes con TCG. La quimioterapia,

la cirugía y la radioterapia, cuidadosamente aplicadas mediante estudios aleatorizados, han demostrado resultados curativos muy elevados en pacientes con TCG (1). Sin embargo, 30% de los pacientes con enfermedad metastásica recaen después del primer tratamiento y, hasta ahora, las decisiones con relación al tratamiento de estos pacientes son sumamente complejas (2).

Los pacientes con enfermedad anatómicamente confinada con marcadores normales y dependiendo del sitio de recaída después de recibir quimioterapia inicial, pueden lograr su curación con una cirugía de rescate (3). Sin embargo, la mayoría de estos pacientes recaen con enfermedad metastásica diseminada y deben ser tratados con una quimioterapia de rescate, incluyendo quimioterapia a dosis convencionales o quimioterapia en altas dosis. La elección del tratamiento inicial para el cáncer testicular recidivante es controversial y uno de los mayores retos clínicos es determinar cuáles pacientes deben ser tratados con dosis convencionales de rescate vs quimioterapia a altas dosis (1). Los pacientes en estadios 2 y 3 que recaen ofrecen un gran reto en el tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento, el médico oncólogo debe evaluar la histología inicial, los marcadores tumorales, la extensión y sitios de la enfermedad, el esquema de tratamiento previo y luego escoger un tratamiento óptimo (4).

Hay 2 grupos de pacientes con recaídas que requieren tratamientos especiales: a) los pacientes con teratoma creciente, condición que aparece durante o al finalizar la quimioterapia y b) los pacientes con recaídas tardías, con marcadores negativos. Estos pacientes se benefician de la cirugía inmediata, que debe ser realizada por cirujanos oncólogos expertos en este tipo de procedimiento, sobre todo, con dominio del área retroperitoneal, tórax y por supuesto con experiencia en cirugía vascular (4).

Elementos malignos pueden encontrarse en los especímenes de patología, y el manejo clínico de estos pacientes constituye un reto para el grupo de trabajo (5).

En el escenario de pacientes con progresión durante una administración adecuada de quimioterapia, o lo que llamamos enfermedad refractaria, en lo posible deben ser tratados con protocolos que utilizan altas dosis de quimioterapia seguidos de la cirugía de rescate si presentan masas residuales.

En este artículo se realiza una revisión sobre el manejo de los TCG en primera recaída, ya que es importante tener una amplia experiencia clínica en la toma de decisiones para así aumentar la supervivencia de estos pacientes.

Métodos

La búsqueda de información se llevó a cabo en el periodo comprendido entre febrero y diciembre de 2019. Se consultaron bases de datos de Pubmed y Cochrane utilizando los términos MeSH y DeCS requeridos en idioma inglés (testicular cancer, germ cell tumor, non-seminomatous, relapse, treatment) y español (cáncer testicular, tumor de células germinales, no seminomatoso, recaída, tratamiento). Como criterios de inclusión se abordaron estudios con un número de por lo menos 15 pacientes con un seguimiento no menor de 2 años para los pacientes en primera recaída. Se revisaron 100 artículos —entre 1986 y 2019— de forma manual, seleccionándose 55 artículos de revisión, serie de casos y ensayos clínicos a través de un comité de 5 evaluadores expertos. Adicionalmente, se hizo una revisión de los tratamientos que se utilizan en pacientes con dos o más recaídas.

Evaluación del paciente antes del tratamiento de rescate

Los pacientes que recaen después de su manejo inicial deben ser claramente evaluados con la historia clínica, marcadores tumorales y estudios radiológicos.

Hay que ser lo más precisos para determinar la presencia de una recaída y debe establecerse con la determinación de la α -fetoproteína (AFP), la gonadotropina coriónica humana (HCG) así como la LDH, con los estudios radiológicos (4). En nuestra opinión, es importante tener en cuenta que para el diagnóstico, manejo, pronóstico, tratamiento y seguimiento adecuados de los pacientes con TCG en recaída se debe hacer un uso racional de la tomografía axial computarizada y de los marcadores tumorales.

Se han observado elevaciones transitorias de los mismos con normalización espontánea. La evaluación cuidadosa y repetida por un profesional con experiencia determinará si dichos marcadores aumentan o se mantienen sin cambios, luego de los estudios apropiados para excluir el diagnóstico de enfermedad activa y así vigilar estos casos

para evitar la quimioterapia innecesaria (6). Las alteraciones pulmonares, por la toxicidad debido al uso de bleomicina o manifestaciones de la sarcoidosis, pueden confundirse con enfermedad progresiva, mientras que el uso de la marihuana, la infección por mononucleosis infecciosa reciente y sustancias que causan reacciones cruzadas con la hormona luteinizante (LH) pueden elevar la HCG (2,7). Altos niveles de AFP pueden ser observados en alcoholismo, hepatitis, cirrosis y obstrucción biliar (8,9). En algunas familias se puede observar una elevación discreta de la AFP en el rango de 15 a 20 ng/ml (normal 0 a 8 ng/ml) (10).

En algunas ocasiones, sobre todo cuando hay niveles muy elevados de la HCG antes del inicio de la quimioterapia, ésta puede descender marcadamente durante los primeros ciclos, luego hacer un plateau, para finalmente descender lentamente a niveles normales. Esta situación no debe confundirse con una respuesta incompleta al tratamiento, por lo que se debe esperar hasta que haya un claro incremento de la HCG para considerar que el paciente presenta una recaída (11). Por otra parte, la LDH no es específica para enfermedad y usualmente su valor refleja volumen tumoral (2).

La recaída en sitios santuarios, como el cerebro o la presencia de un segundo primario en el testículo contralateral, deben descartarse cuando se elevan los marcadores en ausencia de enfermedad radiológica progresiva (2).

Factores pronósticos en la primera recaída

En 1996, Beyer y colaboradores fueron los primeros en establecer los factores pronósticos para la respuesta y supervivencia de pacientes con tumores germinales recidivantes tratados con altas dosis de quimioterapia, logrando desarrollar un modelo de pronóstico en un estudio retrospectivo de 310 pacientes tratados con varios regímenes de altas dosis de quimioterapia en cuatro centros de tratamiento en Europa y Estados Unidos (12). Se observó que los factores asociados con resultados adversos fueron: tumores de células germinales no seminomatosos y primario mediastinal, HCG mayor o igual a 1000 UI/L, enfermedad progresiva antes del tratamiento con altas dosis de quimioterapia y enfermedad refractaria al cisplatino. Con estos factores se asignaron a tres grupos: buen pronóstico, intermedio o malo, con tasas de supervivencia libre de recaída del 51%, 27% y 5% respectivamente (12).

En 2010, el Grupo Internacional de Estudio de Factores Pronósticos (13), en un estudio multicéntrico en 38 centros de tratamiento europeos y americanos, desarrolló un modelo actualizado de los factores pronósticos adversos (Tabla 1) y de acuerdo con un análisis multifactorial y la jerarquía de cada uno de estos factores, permitió agruparlos de la siguiente manera: 1) tumores extragonadales; 2) respuesta completa e incompleta con normalización de los marcadores; 3) respuesta incompleta sin normalización de los marcadores y enfermedad estable; 4) enfermedad progresiva; 5) intervalo libre de enfermedad menor de 3 meses; 6) elevación de la alfafetoproteína a más de 1000 ng/ml; 7) elevación de la HCG a más de 1000 U/l y 8) presencia de metástasis hepáticas, óseas o cerebrales en la terapia de rescate. En este estudio, los pacientes con TCG en recaída se agruparon en diferentes categorías (0) = 0; (1 o 2 factores) = 1; (3 o 4) = 2 y (5 o más factores) = 3 (Tabla 1) De acuerdo con las posibilidades de recaída, estos grupos se clasifican en: muy bajo riesgo (-1), bajo riesgo (0), riesgo intermedio (1), alto riesgo (2) y muy alto riesgo (3).

Tabla 1. Score pronóstico para pacientes con Tumores de células germinales (seminoma y no seminoma)

Parámetro	0	1	2	3
Tu primario	Gonadal	Extragenital		Mediastinal No seminoma
Respuesta previa	RC/RP (-)	RP (+) / EE	EP	-
ILP (meses)	>3 meses	≤ 3 meses		-
AFP	Normal	≤ 1000	> 1000	-
HCG	≤ 1000	> 1000		-
HOC	No	Si		-

Sumatoria del Score (Validación de 0 a 10 puntos)

Categoría de acuerdo a la sumatoria del Score: 0 = 0 puntos, Categoría 1 = 1-2 puntos, Categoría 2 = 3-4 puntos, Categoría 3 = 5 o más puntos.

Añadir puntuación al Score: Seminoma puro = - 1 punto; No seminoma o Tu Mixto = 0 puntos.

Score Pronóstico final: (-1 punto = Muy Bajo Riesgo; 0 puntos = Bajo Riesgo

1 punto = Riesgo Intermedio; 2 puntos = Alto Riesgo; 3 puntos = Muy alto riesgo

Abreviaturas: ILP: intervalo libre de progresión; RC: respuesta completa; RP (-): respuesta parcial con normalización de los marcadores; RP (+): respuesta parcial sin normalización de los marcadores; EP: enfermedad progresiva; HOC: metástasis hepáticas, óseas, y/o cerebrales

Tomado de Prognostic factors in Patients with Metastatic Germ Cell Tumors who Experience Failure with first Line Chemotherapy Cisplatin based chemotherapy: The International prognostic factors Study Group J Clin Oncol 28:4906-4911; 2010. Traducción propia.

Se ha establecido que los pacientes con seminoma puro tienen mejor pronóstico, por lo tanto son considerados de muy bajo riesgo (-1).

Los factores pronósticos adversos más importantes fueron la presencia de tumor mediastinal en pacientes con tumores no seminomatosos y luego la elevación de la alfa fetoproteína >1000 ng/ml, así como enfermedad progresiva antes del tratamiento de rescate (Tabla 1) (13). La Tabla 2 muestra la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global de acuerdo con las categorías pronósticas.

Lo importante de ese análisis fueron los criterios estrictos de elegibilidad y la utilización de quimioterapia moderna de primera línea, así como el uso de quimioterapia eficaz de rescate. Se excluyeron pacientes que recibieron quimioterapia de intensificación en primera línea y se eligieron solo pacientes que presentaron documentación

inequívoca de enfermedad progresiva antes del tratamiento de rescate.

Aunque se trató de un estudio retrospectivo, y se utilizaron diferentes tipos de tratamientos de acuerdo al centro de referencia, este análisis de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global permitió establecer diferentes categorías pronósticas.

Se llevó a cabo en múltiples centros de diferentes países con experiencia en el tratamiento de pacientes con TCG, lo cual hizo posible que la parcialización por un determinado tratamiento fuera menos probable.

Los pacientes con las categorías pronósticas intermedio, alto y muy alto presentaron una supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global igual o menor de 40,1% y 58,3% respectivamente (ver Tabla 2).

Tabla 2. Tasas de Supervivencia de acuerdo a Categorías pronósticas

Tasas de Supervivencia de acuerdo a Categorías Pronósticas							
Categoría Pronóstica	Score	N° Pacientes	%	HR	95% IC	SLP 2 años	SG 3 años
Muy bajo	-1	76	13,0	1		75,1	77,0
Bajo	0	132	22,6	2,17	1,32 a 3,58	51,0	65,9
Intermedio	1	219	37,4	3,20	2,00 a 5,11	40,1	58,3
Alto	2	122	20,9	4,85	2,98 a 7,89	25,9	27,1
Muy Alto	3	36	6,1	11,70	6,70 a 20,45	5,6	6,1
Sin clasificación		69					

Abreviaturas: SLP: supervivencia libre de progresión; SG: Supervivencia global; HR: hazard ratio.

Tomado de "Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experience failure with first line chemotherapy cisplatin based chemotherapy: The International prognostic factors Study Group J Clin Oncol 28:4906-4911; 2010." Traducción propia.

Abreviaciones: SLP 2 supervivencia libre de progresión a los 2 años. El hazard rate fue calculado para la supervivencia libre de progresión a los 2 años, SG 3 supervivencia Global a los 3 años.

La Figura 1 mostró la curva de supervivencia libre de progresión de acuerdo al método de Kaplan y Meier.

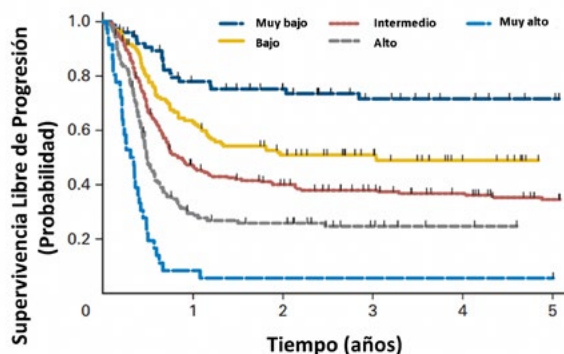


Figura 1. Supervivencia libre de progresión de acuerdo a las categorías pronósticas.

Tomado de Lorch A. Management of Refractory Germ Cell Cancer. ASCO EDUCATIONAL BOOK: 1- 324-329, 2018. Traducción propia.

Quimioterapia a dosis convencionales

Dependiendo de los factores pronósticos, la quimioterapia a dosis convencionales puede rescatar del 13 al 68 % de los pacientes en recaída. Los esquemas de tratamiento que combinan cisplatino e ifosfamida con etopósido (VIP), vinblastina (VeIP) o paclitaxel (TIP) tienen la misma eficacia. (14,15,16). Hasta ahora, cuatro ciclos de cisplatino/ifosfamida/paclitaxel, cisplatino/ifosfamida/etopósido, o cisplatino/ifosfamida/vinblastina deben considerarse como la primera opción para la quimioterapia a dosis convencionales dependiendo del tratamiento previo (Tabla 3) (4).

Tabla 3. Regímenes de Quimioterapia más utilizados

Régimen	Dosis	Aplicación	Número de ciclos
VIP			
Cisplatino	20mg/m ²	IV Día 1 al día 5	4 cada 21 días
Ifosfamida+Mesna	1.2 g/m ²	IV Día 1 al día 5	
Etoposido	80 mg/m ²	IV Día 1 al día 5	
VeIP			
Cisplatino	20mg/m ²	IV Día 1 al día 5	4 cada 21 días
Ifosfamida +Mesna	1.2 gm/m ²	IV Día 1 al día 5	
Vinblastina	0.11mg/kg	IV Día 1 y día 2	
TIP			
Cisplatino	20mg/m ²	IV Día 1 al día 5	4 cada 21 días
Ifosfamida +Mesna	1.2 gm/m ²	IV Día 1 al día 5	
Paclitaxel	200/m ²	IV 24 H día 1	

Mesna 240 mg/m²-300mg/m² IV en 15 minutos antes de la administración de la Ifosfamida, hora 4 y hora 8.

Dependiendo de los factores pronósticos, los regímenes empleados a dosis convencionales no son claramente superiores entre si (14,18,19,20).

Se destaca la experiencia del Hospital Memorial de Nueva York, en 43 pacientes con primario gonadal, que habían obtenido una respuesta completa con la primera línea de tratamiento; fueron tratados con 4 ciclos con el esquema TIP (paclitaxel, ifosfamida y cisplatino) y se logró un 63% de remisiones con un seguimiento medio de 69 meses. El elevado número de respuestas completas (70%) enfatiza la selección de los pacientes de acuerdo con los factores pronósticos antes del tratamiento para obtener resultados favorables utilizando dosis convencionales de quimioterapia (14).

En un ensayo clínico en fase II, donde se estudió el uso de la quimioterapia TIP por cuatro ciclos como quimioterapia de rescate en pacientes con TCG metastásico con recaída al tratamiento inicial BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino), se observó una respuesta favorable del 60% con una tasa de supervivencia al año del 70% en 43 pacientes evaluables para respuesta. El 38 % de los pacientes se encontraba libre de enfermedad al año. El grupo de pacientes de buen pronóstico de este estudio obtuvo resultados similares a los obtenidos por el Grupo del MSKCC (14) a pesar de que se utilizó una dosis menos intensa de quimioterapia y no se utilizó factor estimulante de colonias de granulocitos de rutina.(16)

Recientemente, se publicó un estudio en fase I/II con el objetivo de mejorar la tasa de respuesta y duración del régimen TIP agregando gemcitabina (Gem-TIP) en 20 pacientes con TGC en recaída luego de recibir cisplatino. La dosis máxima tolerada de gemcitabina fue 1200 mg/m² con una tasa de respuesta completa global del 50% y una supervivencia del 68%. Se concluyó que la gemcitabina se puede agregar a la quimioterapia TIP, con una tolerancia aceptable y sin comprometer la intensidad de la dosis de los otros medicamentos (17). Estos resultados deben comprobarse en un número mayor de pacientes.

No hay ningún estudio prospectivo que haya comparado TIP con VeIP. En nuestra opinión, cualquiera de estos dos regímenes de quimioterapia puede ser utilizado en segunda línea cuando se utilizan dosis convencionales de quimioterapia. En la Tabla 4 se describen diferentes Instituciones con experiencia en el tratamiento de pacientes con fallas al tratamiento de primera línea. En nuestra opinión, cuando se utilizó quimioterapia a dosis convencionales se obtuvo una supervivencia libre de enfermedad similar con los esquemas utilizados y probablemente las diferencias se debieron a los factores de riesgo antes del tratamiento de segunda línea.

La experiencia de la Universidad de Indiana se destaca con un 68% de sobrevida global con la aplicación de altas dosis de quimioterapia.

Tabla 4. Resultados de los distintos protocolos de rescate en segunda línea en tumores germinales recurrentes

Resultados de los distintos Protocolos de Rescate en Seguridad Línea, en Tumores Germinales Recurrentes			
Protocolo QT	Institución	N° Pacientes	Tasa de Remisión Durable
VeIP	IU	135	23.7%
VeIP/VIP	MSKCC	56	23%
VeIP/VIP	EBMT	128	35%
Paclitaxel	MSKCC	31	13%
TIP	MSKCC	46	*63%
TIP	MRC	43	36%
TIP	Esloveno	17	47%
VIP.VeIP→ADQT	EBMT	135	42%
IVIP.VeIP→ADQT	IU	136	68%
TIP→ADQT	Aleman	62	25%
TIP + Gem	UHS	20	68%

*Grupo de pronóstico favorable, de primario testicular que tuvieron respuesta completa previo a recaída.

Abreviaturas: ADQT: altas dosis de quimioterapia; VeIP: vinblastina, ifosfamida y cisplatino; VIP: etopósido, ifosfamida y cisplatino; TIP: paclitaxel, ifosfamida y cisplatino.

Gem: gemcitabina

Tomado de Sonpavde G, Hutson T and Roth B. Management of Recurrent Testicular Germ Cell Tumors. The Oncologist 12:51-61;2007. Modificación y traducción propia.

Altas dosis de quimioterapia

En la Universidad de Indiana, altas dosis de quimioterapia con el uso de células precursoras han sido utilizadas desde 1986. La sustitución de las células precursoras de la médula ósea por la

utilización de células precursoras periféricas logró que el procedimiento fuera menos costoso y menos complicado (19). Sin embargo, el uso de altas dosis de quimioterapia en primera línea de rescate es controversial. En un estudio retrospectivo llevado a cabo desde febrero de 1996 a diciembre de 2004 en la Universidad de Indiana se usaron células precursoras de la médula ósea para rescatar el sistema hematopoyético luego de altas dosis de quimioterapia (19). Se observó que de 135 pacientes que recibieron el tratamiento de segunda línea, 94 (70%) tuvieron probabilidades de supervivencia a largo plazo en los diferentes grupos pronósticos. Este régimen puede usarse en tercera línea y en líneas sucesivas de tratamiento en pacientes con enfermedad refractaria al platino (19).

En 2005, un ensayo clínico en fase III (IT94) comparó dosis convencionales de quimioterapia con altas dosis de quimioterapia entre febrero de 1994 y septiembre de 2001 en 280 pacientes de 43 instituciones de 11 países, siendo asignados de forma aleatoria para recibir cuatro ciclos de cisplatino, ifosfamida y etopósido (o vinblastina) o tres ciclos con la misma combinación seguidos de un ciclo de altas dosis de carboplatino, etopósido y ciclofosfamida (CarboPEC) con soporte de células madre hematopoyéticas. Este estudio concluyó que no se encontró una mejoría en la supervivencia global con la utilización de un solo ciclo de altas dosis de quimioterapia con carboplatino, etopósido y ciclofosfamida. Las tasas de remisión duraderas fueron similares en ambos grupos. Las muertes por toxicidad representaron el 3% en el grupo que recibió el VIP o VeIP, y 7% en el grupo de pacientes que recibieron altas dosis de quimioterapia. La supervivencia global fue de 53% en ambos grupos (20).

En un estudio de 2007, que tuvo como objetivo evaluar la dosis óptima de carboplatino, así como la eficacia y la tolerancia de la quimioterapia secuencial utilizando dosis convencionales de paclitaxel e ifosfamida seguida de 3 ciclos de tratamiento con altas dosis de carboplatino y etopósido en 48 pacientes con factores pronósticos adversos, se confirmó una buena tolerancia y eficacia del tratamiento con una supervivencia a los 5 años del 51% (21).

Posteriormente en el año 2011, un grupo internacional de investigadores comparó retrospectivamente dosis convencionales de quimioterapia con altas dosis de quimioterapia en pacientes en primera recaída.

Concluyeron que las altas dosis de quimioterapia fueron superiores en todos los grupos pronósticos excepto en los pacientes de bajo riesgo con respecto a supervivencia global (22). El tratamiento con altas dosis de quimioterapia logró mejores resultados.

La Universidad de Indiana realizó un análisis actualizado donde se trataron 364 pacientes con TCG recidivantes con altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de células madre de sangre periférica entre 2004-2014. Se observó que existió una supervivencia libre de progresión del 60% y una supervivencia global del 66% a los dos años. La tasa de mortalidad relacionada con este tratamiento fue del 2,5% (23).

En 2014 se publicó un estudio australiano con el objetivo de evaluar el tratamiento TI-CE que consistió en una combinación de taxol e ifosfamida seguido de altas dosis de quimioterapia con carboplatino y etopósido seguido de trasplante de células madre en 17 pacientes con TCG recidivante. Este estudio demostró resultados alentadores con una sobrevida libre de progresión y una sobrevida global de 59% y 71% respectivamente a los dos años. Se logró una sobrevida del 90% para quienes recibieron este tratamiento durante la primera recaída (24).

El uso de un solo ciclo de VIP seguido de 3 ciclos de altas dosis de quimioterapia provee un beneficio similar a tres ciclos de VIP seguido de 1 ciclo de altas dosis de quimioterapia; sin embargo, la metodología del estudio y las muertes tóxicas pueden ser responsables por los resultados (25). Añadir otro medicamento como la ifosfamida o la ciclofosfamida al régimen de altas dosis de quimioterapia ha resultado en una toxicidad importante específicamente a nivel del riñón (20).

No se han realizado ensayos clínicos aleatorizados en fase III que demuestren que altas dosis de quimioterapia en ciclos sucesivos o más, deban ser utilizadas como tratamiento de rescate de segunda línea; sin embargo, un estudio multicéntrico retrospectivo de 1594 pacientes que progresaron después de un tratamiento inicial basado en Cisplatino, clasificó los pacientes de acuerdo a factores de riesgo en: muy bajo riesgo, bajo riesgo, riesgo intermedio, alto riesgo y muy alto riesgo. Las tasas de curación fueron comparadas entre los pacientes que recibieron altas dosis de quimioterapia o dosis convencionales. El tratamiento con altas

dosis fue superior en todos los grupos exceptuando los pacientes de bajo riesgo (25).

El estudio TIGER (26) es una colaboración internacional que agrupa muchos centros de América del Norte, Europa y Australia con el objetivo de determinar cuál sería el enfoque óptimo de la quimioterapia de rescate inicial en pacientes con TCG avanzado. Está investigando si el uso de quimioterapia TI-CE con paclitaxel e ifosfamida por 2 ciclos seguido de 3 ciclos de una alta dosis de carboplatino y etopósido es superior a las dosis convencionales de quimioterapia. Estos pacientes tratados con dosis convencionales reciben 4 ciclos de quimioterapia con el régimen TIP (26,27). Este estudio ya se encontraba en curso con un avance del 16% para principios de 2017 y se espera que los resultados puedan establecer definitivamente si las dosis convencionales o las altas dosis de quimioterapia deben utilizarse en pacientes con una primera recaída (27). Sin embargo, este estudio no va a definir el número óptimo de ciclos a utilizar con altas dosis de quimioterapia ni el subgrupo de pacientes que se van a beneficiar de un número determinado de ciclos como lo han afirmado investigadores del grupo suizo (28). En la Tabla 5 se observan diferentes experiencias con la utilización de altas dosis de quimioterapia.

En Venezuela, actualmente se utilizan dosis convencionales de quimioterapia con VeIP, VIP o TIP en primera recaída.

Segundas y posteriores recaídas

En los pacientes que presentan enfermedad refractaria o recidivante a los dos primeros esquemas de tratamiento a dosis convencionales y cuando no se disponga de tratamiento con altas dosis de quimioterapia hemos utilizado el esquema EP/OMB, que consiste en la administración de etopósido 200 mg/m² IV y cisplatino 100mg /m² con metotrexate intratecal alternando cada 8 a 10 días con vincristina 1 mg/m², metotrexate 1 gm/m² día 1 seguido de leucovorin 32 horas del inicio del metotrexate y bleomicina 10 mg/m² IV en 24 horas día 2. Este tratamiento ha sido utilizado en pacientes con metástasis cerebrales con resultados aceptables (29). Sin embargo, se recomienda que en los casos de múltiples recaídas cada paciente sea individualizado según sus características y el tratamiento previo recibido. Aunque se pueden lograr remisiones a largo plazo y curaciones, las probabilidades de curación

Tabla 5. Resultados de los distintos protocolos de quimioterapia a altas dosis en tumores germinales recurrentes

Autor	Año	Institución	N	QT	Dosis	Ciclos	Tasa de remisión con duración de más de 2 años %
Einhorn (18)	2007	IUMC	184	Carboplatino Etopósido	700 mg/m ² 750 mg/m ²	2	41
Pico (21)	2005	IGR	280	PEI or VeIP vs PEI o VeIP seguido de CarboPEC	Carboplatino EV día 1, Etopósido 450 mg/m ² /día, EV, Ciclofosfamida 1600 mg/m ² /día, EV) y mesna (3600 mg/m ² /día. mg/m ² /day día1-día 4	4	53
Kondagunta GV (22)	2007	MSKCC	48	TI-CE	Paclitaxel 200 mg/m ² EV por 24 h. Día 2-4: Ifosfamida 2 g/m ² /d con protección mesna, Carboplatino según AUC Etopósido 400 mg/m ² EV x3	2 Paclitaxel e Ifosfamida 3 Carboplatinno y Etopósido.	51
Adra (24)	2017	IUMC	364	Carboplatino + Etopósido	Carboplatino 700 mg/m ² y Etopósido 750 mg/m ² x 3days	2	SLP 66% A los dos años
Lewin (25)	2014	PMCC	17	TI-CE	Paclitaxel 200 mg/m ² día 1 / ifosfamida 2 g/m ² / día 2-4 seguida de carboplatino (AUC dividida en 3. dosis/etopósido (400 mg/m ² /día 1-3	2 Paclitaxel e Ifosfamida 3 Carboplatinno y Etopósido.	59 % SLP 71 % SG

TICE: Paclitaxel e Ifosfamida seguido de Carboplatino y Etopósido. MSKCC Memorial Sloan-Kettering Cancer CentEV: endovenoso, ABC: área bajo la curva. IGR: Institute Gustave Roussy. SGH: Southampton General Hospital

PMCC: Peter MacCallum Cancer Centre. IUMC: Indiana University Medical Center, MBSCC: Melvin and Bren Simon Cancer Center, UHS: University Hospital Southampton NHS Foundation Trust. NR: No reportado.

son bajas en pacientes que presentan recaídas múltiples (30,31). Varias combinaciones dobles de agentes activos como gemcitabina, oxaliplatino, paclitaxel e irinotecan han sido probados en ensayos clínicos recientes (32-36) (ver Tabla 6).

Un estudio con altas dosis de quimioterapia que se realizó en pacientes con segundas recaídas o más, demostró que las probabilidades de curación eran menores al 20%. Las altas dosis de quimioterapia se recomiendan en pacientes que han fallado al tratamiento con dosis convencionales (37). En los últimos años, se ha utilizado el tratamiento basado en la combinación de gemcitabina y oxaliplatino con o sin paclitaxel en pacientes con múltiples recaídas, logrando de 7 a 18% de remisiones duraderas +/- cirugía de las masas residuales (38,39,40), con una toxicidad aceptable; sin embargo, estos resultados deberían mejorarse.

Se ha utilizado la combinación de paclitaxel, cisplatino y gemcitabina que ha logrado remisiones prolongadas mayores de 2 años en el 18% de los

pacientes (41). Bokemeyer y colaboradores utilizaron la combinación de gemcitabina, oxaliplatino y paclitaxel después de un seguimiento medio de 5 meses (rango 0-20) y 15% de los pacientes se mantuvieron en remisión completa con una duración media de 8 meses (1 a 17+). Las toxicidades más importantes grado 3 / 4 fueron anemia (7%), leucopenia (15%) y trombocitopenia (49%) (42). En el año 2016, el grupo de Indiana publicó un régimen de quimioterapia curativa (sin platino) utilizando paclitaxel y gemcitabina en 32 pacientes con TCG recidivantes luego de recibir quimioterapia de altas dosis, observándose un 12,5% de tasa de supervivencia a largo plazo (43).

En un estudio de 30 pacientes, tratados previamente con quimioterapia de rescate, el uso de epirubicina y cisplatino logró respuestas mayores en el 23 % de los pacientes con epirubicina y cisplatino +/- resección de las masas residuales (44). El etopósido como agente único en pacientes con tumores de células germinales refractarios ha logrado un 14% de respuestas duraderas (45). La temozolomida

también se ha utilizado en pacientes con tumores de células germinales. En un estudio de 20 pacientes intensamente tratados con esquemas múltiples a base de cisplatino, se administró temozolomida a la dosis de 150 mg/m² x 5 días pudiendo escalar a 200mg/m² x 5 días si no hubiese toxicidad grado 2. Dos pacientes presentaron respuestas de 3,5 y 9 meses (10% de respuestas globales) con una supervivencia libre de progresión y una supervivencia global de 1,5 y 3,1 meses respectivamente (46). Se ha utilizado la combinación de oxaliplatino y bevacizumab en pacientes previamente tratados con altas dosis de quimioterapia obteniéndose un 27,6 % de respuestas incluyendo una respuesta completa (47).

El inmunomodulador y anti angiogénico lenalidomida también se ha utilizado en pacientes con tumores de células germinales y múltiples recaídas. En el año 2009 se publicó una serie de casos sin ninguna otra opción de tratamiento, donde se administró 25 mg VO días 1-21, en ciclos de 28 días a cuatro pacientes con múltiples recaídas después de quimioterapia basada en platino. Luego de 4 semanas todos los pacientes presentaron enfermedad progresiva con un incremento de los marcadores séricos y progresión en la tomografía axial computarizada. Concluyeron que es un tratamiento que se tolera bien pero carece de eficacia en aquellos pacientes con TCG recidivantes que han sido tratados anteriormente con cisplatino (48).

El papel de los tratamientos dirigidos a objetivos moleculares ha sido evaluado en pacientes que no han respondido o han recaído después de la utilización de los esquemas que se han utilizado en primera o recaídas posteriores. Sunitinib fue utilizado en pacientes previamente tratados y solo se logró estabilización de la enfermedad en 5 de 10 pacientes tratados. El resto de los pacientes presentó enfermedad progresiva (49). Everolimus fue utilizado en 26 pacientes de 6 centros alemanes a la dosis de 10 mg diarios y después de 12 semanas no se observó ninguna respuesta, la supervivencia libre de progresión fue de 0% y solo un paciente presentó enfermedad estable. Se concluyó que el everolimus no era activo en pacientes con tumores de células germinales intensamente tratados o con enfermedad refractaria (50). Los primeros resultados de un estudio fase II que utilizó el pembrolizumab, un anticuerpo Anti-PD1, no demostró actividad importante de este medicamento como agente único (51).

Brentuximab vedotin es un anticuerpo conjugado que combina un agente antitubular con un anticuerpo monoclonal anti CD-30 específico, que ha sido evaluado en tumores de células germinales refractarios CD-30 positivos. Un estudio publicado en el año 2017, que incluyó siete pacientes con TCG o tumores de los cordones sexuales logró dos respuestas: una respuesta completa duradera y otra parcial. Los pacientes que respondieron satisfactoriamente fueron aquellos con TCG con un perfil de toxicidad muy bajo, siendo una opción para el manejo de esta patología de difícil manejo (52). Sin embargo, se recomienda que en los casos de múltiples recaídas cada paciente debe ser individualizado según sus características y el tratamiento previo (4).

Discusión

El tratamiento de los pacientes con tumores de células germinales de primera línea depende de la histología, estadio clínico y marcadores tumorales. Generalmente, se requiere una combinación de medicamentos como el etopósido y cisplatino con o sin bleomicina y la cirugía para resecar las masas residuales. Esta estrategia permite la curación de la mayoría de los pacientes con tumores de células germinales (1).

30% de los pacientes con enfermedad metastásica recaen y representan un reto para el grupo multidisciplinario que se encarga de manejar estos pacientes (2).

Los factores pronósticos más importantes antes del tratamiento de rescate son la presencia de tumores mediastinales extragonadales, respuesta al tratamiento inicial, intervalo libre de enfermedad, niveles elevados de Alfa fetoproteína y HCG, así como la presencia de metástasis cerebrales, hepáticas y óseas (13).

El debate que se presenta hoy en día es si los pacientes en recaída deben recibir dosis convencionales o altas dosis de quimioterapia con apoyo de células madre, tomando en cuenta los factores de riesgo y si hay algún subgrupo de pacientes que pueda recibir dosis convencionales de quimioterapia y así poder prescindir de estos tratamientos con altas dosis que tienen una morbilidad y mortalidad importantes, así como un costo muy elevado.

Al existir pocos estudios aleatorios (20, 25) de pacientes que presentan una recaída después del

Tabla 6. Resultados de los distintos protocolos de quimioterapia en segundas y posteriores recaídas

Autor	Año	Institución	N	QT	Dosis	Ciclos	Tasa de remisión durable %
Pectasides (32)	2004	AUH	18	Oxaliplatino Irinotecan	85 mg/m ² día 1-15 80 mg/m ²	6	17
Pectasides (33)	2004	AUH	26	Gemcitabina Oxaliplatino (GEMOX)	1000mg/m ² días 1-8 130mg/m ² 1 día c/3sem	6	14
Theodore (34)	2004	IGR	26	Oxaliplatino (Ox) combinado con paclitaxel	130 mg/m ² 85mg/m ²	3	8
Miki (35)	2002	KUMS y OMCC	18	Irinotecan Cisplatino Nedaplatino	100-200 mg/m ² 20mg/m ² x5	5-4	53 a los 5 años
De Giordi (36)	2006	IOR	18	Gemcitabina Oxaliplatino	1250mg/m ² días 1-8 130mg/m ² 1 día c/3sem	3	17
Lorch (37)	2010	UGM	49	Cisplatin Etopósido Ifosfamida Paclitaxel	20mg/m ² x 5 75mg/m ² x5 1.2g/m ² x 5 (VIP) (TIP)	3	17
Mulherin (38)	2015	IUSCC	32	Paclitaxel Gemcitabina	175mg/m ² 100 mg/m ² 1000 mg/m ² Días 1,8 y 15 c/4sem	6	12,5
Kollmansberger (39)	2004	UMTC	35	Gemcitabina Oxaliplatino	1000 mg/m ² (día 1, 8) 30 mg/m ² (día 1)c/21 d	2	46
Hinton (40)	2002	IUMC	10	Paclitaxel Gemcitabina	110 mg/m ² 1000 mg/m ² (días 1, 8, 15; c/28 d)	6	30
Nicolai (41)	2009	IRCCS	22	Paclitaxel Cisplatin Gemcitabina	80 mg/m ² , 50 mg/m ² , 800 mg/m ² Los días 1 y 8, cada 3 sem	4	18
Bokemeyer (42)	2007	UMCE	41	Paclitaxel Gemcitabina Cisplatin	80 mg/m ² 800mg/m ² 800mg/m ² (ambos días 1-8) 130mg/m ² (c/21d)	2	17
Einhorn (43)	2007	IUMC	32	Paclitaxel Gemcitabine	100 mg/m ² 1,000 mg/m ²	6	5
Bedano (44)	2006	IUMC	30	Cisplatin Epirubicin	20 mg/m ² días 1-5 c/3 sem. 90 mg/m ² día 1 c/3 sem.	4	59 %
Miller (45)	1990	IUMC	22	Etopósido	50mg/m2 Vo	3	-
Maroto (46)	2011	UGM	20	Temozolomida	130mg/m ² por 5 días c/4 sem	4	10
Jain (47)	2014	IUMC y MBSCC	29	Oxaliplatino y Bevacizumab Bevacizumab	85 mg/m ² al inicio reajustado a 65 mg/m ² 10 mg/kg c/2sem	Hasta 14 ciclos	Duración media de la respuesta 5 meses
Oechsle (48)	2010	UMCE	4	Lenalidomida	25 mg en los días 1-21	Día 1-21 de un ciclo de 28 días	-
Adra (51)	2018	IUMC	12	Pembrolizumab	200mg c/3sem	3	-

AUH: Attikon University Hospital, KUMS: Kyoto University Medical School, OMCC: Osaka Medical Center for Cancer, IOR: Instituto Oncológico Romagnolo, IGR: Institute Gustave Roussy, UMTC: University of Tuebingen Medical Center, IUMC: Indiana University Medical Center, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale di Tumori, UMCE: University Medical Centre Eppendorf, UGM: University of Giessen and Marburg, IUSCC: Indiana University Simon Cancer Center

tratamiento inicial o con enfermedad refractaria, la utilización de quimioterapia en altas dosis en este momento se basa fundamentalmente en estudios retrospectivos.

La utilización de un tercer antineoplásico, como la ciclofosfamida adicional al carboplatino y al etopósido utilizados en el tratamiento de altas dosis después de tres ciclos de VeIP/VIP, pudo ser responsable de la toxicidad y de haber logrado resultados similares a 4 ciclos de VeIP/VIP (20).

La metodología del estudio y la utilización de varios ciclos de inducción antes del tratamiento con altas dosis puede ocasionar mayor toxicidad y resultados inferiores (25).

Un estudio retrospectivo que comparó dosis convencionales de quimioterapia con altas dosis de quimioterapia en pacientes en primera recaída concluyó que la supervivencia global fue superior con las altas dosis de quimioterapia en todos los grupos pronósticos, excepto en los pacientes de bajo riesgo (22). Sin embargo, las cifras bajas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes con riesgo intermedio, alto y muy alto requiere de nuevos tratamientos capaces de mejorar la supervivencia de este grupo de pacientes.

Es importante reconocer la labor del grupo de Indiana comandado por el Doctor Einhorn, quienes han realizado un esfuerzo sostenido durante muchos años en el estudio de esta enfermedad (19, 23). Ellos realizaron un análisis actualizado donde trataron 364 pacientes con TCG recidivantes o refractarios con 2 ciclos de altas dosis de carboplatino/etopósido y trasplante autólogo de células madre de sangre periférica entre 2004-2014. Se observó que existió una supervivencia libre de progresión del 60% y de supervivencia global del 66% a los dos años. La tasa de mortalidad relacionada con este tratamiento fue del 2,5% (23). En un análisis de multivarianza, los factores pronósticos fueron: tratamiento con altas dosis de quimioterapia en la segunda recaída vs tercera recaída o más; sensibilidad al cisplatino, situación del primario, histología, riesgo de acuerdo a la clasificación internacional (IGCCCG) antes del tratamiento inicial y hCG mayor de 1000 MIU/ml (23).

Sin embargo, no hay suficiente evidencia basada en estudios prospectivos de que altas dosis de quimioterapia son superiores a dosis convencionales. El estudio TIGER va a permitir conocer si el uso

de quimioterapia con paclitaxel e ifosfamida por 2 ciclos, seguido por 3 ciclos de alta dosis de carboplatino y etopósido es superior a las dosis convencionales de quimioterapia con el régimen TIP por 4 ciclos (26). Sin embargo, este estudio no va a definir el número óptimo de ciclos a utilizar con altas dosis de quimioterapia.

Se piensa que estos pacientes con tumores de células germinales en primera recaída deben ser tratados por grupos multidisciplinarios con experiencia en el manejo de pacientes en recaída y enfermedad refractaria; deben ser manejados por centros de excelencia en el manejo de tumores de células germinales.

En nuestra opinión, los pacientes con riesgo intermedio, alto y muy alto de recaída de acuerdo a Lorch y colaboradores (22), deben ser tratados con protocolos de altas dosis de quimioterapia hasta que se disponga de mejor evidencia de acuerdo con nuevos estudios prospectivos y aleatorios.

Es muy importante no solo conocer los factores pronósticos antes del tratamiento sino considerar la situación temporal, anatómica y bioquímica en el momento de la recaída.

En nuestro país, sin embargo, no se dispone de recursos para tratar a nuestros pacientes con factores adversos con altas dosis de quimioterapia y deben ser tratados con dosis convencionales de quimioterapia con VeIP, VIP o TIP que son los regímenes de quimioterapia que han logrado mejores resultados. El grupo de la Universidad de Indiana logró un porcentaje de 23,7% de pacientes libres de enfermedad con un mínimo de seguimiento de 6 años y con la utilización del régimen VeIP (vimblastina, ifosfamida y etoposido) en pacientes tratados previamente con esquemas de tratamiento basados en etopósido y cisplatino. Ninguno de los pacientes con tumores extragonadales seminomatosos obtuvo una respuesta completa (53).

No hay estudios prospectivos que hayan comparado el régimen TIP con el régimen VeIP en pacientes en primera recaída que hayan recibido tratamiento de primera línea basado en Etopósido y Cisplatino. Un estudio prospectivo podría aclarar cuál de estos dos tipos de tratamiento es superior.

TIP o VeIP podrían ser alternativas cuando se utilizan dosis convencionales de quimioterapia.

Se necesita investigar acerca de nuevos tratamientos en pacientes con segundas y posteriores recaídas. Los análisis contemporáneos han definido las principales características moleculares de los tumores de células germinales, donde se incluyen altas tasas de inestabilidad cromosómica del isocromosoma 12p asociado con mutaciones somáticas recurrentes de los genes KIT y KRAS (54).

Objetivos moleculares concretos, que incluyen las vías de señalización de TP53- MDM2 y PI3K que están presentes en una proporción significativa de pacientes con enfermedad resistente al cisplatino, pueden ser tomados en cuenta como opciones terapéuticas futuras (55).

Conclusiones

El manejo de los pacientes con tumores de células germinales en primera recaída sigue siendo un problema para los oncólogos. En Venezuela, los pacientes que presentan recaídas deben recibir tratamiento con cualquiera de los regímenes establecidos que utilizan dosis convencionales en segunda línea. En algunas ocasiones, es necesario referir a los pacientes a centros de oncología con un manejo multidisciplinario que permita el acceso a cirujanos oncólogos expertos y a especialistas con experiencia en altas dosis de quimioterapia. Los resultados en segundas y terceras recaídas son poco prometedores; sin embargo, se pueden lograr respuestas que pueden prolongar la vida de nuestros pacientes.

Agradecimientos

Agradecemos al Doctor Angel Sosa y a la Señora Sonia Leon Ponte por su trabajo en la preparación de este manuscrito.

Referencias Bibliográficas

- Adra N, Einhorn LH: Testicular cancer update. Clin Adv Hematol Oncol 15: 386-396;2017
- Rashdan S, Einhorn LH. Salvage Therapy for patients with germ Cell Tumors. J Clin Pract 12: 437-443; 2016.
- Murphy BR, Breeden ES, Donohue JP, et al: Surgical salvage of chemo refractory germ cell tumors. J Clin Oncol 11:324-9; 1993
- Lorch, A., Management of Refractory Germ Cell Cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2018(38): p. 324-329
- 5Donadio AC, Motzer RJ, Bajorin DF. Chemotherapy for teratoma with malignant transformation. J Clin Oncol 12:4285-4291; 2003.
- Morris MJ, Bosl GJ. Recognizing abnormal marker results that do not reflect disease in patients with germ cell tumors. The Journal of urology. 2000 Mar 1;163(3):796-801.
- Klein EA. Tumor markers in testis cancer. Urol Clin North Am 20:67-73. 1993
- Gemá JR, Llanos M, Tabernero JUM et al. False elevation of alpha-fetoprotein associated with liver dysfunction in germ Cell tumors. Cancer 72:2491- 2494;1993.
- Bloomer JP, Waldmanm TA, McIntyre KR et al. Alpha-fetoprotein non neoplastic hepatic disorders. JAMA 233:38-41;1975.
- Schefer H, Mattman S, Joss RA. Hereditary persistence of Alpha fetoprotein. Case report and review of the literature Ann Oncol 9:667-672;1998.
- Zon RT, Nichols C. Einhorn LH management strategies and outcomes of germ cell tumor patients with very high human chorionic gonadotropin levels. J Clin Oncol 16:1294-1297,1998
- Beyer J, Kramar A, Mandanas R et al High dose Chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariable analysis of prognostic variables J Clin Oncol 14:2638-2645,1996.
- Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experience failure with first line chemotherapy cisplatin-based chemotherapy: The International prognostic factors Study Group J Clin Oncol 28:4906-4911;2010.
- Kondagunta GV, Bacik J, Donadio A et al. Combination of Paclitaxel, ifosfamide and cisplatin is an effective second line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. J Clin Oncol 23:6549-6555;2005.
- Loehrer PJ Sr, Lauer R, Roth BJ, et al. Salvage therapy in recurrent germ cell cancer: ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. Ann Intern Med.109:540-546;1988
- Mead GM, Cullen MH, Huddart R, et al. MRC Testicular Tumor Working Party. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. Br J Cancer 93:178-184;2005
- McKenzie HS, Mead G, Huddart R, White JD, Rustin GJ, Hennig IM, Cozens K, Cross N, Bowers M, Wheeler MJ. Salvage chemotherapy with gemcitabine, paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin for relapsed germ cell cancer. Clinical genitourinary cancer1;16(6):458-465;2018
- Sonpavde G, Hutson T and Roth B. Management of Recurrent Testicular Germ Cell Tumors. The Oncologist 12:51-61;2007.
- Einhorn LH, Williams SD, Chamness et al. High dose chemotherapy and Stem cell rescue for metastatic germ cell tumors. N Engl J Med 357:340-348;2007.

20. Pico J, Rosti G, Kramar A et al. A randomized trial of High dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumors. *Ann Oncol*;16;1152-1159;2005.
21. Kondagunta GV, Acik J, Scheinfeld J et al. Paclitaxel plus Ifosfamide followed by high dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. *J Clin Oncol* 25:85-90;2007.
22. Lorch A, Bascoul-Molleri Caroline, kramar A et al. Conventional Dose Versus high dose Chemotherapy as first Salvage treatment in male patients with germ Cell Tumors: Evidence from a large Data base. *J Clin Oncol* 29:2178-2184;2011
23. Adra N, Abonour R, Althouse SK, et al. High-Dose Chemotherapy and Autologous Peripheral-Blood Stem-Cell Transplantation for Relapsed Metastatic Germ Cell Tumors: The Indiana University Experience. *J Clin Oncol* 35 (10) :1096-1102;2017
24. Lewin J, Dickinson M, Voskoboinik M, Collins M, Ritchie D, Toner G. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in relapsed or refractory germ cell tumors: outcomes and prognostic variables in a case series of 17 patients. *Internal Medicine Journal* 44(8):771-8;2014
25. Lorch A, Kleinhans A, Kramar A et al. Sequential versus single high dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: long term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 30;800-805;2012.
26. Feldman D, Huddart R, Hall E, et al. Is high dose therapy Superior to conventional Dose therapy as initial Treatment for relapse germ Cell Tumors? The Tiger trial. *J Cancer* 2: 374-377;2011
27. McHugh DJ, Feldman DR. Conventional-dose versus high-dose chemotherapy for relapsed germ cell tumors. *Advances in urology*. 2018;2018.1-7
28. Gossi F, Sphan M, Zweifel M et al. LETTER TO THE EDITOR. Comparison of three or fewer high doses chemotherapy cycles as salvage treatment in germ cell tumors in first relapse: Bone marrow transplantation 52:334-336;2017
29. Rustin G.R.S., Newlands ES, Bagshawe K et al. Successful Management of Metastatic and Primary Germ Cell tumors to the Brain. *Cancer* 57:2108- 2113;1986
30. Kolmansberger C, Nichols C, Bokemeyer C. Recent advances in management of patients with platinum-refractory testicular germ cell tumors. *Cancer* 106:1217-1226; 2006
31. Porcu P, Bhatia S, Einhorn LH. Results of treatment after relapse from high- dose chemotherapy in germ cell tumors, *J Clin Oncol* 18:1181-1186;2000
32. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, et al. Oxaliplatin and irinotecan plus granulocyte-colony stimulating factor as third-line treatment in relapsed or cisplatin-refractory germ-cell tumor patients: a phase II study. *Eur Urol* 46:216-221;2004
33. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. *Ann Oncol* 15;493-497;2004
34. Theodore C, Flechon A, Fizazi K, et al. A phase II multicenter study of oxaliplatin (Ox) in combination with paclitaxel (Px) in patients (pts) who failed cisplatin (CDDP) based chemotherapy (CT) for germ cell tumors (GCT), *Proc Am Soc Clin Oncol* 23:389 Abst 4534;2004
35. Miki T, Mizutani Y, Nonomura N, et al. Irinotecan plus cisplatin has substantial antitumor effect as salvage chemotherapy against germ cell tumors. *Cancer* 95:1879-1885; 2002
36. De Giorgi U, Rosti G, Aieta M, Testore F, Burattini L, Fornarini G, Naglieri E, Re GL, Zumaglini F, Marangolo M. Phase II study of oxaliplatin and gemcitabine salvage chemotherapy in patients with cisplatin-refractory non Seminomatous germ cell tumor. *Eur Urol*.50(5):1032-9;2006
37. Lorch A, Neubauer A, Hackenthal M, et al. High dose chemotherapy (HDCT) as second salvage treatment in patients with multiple relapsed or refractory germ cell tumors. *Annals Oncol* 21: 820-825;2010.
38. Mulherin BP, Brames MJ, Einhorn LH. Long-term survival with paclitaxel and gemcitabine for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. *Am J Clin Oncol*.38(4):373-6;2015
39. Kolmansberger C, Beyer J, Liersch R, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 22:108-114;2004.
40. Hinton., Catalano P, Einhorn LH et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine in refractory germ cell tumors (E9897): A trial of the eastern cooperative Group. *J Clin Oncol* 20:1859-1863;2002.
41. Nicolai N, Necchi A, Gianni L et al: long term results of a combination of paclitaxel, cisplatin and gemcitabine for salvage therapy in male germ cell tumors *BJU INT* 104:340-346;2009.
42. Bokemeyer C, Oechsle K, Honecker F, Mayer F, Hartmann JT, Waller CF, Böhlke I, Kollmannsberger C. Combination chemotherapy with gemcitabine, oxaliplatin, and paclitaxel in patients with cisplatin-refractory or multiply relapsed germ-cell tumors: a study of the German Testicular Cancer Study Group. *Annals Oncol* 19(3):448-53;2008
43. Einhorn L, Brames M, Juliar B et al. Phase II study of Paclitaxel and Gemcitabine salvage Chemotherapy for germ cell tumors after progression following high dose chemotherapy with tandem bone transplant. *J Clin Oncol* 25(5):513-516;2007
44. Bedano P, Brames M, Williams S et al. Phase II study of Epirubicin and Cisplatin salvage chemotherapy in patients with Refractory Germ Cell tumors. *J Clin Oncol* 24:5403-5407;2006.
45. Miller JC, Einhorn LH. Phase II study of daily oral Etoposide in refractory Germ Cell tumors. *Sem Oncol* 17:(1 supp 2) 36-39,1990.
46. Maroto P, Huddart R, García del Muro X, et al, Brief Report: phase II multicenter study of Temozolomide in patients with cisplatin resistant Germ Cell tumors. *Oncology* 80:219-22,2011.

47. Jain A, Brames MJ, Vaughn DJ, Einhorn LH. Phase II clinical trial of oxaliplatin and bevacizumab in refractory germ cell tumors. *American J of Clin Oncol* 1;37(5):450-3;2014.
48. Oechsle K, Bokemeyer C, Honecker F. Lenalidomide in patients with cisplatin- refractory and multiply relapsed germ cell tumors. *Journal of cancer research and clinical oncology. J cancer Res Clin Oncol.*136(1):165-167. 2010
49. Feldman DR, Turkula S, Ginsberg MS, Ishill N, Patil S, Carousso M, Bosl GJ, Motzer RJ. Phase II trial of sunitinib in patients with relapsed or refractory germ cell tumors. *Investigational new drugs.* Aug 1;28(4):523-8:2010
50. Everolimus in multiply relapsed and cisplatin refractory Germ Cell tumors: results of an open label multicenter trial (RADIT) of the German Testicular cancer study group. *J cancer Res Clin Oncol.*145 (3);717-723:2019.
51. Adra N, Einhorn LH, Althouse SK et al. phase II trial of Pembrolizumab in platinum refractory germ cell tumors: a Hoosier Cancer Research Network Study GU-206. *Annals Oncol* 29:209-214;2018.
52. Albany C, Einhorn L, Garbo L, Boyd T, Josephson N, Feldman DR. Treatment of CD30-Expressing Germ Cell Tumors and Sex Cord Stromal Tumors with Brentuximab Vedotin: Identification and Report of Seven Cases. *The oncologist* 23(3):316-23;2018.
53. Loeher PJ, Gonin R, Nichols CR, Weathers T, Einhorn L. Vinblastine plus Ifosfamide plus Cisplatin as Initial Salvage Therapy in recurrent Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol* 16;2500-2504:1998.
54. Lafin J.T., Bagrodia A., Woldu S and Amatruda J.F. New insights into Germ Cell Tumor Genomics. *Andrology* 7;507-515:2019.
55. Bagrodia A, Lee BH, Lee W, Cha EK, Sfakianos JP, Iyer G, Pietzak E, Gao SP, Zabor EC, Ostrovnaya I, Kaffenberger SD. Genetic determinants of cisplatin resistance in Advanced germ Cell tumors. *J Clin Oncol* 20;34(33) 4000-4007:2016.

ARTÍCULO ORIGINAL

Mieloma múltiple: consideraciones especiales sobre el diagnóstico

Multiple Myeloma: Special Diagnostic Considerations

Christian Ramos-Peñañiel^a , Cristina Madera-Maldonado^a , Adrián Santoyo-Sánchez^a , Erika Rojas-González^c , Irma Olarte-Carrillo^b , Adolfo Martínez-Tovar^b , Juan Collazo-Jaloma^a ,

Fecha de sometimiento: 16/12/2019, fecha de aceptación: 03/08/2020

Disponible en internet: 01/12/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.140>

Abstract

Germ cell tumors (GCT) are the most common malignant neoplasms affecting young men aged 15 to 35 years. Patients with Multiple myeloma (MM) is a B-cell neoplasm secondary to various post-germline mutations, characterized by the development of a clone of plasma cells that secrete a specific subtype of immunoglobulin known as the monoclonal component. Anemia, kidney disease, and bone lesions are among the most common clinical manifestations. However, cases showing atypical clinical manifestations that can influence prognosis and quality of life are becoming increasingly frequent. Given that modern MM treatment is highly promising, it is necessary to identify those clinical conditions that limit therapeutic efficacy.

Keywords: Multiple Myeloma; Anemia; Diagnosis.

Resumen

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia originada de células B, secundaria a diversas mutaciones post-germinales y cuya característica es el desarrollo de una clona de células plasmáticas que secretan un subtipo específico de inmunoglobulina conocido como el componente monoclonal. Dentro de las manifestaciones clínicas más comunes se encuentran tanto la anemia, la enfermedad renal y las lesiones óseas, pero cada vez son más los casos que muestran al diagnóstico manifestaciones clínicas atípicas que pueden influir con el pronóstico y con la calidad de vida. Debido a que el tratamiento moderno del MM es altamente prometedor, es necesario identificar aquellas condiciones clínicas que limitan la eficacia terapéutica.

Palabras clave: Mieloma Múltiple; Anemia, Diagnóstico.

Introducción

El mieloma múltiple (MM) es una neoplasia de células B caracterizada por una proliferación descontrolada de células plasmáticas cuyo origen inicial es la médula ósea y puede acompañarse de nichos extramedulares denominados plasmocitomas. Estas células clonales secretarán un tipo específico de inmunoglobulina (habitualmente IgG o IgA) el cual se denomina componente M o monoclonal, detectable en muestras serológicas y de orina; al mismo tiempo, un elemento particular de estas inmunoglobulinas, las cadenas ligeras (kappa o lambda) será detectable con mayor facilidad a nivel urinario y se asocian a un deterioro del funcionamiento renal para el diagnóstico^{1,2}.

La presentación clínica del mieloma múltiple es diversa y va más allá de las manifestaciones clínicas clásicas de dolor lumbar crónico, fracturas localizadas en huesos sometidos a una mayor exigencia mecánica (fémur o húmero), anemia (<10 g/dL), enfermedad renal crónica (creatinina sérica mayor de 2 mg/dL o aclaramiento renal menor de 40 mL/min)^{3,4}.

^a. Departamento de Hematología, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Ciudad de México, México

^b. Laboratorio de Biología Molecular, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Ciudad de México, México

^c. Departamento de Nutrición clínica, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Ciudad de México, México.

Autor para correspondencia: Christian Ramos-Peñañiel **Correo electrónico:** leukemiachop@hotmail.com

El objetivo de esta revisión es brindar un panorama general del proceso diagnóstico del mieloma múltiple, así como las diferentes herramientas disponibles para el diagnóstico y referencia oportuna.

Epidemiología en América Latina

El MM constituye el 1% de todas las neoplasias malignas, y hasta un 10% de las neoplasias hematológicas⁵. Alrededor del mundo, su incidencia es de 4 casos por cada 100,000 habitantes, pero acorde con registros realizados tanto en Estados Unidos como en Europa, la población afroamericana se ve afectada con una mayor frecuencia en comparación con la población asiática o latina⁶. A pesar de haber sido considerada inicialmente una enfermedad del adulto mayor, cada vez resulta más frecuente su ocurrencia en pacientes jóvenes, acompañada de la expresión de características genéticas de mal pronóstico⁷. Aunque en la actualidad existen múltiples fármacos con mecanismos novedosos para el tratamiento tanto de pacientes con diagnóstico de novo como en recaída, en América Latina la mortalidad continúa siendo considerable. Curado y colaboradores, tras analizar la epidemiología del MM en 17 países de Latinoamérica, reportaron que la incidencia más alta de la región se encuentra en Cali (Colombia) con 14.2 casos por 100,000 habitantes; respecto a la mortalidad, Guatemala es el país con mayor proporción de muertes (12.5%), y la más baja ocurre en Brasil con el 1.4%; también indican que la edad promedio es de 60 años, sin mostrar alguna preferencia por el género⁸. En México, el MM representa el 4.2% de todas las neoplasias hematológicas (cifra que dobla la incidencia promedio observada en población caucásica)⁹, y es la discrasia de células plasmáticas más frecuente con el 65% del total, seguida de la amiloidosis (13%), la macroglobulinemia de Waldenström (12%) y la gammopatía monoclonal de significado incierto (MGUS, por sus siglas en inglés “Monoclonal gammopathy of undetermined significance”) (10%)¹⁰.

Manifestaciones clínicas y su relación con el diagnóstico

Históricamente, las manifestaciones clínicas clásicas de los pacientes con MM son: anemia, la hipercalcemia, lesiones óseas y deterioro del funcionamiento renal (CRAB: acrónimo en inglés de los síntomas: calcium, renal, anemia, bone). En la época donde carecíamos

de estudios sofisticados, frecuentemente bastaba la sospecha clínica del CRAB para considerar el inicio del tratamiento de soporte (bifosfonatos, eritropoyetina, hemodiálisis) y el tratamiento definitivo (inmunomoduladores, esteroides o quimioterapia)¹¹.

Ahora, seguimos reconociendo la utilidad clínica del CRAB para orientar la sospecha diagnóstica, e incluso continúa siendo de total utilidad para discriminar entre los casos activos y sintomáticos, de aquellos que solo muestran actividad bioquímica en suero y permanecen asintomáticos como el MM asintomático y la gammopatía monoclonal de significado incierto¹². Es por ello que, de acuerdo con la última actualización presentada por el Grupo internacional de trabajo del mieloma múltiple (por sus siglas en inglés IMWG: “International Myeloma Working Group”), estas manifestaciones clínicas ahora se encuentran englobadas en lo que se llaman eventos definitorios de mieloma múltiple¹³.

Dentro de los diferentes biomarcadores que se han adicionado a los eventos definitorios de MM se encuentran: la confirmación de la clonalidad de las células plasmáticas identificadas en el extendido de médula ósea, la presencia de cadenas ligeras libres (FLC) en suero ≥ 100 mg/L o la presencia de una o más lesiones óseas identificadas a través de una resonancia magnética.

A pesar de tener todo este arsenal diagnóstico, alrededor de un 2% de los pacientes con MM no mostrarán evidencia de algún componente monoclonal detectado tanto por la electroforesis como por inmunofijación¹³. En la Tabla 1 se presentan los criterios diagnósticos de MM al igual que los eventos considerados como definitorios por el IMWG^{12,13}. La Figura 1 resume los principales cuadros clínicos que desarrollan los pacientes con MM y que se detallarán a continuación.

Manifestaciones clínicas asociadas al MM

Anemia

La anemia es la manifestación más frecuente de MM; alrededor del 60% de los pacientes muestran manifestaciones de síndrome anémico al momento del diagnóstico. La fisiopatología de la anemia en estos casos tiene múltiples vías, siendo la disminución en número de progenitores hemáticos

Tabla 1. Criterios diagnósticos del Grupo internacional de trabajo de mieloma múltiple y los trastornos relacionados con las células plasmáticas.

Trastorno	Definición de la enfermedad
Mieloma múltiple latente	Ambos criterios deben cumplirse: • Proteína monoclonal en suero (IgG o IgA) ≥ 3 g/dL, o proteína monoclonal urinaria ≥ 500 mg por 24 horas y/o células plasmáticas de médula ósea clonales 10% a 60% • Ausencia de eventos definitorios de mieloma
Mieloma Múltiple	Ambos criterios deben cumplirse • Células plasmáticas en médula ósea $\geq 10\%$ o plasmocitoma extramedular comprobado por biopsia. • Uno o más de los siguientes eventos que definen mieloma: a. Hipercalcemia: calcio sérico > 11 mg/dL b. Insuficiencia renal: aclaramiento de creatinina < 40 ml por minuto por MDRD c. Anemia: valor de hemoglobina < 10 g/dL d. Lesiones óseas: una o más lesiones osteolíticas al menos de 5 mm de tamaño en la radiografía, tomografía computarizada o tomografía por emisión de positrones e. Porcentaje de células plasmáticas de médula ósea $\geq 60\%$ f. Relación de cadenas ligeras libres en suero ≥ 100 mg/L
Gammopatía monoclonal de importancia indeterminada no IgM	Los 3 criterios deben cumplirse: • Proteína monoclonal tipo no IgM en suero < 3 g/dL • Infiltración linfoplasmocítica de médula ósea $< 10\%$ No hay evidencia de daño a órgano blanco

MDRD: Fórmula abreviada para la detección de insuficiencia renal crónica en atención primaria.

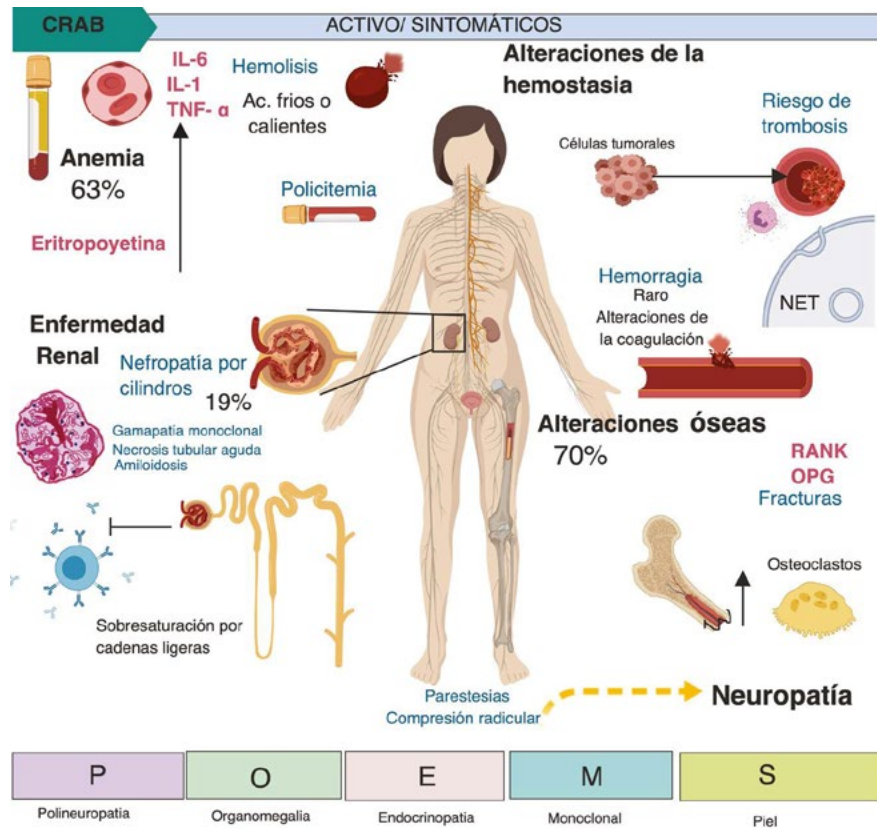


Figura 1. Presentaciones clínicas del mieloma múltiple

Ac: anticuerpos; CRAB: C: calcio elevado, R: riñón, daño renal, A: anemia, B: bone, lesiones óseas; IL-1: interleucina 1; IL-6: interleucina 6; NET: trampas extracelulares de neutrófilos; OPG: osteoprotegerina; RANK: activador del receptor del factor nuclear kappa beta; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

a favor de las clonas neoplásicas en médula ósea la principal condicionante; seguida de una deficiencia de eritropoyetina secundaria a la enfermedad renal concomitante o a las pérdidas hemáticas por sangrados activos u ocultos¹⁴. Otros mecanismos relacionadas al descenso de la hemoglobina en estos pacientes son la depleción de las reservas de hierro, y la sobreproducción de diversas interleucinas como IL-6, IL-1 o TNF-alfa^{2,15}. Curiosamente, debido a que dentro de la fisiopatología del MM se encuentran implicadas vías de señalización como lo son la Janus kinasa (JAK2), algunos casos muy aislados pueden mostrar dentro de su cuadro clínico policitemia, particularmente policitemia vera concomitante¹⁶. Existen también situaciones poco frecuentes que propician la anemia, como la hemólisis mediada por anticuerpos fríos o calientes, y la mielotoxicidad asociada a los diferentes fármacos implicados en el tratamiento del MM¹⁵.

Gascón y colaboradores identificaron, en el registro Europeo de Anemia en Cáncer, que a diferencia de los pacientes con linfoma, los casos con MM mostraron anemia con mayor frecuencia de (85.3%), con cifras de hemoglobina en el rango de los 10-11.9 g/dL de hemoglobina¹⁷.

Es altamente relevante identificar y manejar la anemia para evitar las complicaciones cardiovasculares y la disminución en la calidad de vida¹⁸. El principal tratamiento de la anemia asociada al MM consistía en la administración de concentrados eritrocitarios, pero debido a las diferentes complicaciones relacionadas con la transfusión, esta práctica se ha abandonado y ha sido sustituida por los diferentes tipos de eritropoyetinas recombinantes¹⁹. El uso de estimulantes de la eritropoyesis está considerado dentro de las diferentes estrategias de soporte tanto al momento del diagnóstico como durante la progresión de la enfermedad, a pesar de que su eficacia para incrementar los niveles de hemoglobina sea menor que las transfusiones (60-75% versus 35%)²⁰. Además, en la actualidad las diferentes terapias blanco muestran un incremento considerable en las respuestas hematológicas; por tanto, el uso de las diferentes eritropoyetinas recombinantes se reserva a aquellos pacientes sintomáticos o cuya hemoglobina se mantiene menor a 8 g/dL, y actualmente no hay ensayos que valoren su eficacia en pacientes atendidos con esquemas basados en inmunomoduladores como lenalidomida, inhibidores de proteosoma o los nuevos anticuerpos monoclonales¹⁷.

Neuropatía

Durante décadas se consideró a la neuropatía como una manifestación secundaria a la actividad del MM, teniendo como origen la compresión radicular o medular por las lesiones líticas, el depósito de amiloide o la presencia de crioglobulinemia²¹. Actualmente, con el éxito de los tratamientos oportunos, la neuropatía sigue presente en el espectro clínico del MM, pero debida a los efectos secundarios del uso de ciertos medicamentos (talidomida y bortezomib), y cuya severidad puede complicar el éxito del tratamiento y la calidad de vida de los pacientes^{22,23}. La mayoría de los casos presentan disestesias y parestesias en manos y pies, en menor medida hiperestesia o debilidad muscular, y una minoría de los casos reporta neuropatía autonómica como hipotensión, bradicardia, impotencia y constipación, especialmente en casos con una neuropatía previa concomitante^{24,25}. Otras manifestaciones neurológicas menos frecuentes son el síndrome del túnel de carpo (especialmente en pacientes con amiloidosis primaria o secundaria a MM)²⁶; y dolores articulares, tanto poliarticulares como monoarticulares, muy semejantes a las descritas en artritis reumatoide; al respecto, Eisenman y colaboradores describieron en su serie de 101 pacientes que cerca de un 22% de los casos se identificaron con un daño articular independiente de la infiltración tumoral²⁷.

Anormalidades en hemostasia

En forma semejante a lo que ocurre con otro tipo de tumores, los pacientes con MM presentan un riesgo de trombosis elevado, e incluso la trombosis puede ser la primera manifestación clínica de pacientes con MGUS o MM²⁸. Al respecto, la teoría más plausible hasta ahora señala que las células tumorales son capaces de secretar factores de crecimiento tisular y liberar exosomas que interactúan con los neutrófilos circulantes mediante sus trampas extracelulares denominadas NET (por las siglas neutrophil extracellular traps), ocasionando daño endotelial y favoreciendo así la formación de trombos^{29,30}.

El uso de inmunomoduladores (talidomida, lenalidomida) en el tratamiento del MM también eleva el riesgo de trombosis. Debido a esto, algunos grupos han probado la eficacia de adicionar al tratamiento antiagregantes plaquetarios como ácido acetilsalicílico o heparina de bajo peso para reducir el

riesgo trombótico, obteniendo resultados favorables y equiparables (reducción de eventos trombóticos en 2.27% y 1.2% respectivamente)³¹.

Además del riesgo de trombosis, los pacientes con MM poseen un riesgo elevado de hemorragia. Este riesgo se asocia tanto a una disminución del número de plaquetas circulantes, como a una interacción del componente M sobre el funcionamiento de los factores de coagulación. Alrededor de un tercio de los casos muestran anormalidades por lo menos en un factor de coagulación; siendo el fibrinógeno y el factor VIII los más importantes, clínicamente se puede sospechar de este mecanismo activo en un paciente que presente alteraciones en los valores tanto del tiempo de trombina (TT) como del tiempo parcial de tromboplastina (TTPa) respectivamente³².

El desarrollo de hemofilia secundaria es una manifestación hemostática poco frecuente en MM. Recordemos que la hemofilia es un padecimiento relativamente raro (0.2 -1.9 por millón de habitantes) y de estos, hasta el 10% de los casos se relaciona con algún tipo de neoplasia linfoproliferativa, como los linfomas o el mieloma. Se postula que el desarrollo de la hemofilia se produce por la acción de las inmunoglobulinas sobre el factor VIII, prolongando el TTPa de manera considerable en pacientes con MM e incluso desde etapas tempranas como MGUS³³.

Alteraciones óseas

El MM incrementa 9 veces el riesgo de fractura, siendo los principales sitios las vértebras y las costillas, de las cuales hasta un 11% son de tipo incidental³⁴. Teniendo así que alrededor de un 70% de los pacientes con MM mostraran lesiones esqueléticas al diagnóstico y un 85% lo desarrollará posteriormente al mismo, e incluso, en el 20% de aquellos que se fracturen será motivo de muerte³⁵. En los pacientes con MGUS también se incrementa el riesgo de fracturas principalmente a nivel vertebral (riesgo relativo de 2.7), lo que puede sugerir progresión hacia MM³⁸. De especial interés son las lesiones óseas centrales, es decir, aquellas que se presenten en las estructuras del sistema nervioso central (cráneo y columna vertebral), dado que tienen valor pronóstico respecto a una menor supervivencia³⁹. Hoy en día, disponemos de puntajes para valorar la supervivencia de pacientes que presenten metástasis de MM en columna vertebral, como lo son: el Tokuhashi, Sioutos, Tomita, Van der Linden y Bauer, siendo este

último el que muestra una mayor asociación con la supervivencia en pacientes con metástasis⁴⁰. Al aplicar estos puntajes en pacientes con MM sometidos a un procedimiento quirúrgico vertebral, no muestran una correlación con el pronóstico ya que tanto el puntaje de Tomita como el de Tokuhashi subestiman la supervivencia de estos pacientes, sugiriéndose guiar el pronóstico acorde con el Sistema Internacional de Estratificación (ISS)⁴⁰.

Los avances en la fisiopatología del MM han permitido entender su asociación con otras células en lo que se denomina microambiente. Son diversas las vías de señalización celular implicadas, especialmente las relacionadas con la proliferación celular y la carcinogénesis, como la vía RANK (del inglés: Receptor Activator of Nuclear Factor κ B), su ligando RANKL y osteoprotegerina (OPG)³⁶. La relevancia de esta vía radica en que permite la diferenciación de los osteoclastos con su subsecuente activación, rompiendo el balance óseo y generando las diferentes lesiones líticas características del MM, siendo esta una de las actuales líneas de investigación con fines terapéuticos³⁷.

Enfermedad renal

El deterioro del funcionamiento renal es una de las principales causas de complicaciones relacionadas al MM. A pesar de que en su mayoría el deterioro del funcionamiento renal es relacionado al componente M, la mayoría de las lesiones renales se agrupan en la nefropatía por cilindros, necrosis tubular aguda, nefritis tubulointersticial, amiloidosis, gammapatía monoclonal con depósito de inmunoglobulinas, glomerulopatía inmunotactoide, crioglobulinemia tipo I, glomerulonefritis proliferativa con depósito de IgG, glomerulopatía por C3 con gammapatía glomerular y la histiocitosis por depósito de cristales⁴¹.

Debido a su tamaño, las inmunoglobulinas no pueden filtrarse, pero sí pueden interactuar con las diferentes células del mesangio ocasionando los depósitos observables histopatológicamente; estos depósitos pueden integrarse por cadenas ligeras, ligeras y pesadas o exclusivamente pesadas, siendo la variante de cadenas ligeras la más frecuente (19%)⁴³.

Por otro lado, las cadenas ligeras libres si pueden filtrarse y absorberse en el túbulo contorneado proximal por mecanismos de endocitosis dependiente

de clatrininas a través de los receptores de megalina/cubilina; la sobreproducción de cadenas ligeras libres sobrecarga este sistema contribuyendo con diferentes tipos de alteraciones tubulares⁴².

La alteración renal que se describe con mayor frecuencia es la nefropatía por cilindros compuestos de cadenas ligeras (Kappa o Lambda); en biopsias renales su frecuencia es variable, alcanzando hasta un 47.5%, mientras que la presencia de amiloidosis renal se representa en 7.1 % de los casos⁴⁴. La uromodulina (proteína de Tamm Horsfall) es fundamental para el desarrollo de la nefropatía por cilindros ya que puede inducir agregados con los diferentes compuestos de cadenas ligeras; posteriormente a esto, se induce la activación de neutrófilos y la consecuente activación de vías de señalización como la del factor nuclear κB ^{45,46}. A pesar de que la mayor parte de los complejos son resultado de la interacción con las cadenas ligeras de inmunoglobulinas, recientemente se han descrito casos de cilindros compuestos principalmente de amiloide⁴⁷.

Debido al excedente de cadenas ligeras, los pacientes pueden excretar cantidades significativas de glucosa, bicarbonato y potasio al igual que aminoácidos, entidad que al acompañarse de osteomalacia integra el síndrome de Fanconi secundario (FS)⁴⁸. En la Clínica Mayo, en un estudio realizado entre 1968 y 2002, se identificaron 32 casos con FS relacionados en su mayoría con MM (31%), macroglobulinemia de Waldenström (6%), mieloma asintomático (19%) y MGUS (44%)⁴⁹. Otra de las anomalías descritas solo en casos aislados es la enfermedad de Goodpasture; esta complicación es causada por depósitos de inmunoglobulina que causan hemorragia pulmonar, anemia, neumonitis intersticial y glomerulonefritis⁵⁰.

Actualmente, se reconoce el recambio plasmático como una estrategia terapéutica eficaz en circunstancias como el depósito de cadenas ligeras, complejos inmunes, auto anticuerpos y crioglobulinas^{51,52}.

Estudios de utilidad para el diagnóstico

“¿Qué es esto?”

“¿Qué es esto?”, con esta frase concluye la carta redactada por el Dr. William MacIntyre dirigida al Dr. Henry Bence Jones, fechada el 1º de noviembre de 1845, y que trata acerca de una muestra de orina con características anormales en un paciente con

sospecha de nefrosis y dolor lumbar incapacitante⁵³; a la muerte del paciente, John Dalrymple ejecutó la necropsia y describió un patrón histológico anormal en la mayoría de los huesos del difunto; 30 años después, Waldeyer describió esa morfología celular y la bautizó como células plasmáticas⁵⁴. Gracias a estos hallazgos, en conjunto se realizaron las primeras vinculaciones entre los hallazgos clínicos y alteraciones de laboratorio en pacientes con MM y que continúan vigentes hasta la actualidad.

Los estudios útiles para el diagnóstico de MM los podemos dividir en cuatro grandes rubros (Ver Figura 2):

Iniciales o útiles para la sospecha

Es fundamental partir de la elaboración de una historia clínica completa, poniendo especial énfasis en las manifestaciones clínicas previamente descritas; partiendo de ahí, se solicitarán estudios paraclínicos disponibles en casi cualquier unidad médica: biometría hemática con frotis (búsqueda de apilamiento anormal de los eritrocitos, fenómeno denominado Rouleaux); química sanguínea, incluyendo proteínas séricas, electrolitos séricos, radiografías simples. Es importante recordar que algunos pacientes con MM, y particularmente MGUS, son asintomáticos y el abordaje comienza al detectarse en alteraciones en los paraclínicos de rutina^{55,56}.

Diagnóstico de proteínas

El siguiente paso ante la sospecha de MM es evidenciar la presencia del componente M en sangre u orina (preferentemente en ambas) mediante la cuantificación de inmunoglobulinas séricas, electroforesis de proteínas (en orina, suero o ambos), electroforesis por inmunofijación (en suero, orina o ambos), y proteínas totales en orina de 24 horas. Cuando la electroforesis de proteínas séricas resulta negativa está indicada la inmunofijación y prueba de cadenas ligeras. En este paso también debe aprovecharse la oportunidad para determinar la beta-2-microglobulina sérica, a fin de poder calcular el ISS para establecer el pronóstico del paciente^{13,57}.

Con los elementos recabados hasta este punto tendremos la certeza para descartar o reorientar el proceso diagnóstico hacia otras patologías, como infecciones virales (hepatitis C, virus de

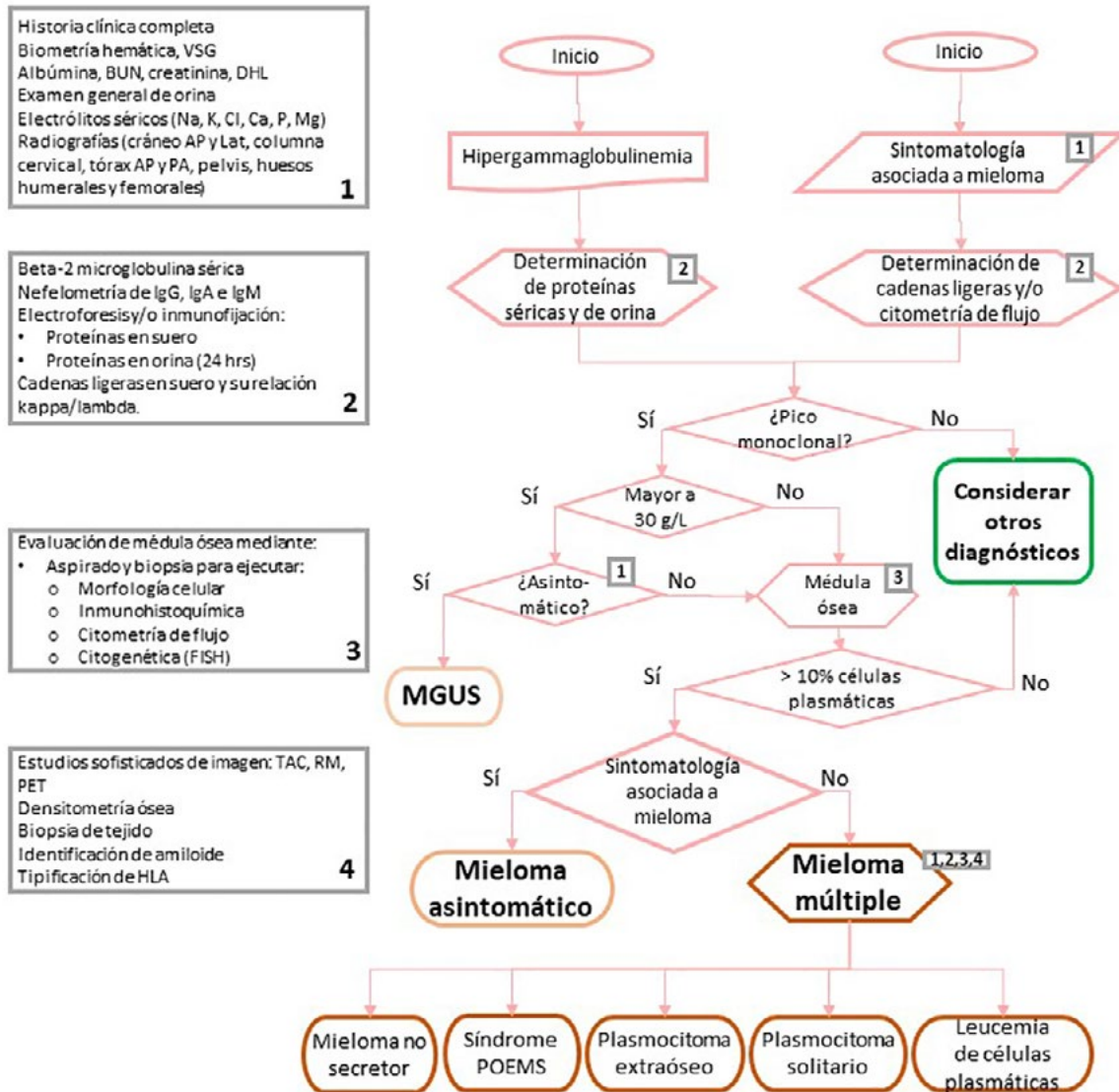


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de los desórdenes de células plasmáticas

Los rectángulos grises indican los estudios complementarios al diagnóstico: 1) Iniciales o de utilidad para la sospecha, 2) diagnóstico de proteínas, 3) conformación diagnóstica, 4) complementos diagnósticos. Se indica en que parte del proceso serán de utilidad cada uno de los mismos.

AP: anteroposterior; BUN: nitrógeno ureico en sangre; Ca: calcio; Cl: cloro; DHL: deshidrogenasa láctica; FISH: hibridación fluorescente in situ; HLA: antígenos leucocitarios humanos; IgA: inmunoglobulina A; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; K: potasio; Lat: lateral; Mg: magnesio; MGUS: gammapatía monoclonal de significado incierto; Na: sodio; P: fósforo; PA: posteroanterior; PET: tomografía por emisión de positrones; POEMS: síndrome de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, componente monoclonal y piel; RM: resonancia magnética; TAC: tomografía computarizada; VSG: velocidad de sedimentación glomerular.

la inmunodeficiencia humana), enfermedades autoinmunes o hepatopatías; o bien de afirmar la presencia de algún desorden de células plasmáticas; si el paciente permanece asintomático nos orientará hacia MGUS, en caso de síntomas, debemos continuar el proceso diagnóstico de MM^{7,56}.

Confirmación diagnóstica

El paso ineludible en el diagnóstico de MM es la evaluación de médula ósea mediante aspirado y/o biopsia, a fin de comprobar la presencia anormal de

clonas plasmáticas, así como el porcentaje y patrón de infiltración a médula ósea. Resulta indispensable determinar el origen clonal neoplásico de las células observadas, por lo que además de la valoración morfológica con tinciones habituales deberán realizarse tinciones inmunohistoquímicas, y la valoración del fenotipo por citometría de flujo (CD38, CD138, CD79a, CD56, CD117, CD20, CD52 y CD10)^{1,57}.

En la era de las medicinas con blancos ultra específicos, es necesario también realizar el cariotipo e hibridación fluorescente in situ (FISH, del inglés fluorescence in situ hybridization) para conocer el perfil de riesgo genético con fines pronósticos, y de ser posible, elegir fármacos específicos. A propósito de estas pruebas, recordar que el riesgo genético en MM se divide en 2 grupos de acuerdo con las alteraciones presentes: riesgo alto: t(4;14), t(14;16), t(14;20), delección de 17p (mediante FISH), delección del cromosoma 13 e hipodiploidia; riesgo estándar: ausencia de cualquier alteración de alto riesgo, hiperdiploidia, t(11;14) y t(6;14) (mediante FISH)^{1,56,57}.

Complementos diagnósticos

Bien sea en la etapa de sospecha diagnóstica o una vez obtenida la confirmación diagnóstica de MM, es indispensable efectuar estudios complementarios para conocer la totalidad del espectro clínico de la enfermedad en el paciente. En primer lugar, tendremos los estudios de imagenología como la resonancia magnética, tomografía computarizada o por emisión de positrones, así como la densitometría ósea, que permitirán la evaluación más detallada de las manifestaciones óseas del MM, especialmente útil en subtipos particulares como lo es el plasmocitoma solitario o extraóseo.

También será de utilidad ejecutar la tipificación de HLA y determinación de amiloide en casos donde se tenga contemplado efectuar un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, o bien, confirmar la presencia de amiloidosis^{13,57}.

Consideraciones finales

Como en todo abordaje diagnóstico, ante la sospecha de MM la directriz principal del abordaje es el cuadro clínico del paciente, aunque no debe despreciarse la proporción de casos que son detectados oportunamente

por alteraciones en los laboratorios sin alguna otra causa aparente. Con el algoritmo diagnóstico presentado también deseamos comunicar que este proceso no es labor exclusiva del especialista hematólogo; como mencionamos en el texto, casi todos los estudios de apoyo diagnóstico en los primeros niveles del algoritmo se encuentran disponibles en la mayoría de unidades médicas, incluso en centro de atención primaria; así entonces, se espera que conforme se avanza en el algoritmo el paciente sea referido a niveles superiores de atención médica para encausar mejor el protocolo diagnóstico usando las técnicas más modernas y sofisticadas, las cuales enteramente recomendamos sean indicadas por el especialista hematólogo a fin de optimizar los recursos.

En conclusión, el mieloma múltiple es una enfermedad con eventos clínicos bien definidos que llevan al diagnóstico o que son parte de la historia de la enfermedad, ya sea por progresión o ante las terapéuticas aplicadas. El médico debe tener conocimientos actualizados sobre los mecanismos moleculares subyacentes en todo momento para prestar atención a las presentaciones atípicas del MM, siendo estas cada vez más frecuentes, todo ello con la finalidad de instaurar oportunamente o modificar las estrategias terapéuticas para disminuir la morbilidad y mantener la mayor calidad de vida posible para el paciente.

Referencias

1. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2018;93(8):1091-1110. doi:10.1002/ajh.25117.
2. Rajkumar S V. Evolving diagnostic criteria for multiple myeloma. *Hematology* 2015;2015(1):272-278. doi:10.1182/asheducation-2015.1.272.
3. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. *Dtsch. Arzteblatt Online* 2016;113(27-28):470-6. doi:10.3238/arztebl.2016.0470.
4. Silbermann R, Roodman GD. Myeloma bone disease: Pathophysiology and management. *J. bone Oncol.* 2013;2(2):59-69. doi:10.1016/j.jbo.2013.04.001.
5. Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy. *Semin. Oncol.* 2016;43(6):676-681. doi:10.1053/j.seminoncol.2016.11.004.
6. Cowan AJ, Allen C, Barac A, Basaleem H, Bensenor I, Curado MP, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis

- for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol.* 2018;4(9):1221-1227. doi:10.1001/jamaoncol.2018.2128.
7. Zweegman S, Palumbo A, Bringhen S, Sonneveld P. Age and aging in blood disorders: multiple myeloma. *Haematologica* 2014;99(7):1133-7. doi:10.3324/haematol.2014.110296.
8. Curado MP, Oliveira MM, Silva DRM, Souza DLB. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. *Cancer Med.* 2018;7(5):2101-2108. doi:10.1002/cam4.1347.
9. Ruiz-Argüelles GJ, Ramírez-Cisneros FJ, Flores-Martínez J, Cernuda-Graham MC. Waldenström's macroglobulinemia is infrequent in Mexican Mestizos: experience of a hematological diseases referral center. *Rev. Invest. Clin.* 2000;52(5):497-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11195177>. Consultado: 9 November 2018.
10. Colunga-Pedraza PR, Gomez-Cruz GB, Colunga-Pedraza JE, Ruiz-Argüelles GJ. Geographic Hematology: Some Observations in Mexico. *Acta Haematol.* 2018;140(2):114-120. doi:10.1159/000491989.
11. Talamo G, Farooq U, Zangari M, Liao J, Dolloff NG, Loughran TP, et al. Beyond the CRAB symptoms: a study of presenting clinical manifestations of multiple myeloma. *Clin. Lymphoma. Myeloma Leuk.* 2010;10(6):464-8. doi:10.3816/CLML.2010.n.080.
12. Nakaya A, Fujita S, Satake A, Nakanishi T, Azuma Y, Tsubokura Y, et al. Impact of CRAB Symptoms in Survival of Patients with Symptomatic Myeloma in Novel Agent Era. *Hematol. Rep.* 2017;9(1):6887. doi:10.4081/hr.2017.6887.
13. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am. J. Hematol.* 2016;91(7):719-734. doi:10.1002/ajh.24402.
14. Ludwig H, Pohl G, Osterborg A. Anemia in multiple myeloma. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2004;2(4):233-41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16163188>. Consultado: 5 November 2018.
15. Beguin Y. Erythropoiesis and Erythropoietin in Multiple Myeloma. *Leuk. Lymphoma* 1995;18(5-6):413-421. doi:10.3109/10428199509059639.
16. Hutchison EJ, Taverna JA, Yu Q, Yeager AM. Polycythaemia: an unusual presentation of multiple myeloma. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016216686. doi:10.1136/bcr-2016-216686.
17. Birgegård G, Gascón P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY. *Eur. J. Haematol.* 2006;77(5):378-86. doi:10.1111/j.1600-0609.2006.00739.x.
18. Mittelman M. The implications of anemia in multiple myeloma. *Clin. Lymphoma* 2003;4(Suppl 1):S23-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14556675>. Consultado: 5 November 2018.
19. Ludwig H. Anemia of hematologic malignancies: what are the treatment options? *Semin. Oncol.* 2002;29(3 Suppl 8):45-54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12082654>. Consultado: 5 November 2018.
20. Ludwig H, Zozer N. Supportive therapy in multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res.* 2011;183:307-33. doi:10.1007/978-3-540-85772-3_15.
21. Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Moreau P, Harousseau J-L, Mohty M. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations. *Haematologica* 2010;95(2):311-9. doi:10.3324/haematol.2009.012674.
22. Brioli A, Mügge L-O, Hochhaus A, Von Lilienfeld-Toal M. Safety issues and management of toxicities associated with new treatments for multiple myeloma. *Expert Rev. Hematol.* 2017;10(3):193-205. doi:10.1080/17474086.2017.1284584.
23. Luczkowska K, Litwinska Z, Paczkowska E, Machalinski B. Pathophysiology of drug-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *J. Physiol. Pharmacol.* 2018;69(2). doi:10.26402/jpp.2018.2.02.
24. Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2005;18(4):673-688. doi:10.1016/j.beha.2005.01.024.
25. Drappatz J, Batchelor T. Neurologic complications of plasma cell disorders. *Clin. Lymphoma* 2004;5(3):163-71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15636691>. Consultado: 9 November 2018.
26. Eroğlu A, Sarı E, Topuz AK, Şimşek H, Pusat S. Recurrent carpal tunnel syndrome: Evaluation and treatment of the possible causes. *World J. Clin. Cases* 2018;6(10):365-372. doi:10.12998/wjcc.v6.i10.365.
27. Elsaman AM, Radwan AR, Akmatov MK, Della Beffa C, Walker A, Mayer CT, et al. Amyloid arthropathy associated with multiple myeloma: a systematic analysis of 101 reported cases. *Semin. Arthritis Rheum.* 2013;43(3):405-12. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.07.004.
28. Cesarman-Maus G, Braggio E, Fonseca R. Thrombosis in multiple myeloma (MM). *Hematology* 2012;17(Suppl 1):S177-80. doi:10.1179/102453312X13336169156933.
29. Leal AC, Mizurini DM, Gomes T, Rochael NC, Saraiva EM, Dias MS, et al. Tumor-Derived Exosomes Induce the Formation of Neutrophil Extracellular Traps: Implications For The Establishment of Cancer-Associated Thrombosis. *Sci. Rep.* 2017;7(1):6438. doi:10.1038/s41598-017-06893-7.
30. Rao AN, Kazzaz NM, Knight JS. Do neutrophil extracellular traps contribute to the heightened risk of thrombosis in inflammatory diseases? *World J. Cardiol.* 2015;7(12):829-42. doi:10.4330/wjcc.v7.i12.829.
31. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 2012;119(4):933-939. doi:10.1182/blood-2011-03-344333.
32. Gogia A, Sikka M, Sharma S, Rusia U. Hemostatic Abnormalities in Multiple Myeloma Patients. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2018;19(1):127-130. doi:10.22034/APJCP.2018.19.1.127.

33. Napolitano M, Raso S, Lanza-Cariccio MR, Carlisi M, Mancuso S, Lipari MG, et al. Acquired Hemophilia A as Early Manifestation of Multiple Myeloma: A Case Report. *J. Hematol. Mult. Myeloma* 2017;2(1):1006.
34. Melton LJ, Kyle RA, Achenbach SJ, Oberg AL, Rajkumar SV. Fracture Risk With Multiple Myeloma: A Population-Based Study. *J. Bone Miner. Res.* 2004;20(3):487-493. doi:10.1359/JBMR.041131.
35. Hansford BG, Silbermann R. Advanced Imaging of Multiple Myeloma Bone Disease. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018;9:436. doi:10.3389/fendo.2018.00436.
36. Roux S, Mariette X. The High Rate of Bone Resorption in Multiple Myeloma is due to RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B) and RANK Ligand Expression. *Leuk. Lymphoma* 2004;45(6):1111-1118. doi:10.1080/10428194310001593193.
37. Roodman GD. Role of the bone marrow microenvironment in multiple myeloma. *J. Bone Miner. Res.* 2002;17(11):1921-5. doi:10.1359/jbmr.2002.17.11.1921.
38. Melton LJ, Rajkumar SV, Khosla S, Achenbach SJ, Oberg AL, Kyle RA. Fracture risk in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J. Bone Miner. Res.* 2004;19(1):25-30. doi:10.1359/JBMR.0301212.
39. Cossu G, Terrier L-M, Benboubker L, Destrieux C, Velut S, François P, et al. Spinal metastases in multiple myeloma: A high-risk subgroup for ISS III patients. *Surg. Oncol.* 2018;27(2):321-326. doi:10.1016/j.suronc.2018.05.005.
40. Leithner A, Radl R, Gruber G, Hochegger M, Leithner K, Welkerling H, et al. Predictive value of seven preoperative prognostic scoring systems for spinal metastases. *Eur. Spine J.* 2008;17(11):1488-1495. doi:10.1007/s00586-008-0763-1.
41. Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2016;25(2):127-37. doi:10.1097/MNH.0000000000000201.
42. Doshi M, Lahoti A, Danesh FR, Batuman V, Sanders PW, American Society of Nephrology Onco-Nephrology Forum. Paraprotein-Related Kidney Disease: Kidney Injury from Paraproteins-What Determines the Site of Injury? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016;11(12):2288-2294. doi:10.2215/CJN.02560316.
43. Motwani SS, Herlitz L, Monga D, Jhaveri KD, Lam AQ, American Society of Nephrology Onco-Nephrology Forum. Paraprotein-Related Kidney Disease: Glomerular Diseases Associated with Paraproteinemias. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016;11(12):2260-2272. doi:10.2215/CJN.02980316.
44. Manohar S, Nasr SH, Leung N. Light Chain Cast Nephropathy: Practical Considerations in the Management of Myeloma Kidney-What We Know and What the Future May Hold. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2018;13(3):220-226. doi:10.1007/s11899-018-0451-0.
45. Ying W-Z, Wang P-X, Aaron KJ, Basnayake K, Sanders PW. Immunoglobulin light chains activate nuclear factor- κ B in renal epithelial cells through a Src-dependent mechanism. *Blood* 2011;117(4):1301-7. doi:10.1182/blood-2010-08-302505.
46. Basnayake K, Ying W-Z, Wang P-X, Sanders PW. Immunoglobulin Light Chains Activate Tubular Epithelial Cells through Redox Signaling. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010;21(7):1165-1173. doi:10.1681/ASN.2009101089.
47. Kurien AA, Fernando ME. Amyloid Proximal Tubulopathy and Amyloid Casts: An Unusual Finding in Multiple Myeloma. *Indian J. Nephrol.* 2018;28(2):160-163. doi:10.4103/ijn.IJN_297_16.
48. Messiaen T, Deret S, Mougenot B, Bridoux F, Dequiedt P, Dion JJ, et al. Adult Fanconi syndrome secondary to light chain gammopathy. Clinicopathologic heterogeneity and unusual features in 11 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(3):135-54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10844934>. Consultado: 9 November 2018.
49. Ma CX, Lacy MQ, Rompala JF, Dispenzieri A, Rajkumar SV, Greipp PR, et al. Acquired Fanconi syndrome is an indolent disorder in the absence of overt multiple myeloma. *Blood* 2004;104(1):40-2. doi:10.1182/blood-2003-10-3400.
50. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J. Autoimmun.* 2014;48-49:108-112. doi:10.1016/j.jaut.2014.01.024.
51. Hildebrand AM, Huang S-HS, Clark WF. Plasma Exchange for Kidney Disease: What Is the Best Evidence? *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2014;21(2):217-227. doi:10.1053/j.ackd.2014.01.008.
52. Sieberth HG, Gloeckner W, Borberg H, Fohlmeister J. Plasma separation in Goodpasture's syndrome and multiple myeloma. *Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc.* 1979;16:528-34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/548997>. Consultado: 11 November 2018.
53. Rathore R, Coward RA, Woywodt A. What's in a name? Bence Jones protein. *Clin. Kidney J.* 2012;5(5):478-83. doi:10.1093/ckj/sfs127.
54. Ribatti D. The discovery of plasma cells: An historical note. *Immunol. Lett.* 2017;188:64-67. doi:10.1016/j.imlet.2017.06.006.
55. Sridevi HB, Rai S, Suresh PK, Somesh MS, Minal J. Pancytopenia in Multiple Myeloma- An Enigma: Our Experience from Tertiary Care Hospital. *J. Clin. Diagn. Res.* 2015;9(11):EC04-6. doi:10.7860/JCDR/2015/12788.6718.
56. Fantl D, Curutchet M del C, Kusminsky G, Labanca V, Orlando S, Quiroga L, et al. Mieloma Múltiple. 2012. Disponible en: http://sah.org.ar/docs/289-316.6.SAH_GUIA2012_MielomaMultiple.pdf.
57. Alvarado-Ibarra M, Álvarez-Vera JL, Anaya-Cuéllar I, Peña-Celaya A de la, García-Fernández L, Hernández-Ruiz E, et al. Primer Consenso Nacional de Mieloma Múltiple por Hematólogos del ISSSTE. *Rev Hematol Mex* 2015;16:306-332.

ARTÍCULO ORIGINAL

Características de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia

Characteristics of patients with non-small cell lung cancer at the National Cancer Institute of Colombia

Martha-Liliana Alarcón^a , Ricardo Brugés^a , Carlos Carvajal^b , Camilo Vallejo^c , Rafael Beltrán^b

Fecha de sometimiento: 03/07/2020, fecha de aceptación: 13/09/2020
Disponible en internet: 01/12/2020
<https://doi.org/10.35509/01239015.706>

Abstract

Objectives: to describe the demographic and histopathologic characteristics, tumor molecular biology and staging of patients with non-small cell lung cancer treated between December 2013 and December 2018 at the National Cancer Institute of Colombia.

Methods: a retrospective cohort study based on data from medical records.

Results: 392 patients with non-small cell lung cancer were included. The median age was 65.9 years (range: 28.9 to 88.9 years); 198 (50.5%) patients were women, obtaining a 1:1 male-female ratio. 90.6% of the cases were older than 50 years. History of smoking occurred in 211 patients (53.8%), 75.8% of the male population and 32.3% of the female population were smokers. Adenocarcinoma was found in 293 (74.7%) patients, while squamous cell carcinoma was present in 73 (18.6%) patients. The pathological staging was: 22 (5.6%) patients were in stage I, 18 (4.6%) had stage II, 40 (10.2%) patients were in stage III, stage IV was found in 311 (79.3%) patients, and there was no data in one patient. EGFR mutation was detected in 21.2% of patients. ALK rearrangements were identified in 4.6% of patients and PDL-1 was only found in 9% of the population.

Conclusions: this study presents a general panorama of non-small cell lung cancer in the Colombian population, where most patients are diagnosed in advanced stages of the disease, and highlights the need for new strategies for early detection and better access for patients with lung cancer.

Keywords: lung neoplasms; non-small cell lung carcinoma; epidemiology; tobacco use disorder; mutation

Resumen

Objetivos: Describir las características demográficas, histopatológicas, biología molecular tumoral y estadificación de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña atendidos entre diciembre de 2013 y diciembre de 2018 en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia.

Métodos: Estudio descriptivo de corte transversal.

Resultados: Se incluyeron 392 pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña, la mediana de edad fue 65.9 años (rango, 28,9 a 88,9 años). 198 (50,5%) pacientes fueron mujeres, obteniendo una relación hombre mujer 1:1. El 90.6% de los casos eran mayores de 50 años. Antecedente de tabaquismo se presentó en 211 (53,8%) pacientes, 75.8% de la población masculina y 32,3% de la población femenina eran fumadores. El adenocarcinoma se encontró en 293 (74,7%) pacientes y el carcinoma escamocelular en 73 (18,6%) pacientes. La estadificación patológica fue: estadio I en 22 (5,6%) pacientes, estadio II en 18 (4,6%), estadio III en 40 (10,2%) pacientes, estadio IV en 311 (79,3%) pacientes y no hubo dato en un solo paciente. Se detectó la mutación del EGFR en 21,2% de los pacientes. Los reordenamientos de ALK se identificaron en 4,6% de los pacientes y el PDL 1 solo se midió en el 9% de la población.

Conclusiones: este estudio nos muestra el panorama general del cáncer de pulmón de célula no pequeña en la población colombiana, en donde la mayoría de los pacientes se diagnostican en estadios avanzados de la enfermedad y nos expone la necesidad de nuevas estrategias para la detección temprana y el acceso oportuno de los pacientes con cáncer de pulmón.

Palabras clave: Neoplasias Pulmonares; Carcinoma Pulmonar de Células no Pequeñas; Epidemiología; Tabaquismo; mutación.

^a. Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

^b. Cirugía de Tórax, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

^c. Fellow Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia.

Introducción

El cáncer de pulmón se diagnosticó en 2,1 millones de pacientes y causó 1,8 millones de muertes en el 2018 en todo el mundo, representando aproximadamente 1 de cada 5 muertes por cáncer y ocupando el primer lugar en letalidad por cáncer a nivel mundial (1). La prevalencia en Colombia de cáncer de pulmón, según la cuenta de alto costo (CAC) a enero del 2018, fue de 7,9 por 100.000 habitantes; la proporción de casos nuevos reportados entre enero del 2017 y enero del 2018 fue de 2,5 por 100.000 habitantes y la mortalidad fue de 2,5 por 100.000 habitantes (2). La incidencia estandarizada por edad del cáncer de pulmón en Colombia descrita por GLOBOCAN es de 10,1 por 100.000 habitantes (3).

A pesar de que la CAC reportó que a enero del 2018 el cáncer de pulmón ocupa la octava posición en frecuencia incluyendo hombres y mujeres (2), el Ministerio de Salud y Protección Social, en su guía de práctica clínica para la detección temprana, diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de pulmón reportó que es la segunda causa de muerte en hombres y la cuarta en mujeres (4).

El diagnóstico temprano del cáncer de pulmón está claramente relacionado con su pronóstico y mortalidad (5). La detección temprana a través de programas de cribado con el uso de tomografías de baja dosis (LDCT, por sus siglas en inglés) ha sido ampliamente estudiado y recientemente los reportes preliminares del estudio europeo de cribado de pulmón NELSON en pacientes fumadores y exfumadores pesados, con un seguimiento de 10 años, encontró una reducción del 26% en la mortalidad de cáncer de pulmón en hombres (riesgo relativo 0,74. 95% CI: 0,60-0,91) y 39% en mujeres (riesgo relativo 0,61. 95% CI: 0,35-1,04) en el brazo de LDCT vs el control (6).

A pesar de estos datos, en Colombia aún no existe un programa de cribado de cáncer de pulmón, que claramente es necesario para el diagnóstico temprano y el manejo oportuno.

El objetivo de este estudio es describir las características demográficas, histopatológicas, biología molecular tumoral y estadificación de los pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) en un periodo de 5 años.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo de corte transversal, donde se describieron diferentes variables clínicas, demográficas, histopatológicas, biología molecular tumoral y estadificación, basado en la recolección de datos de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de CPCNP en un grupo poblacional tratado en el INC entre 01 de diciembre de 2013 y 31 de diciembre 2018. Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años con confirmación patológica en el INC de CPCNP tratados en el periodo descrito, que se encontraron en los registros de la consulta externa de oncología clínica y cirugía de tórax. Los criterios de exclusión fueron pacientes con historias clínicas cuya calidad no permitía recopilar la información necesaria para el diligenciamiento de la herramienta de captura, variantes de tumores neuroendocrinos, sarcomas y carcinosarcomas. Se utilizó la 7ª y 8ª edición del TNM según lo descrito en la historia clínica para la estadificación clínica y patológica de los pacientes incluidos. Los porcentajes de pacientes con mutación del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y los reordenamientos de la cinasa de linfoma anaplásico (ALK) se describen con respecto a la población general y no con respecto al número de pacientes a quienes se les realizó la prueba.

El proyecto fue presentado y aprobado en el comité de ética e investigación del INC; posteriormente, la información se recopiló en un formulario electrónico de la plataforma RedCap, los datos fueron revisados y validados por el grupo de monitoría del INC.

Resultados

Desde diciembre 2013 a diciembre 2018 se evaluaron 679 historias clínicas con diagnóstico de cáncer de pulmón, 448 pacientes tenían patologías revisadas en el INC e historias clínicas completas, ver Figura 1. De estos 448 pacientes, 392 (87,5%) correspondieron a CPCNP, 35 (7,8%) tenían cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP) y 21 (4,6%) tenían otras histologías.

La mediana de edad de los 392 pacientes con CPCNP fue 65,9 años (rango, 28,9 a 88,9 años). 198 (50,5%) pacientes fueron mujeres, obteniendo una relación hombre mujer 1:1, ver Tabla 1. En la distribución por grupo etario, se encontró que el 90,6% de los casos eran mayores de 50 años. En mujeres, el grupo etario de 70 a 74 años fue aquel con la mayor cantidad de casos reportados y en hombres fue el grupo etario de 65 a 69 años, ver Figura 2.

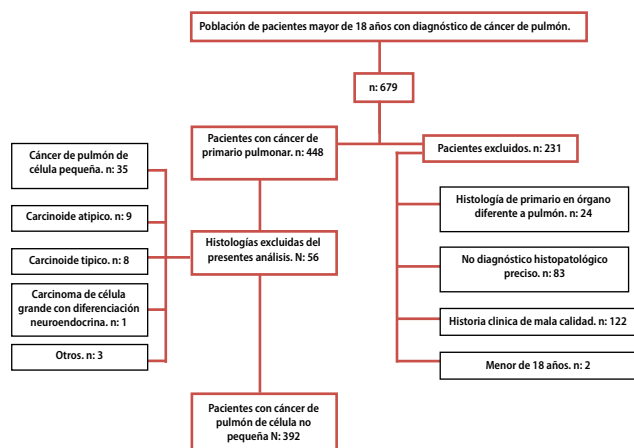


Figura 1. Flujograma de distribución de los pacientes con cáncer de pulmón y motivos de exclusión.

Tabla 1. Datos demográficos, histología y estadificación clínica.

Género	n(%)
Mujeres	198(50,5)
Hombres	194(49,5)
Tabaquismo	
Si	211(53,8)
No	157(40,1)
No dato	24(6,1)
ECOG*	
0	55(14)
1	192(49)
2	92(23,5)
3	46(11,7)
4	7(1,8)
Histología	
Adenocarcinoma	293(74,7)
Carcinoma escamocelular	73(18,6)
Carcinoma de célula grande	12(3,1)
Carcinoma tipo NOS**	11(2,8)
Carcinoma adenoescamoso	3(0,8)
Estadificación clínica***:	
I	12(3,1)
IA1	6
IA2	1
IB	5
II	14(3,6)
IIA	6
IIB	8
III	37(9,4)
IIIA	18
IIIB	17
IIIC	2
IV	309(78,8)
IV	212
IVA	42
IVB	55
No dato	20(5,1)

* Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

**No especificado de otra manera (NOS).

***Se utilizó la 7ª y 8ª edición del TNM según lo descrito en la historia clínica.

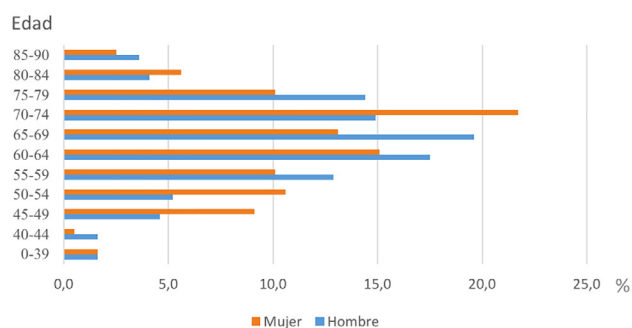


Figura 2. Porcentaje de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña según grupo etario y género.

Antecedente de tabaquismo se presentó en 211 (53,8%) pacientes, 157 (40,1%) no fumadores y no hubo dato en 24 (6,1%). 147 de los pacientes fumadores eran hombres, lo que equivale al 75,8% de la población masculina. 64 eran mujeres, lo que equivale a 32,3% de la población femenina. El consumo de tabaco por grupo etario y género se describe en la Figura 3.

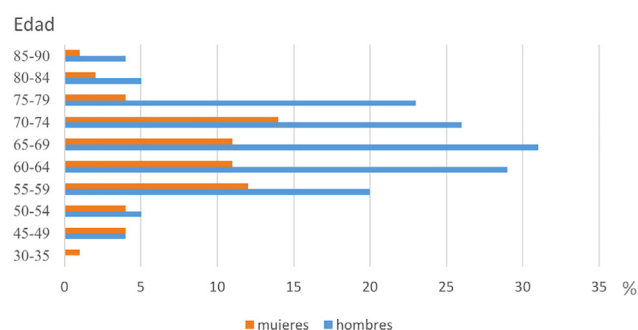


Figura 3. Porcentaje de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña y antecedente de tabaquismo según grupo etario y género.

Antecedente neoplásico se presentó en 33 (8,4%) pacientes. Dentro de los principales antecedentes neoplásicos se encontró el de cáncer de piel, no melanoma en 7 (1,8%) pacientes, mama en 7 pacientes, próstata en 4 pacientes, colon en 3 pacientes y tiroides en 2 pacientes, entre otros. El Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de los pacientes, según la primera consulta de oncología clínica o cirugía de tórax, se describe en la Tabla 1.

El adenocarcinoma fue la histología más frecuente de los CPCNP, con 293 (74,7%) pacientes, lo que equivale a 65,4% de los 448 pacientes con cáncer de pulmón. El carcinoma escamocelular ocupó el segundo lugar de los CPCNP con 73 (18,6%) pacientes, ver Tabla 1. Al revisar los 157 pacientes no fumadores, se encontró que 136 (86,7%) tenían adenocarcinomas, 11 (7%)

tenían carcinomas escamocelulares, 6 (3,8%) tenían carcinomas de célula grande y 4 (2,5%) eran no especificados de otra manera (NOS, por sus siglas en inglés).

La estadificación clínica inicial se muestra en la Tabla 1. No hubo dato del TNM clínico inicial en 20 (5,1%) pacientes. La estadificación patológica mostró que 16 (80%) de estos 20 pacientes tenían CPCNP en estadios I y II, ver Tabla 2.

Tabla 2. Estadificación patológica* de los pacientes sin dato en estadificación clínica.

	n(%)
I	8(2)
IA1	3
IA3	1
IB	4
II	8(2)
IIA	5
IIB	3
III	1(0,2)
IIIA	1
IV	2(0,5)
IV	1
IVA	1
No dato	1(0,2)

*Se utilizó la 7ª y 8ª edición del TNM según lo descrito en la historia clínica.

La estadificación patológica de los pacientes con CPCNP se describe en la tabla 3 y según el género, en la Figura 4. De los 40 pacientes que tenían un estadio patológico I o II, 16 pacientes tenían antecedente neoplásico, lo que equivale al 40%.

Tabla 3. Estadificación patológica*

	n(%)
I	22(5,6)
IA1	8
IA2	2
IA3	2
IB	10
II	18(4,6)
IIA	9
IIB	9
III	40(10,2)
IIIA	21
IIIB	17
IIIC	2
IV	311(79,3)
IV	213
IVA	43
IVB	55
No dato	1(0,3)

*Se utilizó la 7ª y 8ª edición del TNM según lo descrito en la historia clínica.

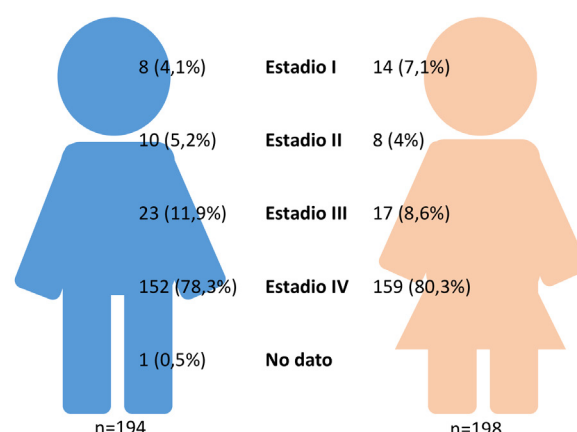


Figura 4. Estadificación patológica según el género.

Tabla 4. Biología molecular y características clínicas.

Mutación EGFR	n	%
Presente	83	21,2
Ausente	149	38,0
Sin información	160	40,8
Total	392	
Género de pacientes EGFR positivos		
Femenino	53	63,9
Masculino	30	36,1
Total	83	
Antecedente de tabaquismo en pacientes EGFR positivos		
Fumadores	26	31,3
No fumadores	53	63,9
Sin información	4	4,8
Total	83	
Edad de pacientes EGFR positivos		
Mediana: 67,2 años (rango 40,1-85,9)		
Reordenamientos de ALK	n	%
Presente	18	4,6
Ausente	67	17,1
Sin información	307	78,3
Total	392	
Género de pacientes con reordenamientos para ALK		
Femenino	10	55,6
Masculino	8	44,4
Total	18	
Antecedente de tabaquismo en pacientes con reordenamientos para ALK		
Fumadores	6	33,3
No fumadores	9	50,0
Sin información	3	16,7
Edad de pacientes con reordenamientos para ALK		
Mediana: 53,3 años (rango 33,6-76,5)		
PDL 1	n	%
<1%	19	4,8
1-50%	14	3,6
>50%	2	0,5
Sin información	357	91,1
Total	392	

Desde el punto de vista molecular se realizó la prueba para identificar mutaciones en EGFR a 232 pacientes, de los cuales 83 tenían EGFR positivo; de esta forma se detectó la mutación en el 21,2% del total de la población. Los reordenamientos de ALK se identificaron en 4,6% de los pacientes. Un paciente presentaba concomitantemente EGFR y ALK positivos. PDL 1 solo se midió en el 9% de la población. Las variables clínicas de estos pacientes se describen en la Tabla 4.

Discusión

A nivel mundial, el cáncer de pulmón es el cáncer diagnosticado con mayor frecuencia (11.6%) y la principal causa de muerte por cáncer (18.4%) (1). El tipo histológico más frecuente en los pacientes con cáncer de pulmón es el CPCNP, correspondiendo al 85% (1, 7). En nuestra serie, el 87,5% de los pacientes con cáncer de pulmón tenían CPCNP, porcentaje similar al descrito en la literatura.

La mediana de edad de nuestros pacientes fue de 65,9 años, por debajo de lo reportado en el registro SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) en Estados Unidos, el cual describe una mediana de edad al momento del diagnóstico de 70 años (8).

En los últimos 40 años, en Estados Unidos, la tasa de incidencia del cáncer de pulmón ha disminuido constantemente en los hombres (de 90 por 100,000 en 1975 a 71 por 100,000 en 2010-2015), mientras que tuvo una tendencia creciente en las mujeres (de 25 por 100,000 en 1975 a 52,3 por 100.000 en 2010-2015), comenzando a disminuir solo desde mediados de la última década, por lo que la proporción hombre: mujer viene equiparándose (9). La CAC reportó que el total de las personas con cáncer de pulmón de acuerdo con su sexo fue de 1995 hombres y 1997 mujeres, con una relación 1:1 hombre:mujer (2). En nuestra serie, 50,5% de los pacientes fueron mujeres, obteniendo una relación similar a la descrita por la CAC.

El tabaquismo, como el agente etiológico único, es el factor de riesgo más importante del cáncer de pulmón y en el mundo se estima que 80% de los casos de cáncer de pulmón en hombres y 50% en las mujeres cada año son causados por fumar (10). En nuestro estudio, el antecedente de tabaquismo se presentó en 75,8% de los hombres y en 32,3% de las mujeres. En Estados Unidos, aproximadamente 10-

15% de los casos de CPCNP ocurren anualmente en no fumadores, más comúnmente en mujeres que en hombres (17,5% vs 6,9%, respectivamente; $P < .001$). En contraste, en Asia, más del 50% de las mujeres con cáncer de pulmón nunca han fumado (11). Esto último se acerca más a lo encontrado en nuestra serie.

Aunque se desconoce la causa de la alta tasa de cáncer de pulmón en los no fumadores asiáticos, la exposición a los humos de calentamiento de aceites de cocina y la quema de carbón en áreas mal ventiladas se ha visto implicada (11). Costumbres frecuentes, especialmente en la población rural colombiana, pero que no fueron parte de las variables evaluadas en el presente estudio.

El antecedente neoplásico se encontró en 8,4% de nuestros pacientes y a pesar de que se ha descrito como un factor facilitador para la presentación de cáncer de pulmón (12), en nuestro estudio no hubo una relación clara. El 40% de los pacientes con estadio patológico I o II, tenían antecedente neoplásico, lo que hace pensar que gran parte de los pacientes con estadios tempranos en nuestra institución fueron pacientes diagnosticados durante la estadificación o seguimiento de otras neoplasias.

La variante histológica más frecuente fue el adenocarcinoma, con un 74,7% de los pacientes con CPCNP, lo que corresponde a 65,4% de los pacientes con cáncer de pulmón. Este porcentaje fue mucho mayor al reportado en Estados Unidos, donde se estima que el adenocarcinoma corresponde al 50% de todos los cánceres de pulmón (13). Sin embargo, en poblaciones de latinoamericanos ya se había ratificado que dicho valor era mayor al reportado globalmente y se había descrito que el adenocarcinoma correspondía al 76-86% de los CPCNP (14, 15). El adenocarcinoma también fue el tipo histológico más frecuente en los pacientes no fumadores, correspondiendo al 86,7% de los CPCNP. Este porcentaje es aún mayor al descrito previamente en la población general, hallazgo similar a lo descrito en la literatura en la población nunca fumadora (11).

El carcinoma escamocelular se presentó en el 18,6%, de los CPCNP, un valor mucho menor al reportado en algunos países de Europa donde se pueden observar porcentajes de 32% para este tipo histológico (16).

En nuestra serie, la mayoría de los pacientes consultaron en estadios clínicos avanzados de la enfermedad. 88,2% tenían estadio clínico III o IV y solo 6,7% de los

pacientes se encontraban en estadio clínico I y II. En el registro SEER se describe que el cáncer de pulmón en Estados Unidos se presenta como una enfermedad localizada en 16% de los pacientes, con compromiso regional en 22% y compromiso a distancia en 57% de los pacientes (8). En México los pacientes en estadio I y II son considerados casi anecdóticos, 98 a 99% de los pacientes son diagnosticados en estadios tardíos de la enfermedad, por lo que en agosto del 2018 el gobierno anunció el lanzamiento del programa nacional de cribado de cáncer de pulmón (17). En Brasil, el 70% de los casos de cáncer de pulmón son diagnosticados como localmente avanzados o metastásicos, mientras que solo el 8% son diagnosticados en estadio I (18). En Perú, en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) entre el 2010 y el 2014, se diagnosticaron 9,2% de los pacientes en estadio III y 85,5% de los pacientes en estadio IV. Sin embargo, en un estudio en un hospital privado en el mismo periodo de tiempo se encontró que 20% de los pacientes se hallaban en estadio III y 64% en estadio IV (19).

No se encontraron datos de estadificación clínica inicial en 20 pacientes (5,6%), pero posteriormente a la realización de estudios para su estadificación patológica, se encontró que el 80% de estos 20 pacientes tenían CPCNP en estadios tempranos. En nuestra serie, 89,5% de los pacientes se encontraban en estadios patológicos III o IV, negando la posibilidad de ser candidatos a manejos quirúrgicos curativos. La baja proporción de pacientes con estadios tempranos de la enfermedad, resalta la necesidad de continuar la búsqueda de estrategias en niveles de atención inicial que permita una captación más temprana de estos pacientes, así como mejorar el acceso a centros especializados de pacientes con sospecha de cáncer de pulmón.

Desde el punto de vista molecular, la mutación EGFR se detectó en el 21,2% del total de la población, lo cual es concordante con otros trabajos que reportan una proporción similar en Colombia (20). Es de resaltar que el 63,9% de los pacientes en quienes se identificó mutación del EGFR eran mujeres y en el mismo porcentaje no tenían antecedente de tabaquismo.

En nuestra serie, se identificaron reordenamientos de ALK en 4,6% del total de la población, similar al 4,1% descrito en la población colombiana, reportada en una reciente publicación que incluyó 9 países latinoamericanos (21). El 55% de los pacientes con

reordenamientos ALK eran mujeres, la proporción de no fumadores fue del 50% y la mediana de edad fue de 53,3 años (rango 33,6-76,5). Lo cual coincide con la tendencia de pacientes más jóvenes sin antecedente de tabaquismo a portar dichas mutaciones que los hacen susceptibles de terapia dirigidas. Cabe resaltar que a la gran mayoría de nuestros pacientes con CPCNP no se les realizó el perfil mutacional completo, lo anterior podría ser explicado porque en general las mutaciones conductoras reconocidas tienen medicamentos cuya aprobación es relativamente reciente en nuestro país; en ese sentido, la carencia de fármacos presenta limitaciones en el adecuado abordaje de diagnóstico molecular y consecuentemente en el tratamiento de la época. Lo descrito, en primer lugar nos invita a continuar la lucha por tratar de acercarnos a un mejor conocimiento de la enfermedad para estar a la vanguardia en el tratamiento de nuestros pacientes y de forma adicional, se plantea la necesidad de un trabajo complementario que nos permita conocer mejor esta información por lo que a futuro se podrían realizar dichos estudios moleculares en esta cohorte y mejorar la comprensión del cáncer de pulmón en nuestra población.

Reconocemos las limitaciones de nuestro estudio, propias de un estudio retrospectivo, entre ellas la dificultad en la recolección completa de todas las variables clínicas, un porcentaje alto de pacientes excluidos por no tener historias clínicas de buena calidad o un diagnóstico histopatológico preciso. Pero sin duda se sientan las bases para una mejor comprensión del cáncer de pulmón en nuestro país, lo que nos permitirá diseñar nuevos trabajos para continuar construyendo dicho conocimiento e idear estrategias que nos lleven a un diagnóstico oportuno, abordajes terapéuticos actualizados y concordantes con los progresos en el manejo de esta enfermedad.

Conclusiones

Nuestro estudio incluye una cohorte con un número significativo de pacientes que nos permiten dibujar un panorama inicial del cáncer de pulmón de célula no pequeña, el cual nos muestra una gran proporción de pacientes con estadios avanzados de la enfermedad y pone en perspectiva la necesidad de idear nuevas estrategias para la detección temprana y el acceso rápido a un abordaje especializado y multidisciplinario.

Se deben ampliar los estudios de factores de riesgo, pues la relación con el hábito tabáquico es menor a la reportada previamente y se requieren trabajos observacionales que nos permitan contemplar otros factores que pueden estar impactando en la incidencia de esta enfermedad para continuar ideando estrategias de prevención.

Finalmente, recalcar la importancia de detallar el perfil mutacional de esta patología, pues aún son escasos los datos y esto debe impulsar la realización de nuevos trabajos que completen este aspecto, así como en la práctica clínica velar por realizar dichas pruebas que nos permitan brindar tratamientos efectivos que estén a la vanguardia y de esta manera impactar en la supervivencia de nuestros pacientes.

Bibliografía

- 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. doi:10.3322/caac.21492
- Colombia, Federación Colombiana de Enfermedades de Alto Costo. Situación del cáncer en la población atendida adulta en el SGSS en Colombia. Bogotá: Cuenta de Alto Costo; 2018
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: [https://gco.iarc.fr/today, accessed \[31/08/2020\]](https://gco.iarc.fr/today, accessed [31/08/2020]).
- Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer de pulmón. Guía para profesionales de la salud. Colombia 2014.
- Yun JK, Lee GD, Kim HR, Kim YH, Kim DK, Park SI, Choi S. Validation of the 8th edition of the TNM staging system in 3,950 patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2019;11(7):2955-2964. doi: 10.21037/jtd.2019.07.43
- National Lung Screening Trial Research Team. Lung Cancer Incidence and Mortality with Extended Follow-up in the National Lung Screening Trial. *J Thorac Oncol*. 2019;14(10):1732-1742. doi:10.1016/j.jtho.2019.05.044
- Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(8):1623-1640. doi:10.1016/j.mayocp.2019.01.013
- Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2020;41(1):1-24. doi:10.1016/j.ccm.2019.10.001
- Frega S, Dal Maso A, Ferro A, Bonanno L, Conte P, Pasello G. Heterogeneous tumor features and treatment outcome between males and females with lung cancer (LC): Do gender and sex matter? [published correction appears in *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Aug;140:73]. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;138:87-103. doi:10.1016/j.critrevonc.2019.03.012
- Mao Y, Yang D, He J, Krasna MJ. Epidemiology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;25(3):439-445. doi:10.1016/j.soc.2016.02.001
- MacRosty CR, Rivera MP. Lung Cancer in Women: A Modern Epidemic. *Clin Chest Med*. 2020;41(1):53-65. doi:10.1016/j.ccm.2019.10.005
- Gouvêas C, De Mello RA, Oliveira D, et al. Lung cancer: a brief review of epidemiology and screening. *Future Oncol*. 2018;14(6):567-575. doi:10.2217/fon-2017-0486
- Travis WD. Lung Cancer Pathology: Current Concepts. *Clin Chest Med*. 2020;41(1):67-85. doi:10.1016/j.ccm.2019.11.001
- Arrieta O, Ramírez-Tirado LA, Báez-Saldaña R, Peña-Curiel O, Soca-Chafre G, Macedo-Perez EO. Different mutation profiles and clinical characteristics among Hispanic patients with non-small cell lung cancer could explain the "Hispanic paradox". *Lung Cancer*. 2015;90(2):161-166. doi:10.1016/j.lungcan.2015.08.010
- Corrales-Rodríguez L, Arrieta O, Mas L, et al. An international epidemiological analysis of young patients with non-small cell lung cancer (AduJov-CLICaP). *Lung Cancer*. 2017;113:30-36. doi:10.1016/j.lungcan.2017.08.022
- Kocher F, Hilbe W, Seeber A, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer*. 2015;87(2):193-200. doi:10.1016/j.lungcan.2014.12.006
- Arrieta O, Zatarain-Barrón ZL, Aldaco F, et al. Lung Cancer in Mexico. *J Thorac Oncol*. 2019;14(10):1695-1700. doi:10.1016/j.jtho.2019.05.018
- Mathias C, Prado GF, Mascarenhas E, et al. Lung Cancer in Brazil. *J Thorac Oncol*. 2020;15(2):170-175. doi:10.1016/j.jtho.2019.07.028
- Ruiz R, Galvez-Nino M, Poquioma E, et al. Lung Cancer in Peru. *J Thorac Oncol*. 2020;15(6):891-898. doi:10.1016/j.jtho.2020.01.018
- Arrieta O, Cardona AF, Federico Bramuglia G, et al. Genotyping non-small cell lung cancer (NSCLC) in Latin America. *J Thorac Oncol*. 2011;6(11):1955-1959. doi:10.1097/JTO.0b013e31822f655f
- Arrieta O, Cardona AF, Bramuglia G, et al. Molecular Epidemiology of ALK Rearrangements in Advanced Lung Adenocarcinoma in Latin America. *Oncology*. 2019;96(4):207-216. doi:10.1159/000493733

NOTA TÉCNICA

Evaluación de la metilación del DNA en tejidos de cáncer colorrectal fijados en formalina y embebidos en parafina (FFPE)

Evaluation of DNA methylation in formalin-fixed, paraffin embedded colorectal cancer tissues (FFPE)

Jehison A. Herrera^{a,b} , Yenifer Y. Segura^a , Wendy J. Montero^a , Vilma Medina^c , Pablo Moreno-Acosta^{a,d} , Alfredo E. Romero^e , Martha L. Serrano^{a,f}

Fecha de sometimiento: 23/06/2020, fecha de aceptación: 03/08/2020

Disponible en internet: 04/12/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.704>

Abstract

Alterations in the methylation of CpG dinucleotides in promoter regions is one of the epigenetic mechanisms involved in cancer that has potential use as a biomarker. Its evaluation from formalin-fixed and paraffin-embedded (FFPE) tissues represents a great challenge given the partial degradation, crosslinking, and low amounts of the obtained DNA. In this technical note we describe a protocol for the study of the methylation status of the distal promoter of the K-RAS proto-oncogene from several samples obtained from two 11-years old FFPE tissues of colorectal cancer. An alternative bisulfite conversion protocol to the usual one was used; a modified DNA polymerase and a nested PCR were used and the direct sequencing of the converted DNA with bisulfite was optimized. This protocol could be applied to determine methylation states in other genes and types of cancer.

Keywords: DNA Methylation; 5-Methylcytosine; Genes ras; Colorectal Neoplasms; Paraffin-embedded tissue.

Resumen

Las alteraciones en la metilación de dinucleótidos CpG en regiones promotoras es uno de los mecanismos epigenéticos implicados en cáncer que tiene uso potencial como biomarcador. Su evaluación, a partir de tejidos fijados en formalina y embebidos en parafina (FFPE), representa un gran desafío dadas la degradación parcial, el entrecruzamiento y las bajas cantidades del DNA obtenido. En esta nota técnica, describimos un protocolo para el estudio del estado de metilación del promotor distal del proto-oncogén K-RAS, a partir de varias muestras obtenidas de dos tejidos FFPE de cáncer colorrectal con antigüedad de 11 años. Se empleó un protocolo de conversión con bisulfito alternativo al usual; se usó una DNA polimerasa modificada y una PCR anidada y se optimizó la secuenciación directa del DNA convertido con bisulfito. Este protocolo podría ser aplicado para determinar estados de metilación en otros genes y tipos de cáncer en tejidos FFPE.

Palabras clave: Metilación del DNA, 5-metilcitosina; Genes ras; Neoplasias Colorrectales; Adhesión en parafina.

Introducción

El estudio del estado de metilación del DNA ha permitido una mejor comprensión de la carcinogénesis (1,2) y se ha propuesto su uso como biomarcador en algunos tipos de cáncer, entre ellos el cáncer colorrectal (CCR) (3-5). El conocimiento del estado de metilación en genes como *K-RAS* y su relación con la carcinogénesis es de gran importancia, puesto que dicha información podría constituirse como un indicador del pronóstico de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento con determinados antineoplásicos (6).

^a. Grupo de Investigación en Biología del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Calle 1 # 9-85, Bogotá, Colombia.

^b. Maestría en Genética Humana, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Ciudad Universitaria, Edificio: 426 - Piso: 1 - Oficina: 101. Bogotá, Colombia.

^c. Laboratorio de Genética, Instituto Nacional de Cancerología, Calle 1 # 9-85, Bogotá, Colombia.

^d. Grupo de Investigación en Radiobiología Clínica, Molecular y Celular, Instituto Nacional de Cancerología, Calle 1 # 9-85, Bogotá, Colombia.

^e. Grupo de Patología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Calle 1 # 9-85, Bogotá, Colombia.

^f. Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Ciudad Universitaria, edificio 451, oficina 326. Bogotá, Colombia.

Autor para correspondencia: Martha L. Serrano **Correo electrónico:** mlserranol@unal.edu.co

Los tejidos fijados en formalina y embebidos en parafina (FFPE, por sus siglas en inglés) representan un gran desafío puesto que, en la mayoría de los casos, los ácidos nucleicos extraídos presentan degradación parcial y entrecruzamiento, lo cual dificulta su uso (7-10).

En este trabajo, se describe la optimización de un protocolo para el estudio del estado de metilación de cuatro islas CpG en el promotor distal del gen *K-RAS*, mediante secuenciación directa del DNA tratado con bisulfito y amplificado por PCR.

Extracción de DNA

Inicialmente, el protocolo fue optimizado a partir de DNA extraído de sangre periférica mediante el kit gDNA Mini Prep (Zymo Research, Irvine, USA); los resultados obtenidos se tomaron como referencia para el desarrollo de la técnica con DNA extraído de cortes de 10 µm y punch de 2 mm de diámetro de dos tejidos FFPE con 11 años de diferencia (2009 y 2020) y de dos pacientes con diagnóstico de CCR del archivo de patología del Instituto Nacional de Cancerología, mediante el kit AllPrep DNA/RNA FFPE (Qiagen, Hilden, Germany). El DNA extraído fue cuantificado mediante fluorómetro Qubit® 2.0 y kit Qubit dsDNA BR Assay (Invitrogen-Thermo Fisher Scientific, Carlsbad, California, USA). En la tabla 1 se describen las muestras analizadas con sus respectivas concentraciones de DNA obtenido luego de la extracción y post-conversión con bisulfito. Se evidenciaron mayores concentraciones de DNA post-extracción en las muestras obtenidas a partir del tejido FFPE de 2020, en aproximadamente un orden de magnitud, en comparación con las concentraciones obtenidas a partir del tejido FFPE de 2009.

Conversión con bisulfito de sodio

La conversión con bisulfito se realizó con el kit EZ DNA Methylation-Gold (Zymo Research, Irvine, USA), siguiendo las indicaciones dadas por el fabricante. Se emplearon entre 0,107 y 2 µg de DNA, de acuerdo con las concentraciones obtenidas para cada muestra. Se compararon tres protocolos sugeridos por el fabricante, los cuales tienen variaciones en las temperaturas y los ciclos para llevar a cabo los pasos de sulfonación y deaminación: la mejor señal de amplificación se obtuvo con el protocolo alternativo 1. En comparación con los demás protocolos sugeridos por el fabricante, este protocolo emplea un mayor tiempo de exposición del DNA al bisulfito de sodio a través de dos temperaturas

diferentes: 53°C por 30 minutos y posteriormente 8 ciclos de 53°C por 6 minutos y 37°C por 30 minutos, lo que posiblemente conducirá a una conversión completa de todas las citosinas a uracilos. Lo anterior representa una ventaja frente a los demás protocolos, pues permite tener resultados de secuencia óptimos y confiables. No obstante, la desventaja de este protocolo es que a mayor tiempo de incubación se presenta una mayor degradación del DNA y, en aquellas muestras que una vez hayan tenido una conversión completa, la sobreexposición con bisulfito podría causar errores que terminan generando secuencias erróneas (11). Posteriormente a la conversión con bisulfito se realizó cuantificación del DNA debido a que este proceso causa degradación del DNA (Tabla 1), encontrando que, en general, la concentración de DNA obtenido luego de la conversión con bisulfito es mayor en el DNA obtenido a partir del FFPE 2020 comparado con 2009.

Tabla 1. Concentraciones obtenidas de DNA empleando sangre periférica y tejidos FFPE.

Material empleado		Concentración de DNA (ng/µl)	
Sangre	Leucocitos	Post-extracción	Post-conversión
		463	17,03
Tejidos FFPE	1 punch	12,26	1,84
	2 punch	13,73	1,79
	1 corte	5,38	2,99
	2 cortes	8,41	< 0,2
	3 cortes	19,5	5,87
	4 cortes	19,16	3,17
	1 punch	145	25,36
	2 punch	417	24,3
	1 corte	65,5	21,36
	2 cortes	77,4	22,3
2020	3 cortes	228,3	23,7
	4 cortes	169,3	23,9

Amplificación por PCR del segmento del promotor distal del gen K-RAS

Posteriormente a la conversión, se realizó la amplificación del segmento de interés del promotor distal del gen *KRAS*, a partir de 4 µl del DNA convertido con bisulfito. Para la obtención del amplímero se debió realizar una PCR anidada, ya que con la PCR convencional no se obtuvo amplímero. La PCR inicial se hizo empleando una Phusion U Hot Start DNA polimerasa (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, USA), de acuerdo con las indicaciones dadas por el fabricante. Se agregó 1mM adicional de MgCl₂. Esta polimerasa lee de manera más eficiente el uracilo presente en las plantillas del DNA convertido. Se emplearon iniciadores comerciales Hs_KRAS_01_PM PyroMark CpG assay (Qiagen, Hilden, Germany) que amplifican un fragmento de 172 pb del promotor distal del gen *KRAS*. La casa comercial no brinda información de la secuencia de los primers. Con los amplímeros obtenidos se realizó una PCR anidada, para amplificar un fragmento de 150 pb, empleando iniciadores diseñados mediante el software libre Bi-Search V.2,64 (en URL: <http://bisearch.enzim.hu/>): F: 5'-TAGTTTAAGTGTGAGGTT-3'

y R: 5'-TTTACTATCATTAACATACATAT-3' (Figura 1). Los amplímeros obtenidos fueron purificados a partir de geles de agarosa con el kit GFX PCR DNA and Gel Band Purification (GE Healthcare, Chicago, Illinois, USA).

Secuenciación del DNA

Para la secuenciación directa de los productos convertidos con bisulfito se empleó el kit BigDye™ Terminator V3.1 (Applied Biosystems, Waltham, Massachusetts, USA) siguiendo las indicaciones del fabricante, con algunas modificaciones a saber: se realizaron 40 ciclos en lugar de 25 y se incrementó en un 50% la cantidad del iniciador con respecto a lo sugerido por el protocolo. Los productos de secuencia fueron purificados mediante el kit BigDye™ XTerminator (Applied Biosystems, Waltham, Massachusetts, USA) y se montaron en el analizador genético ABI PRISM 3500 (Applied Biosystems, Waltham, Massachusetts, USA). Se obtuvieron secuencias de buena calidad en la mayoría del material extraído del tejido FFPE de 2009 y 2020 (Figura 1). No se obtuvo resultado de secuenciación para las muestras de DNA obtenidas a partir de 2 cortes del tejido FFPE de 2009, a pesar de haber sido tomadas del mismo bloque.

Región analizada chr 12:25.251.457 – 25.251.606

CCAGCCCAAGTGCTGAGGCTGATAATAATCGGGGCGGCGATCAGACAGCCC CGGTGTGGGAAATCGTCCGCCCGGTCTCCCTAAGTCCCCGAAGTCGCCTCCACATTTTGGTGACTGCTTGTTTATTTACATGCAGTCAATGATAGTAAA

Amplímero esperado, una vez se ha convertido con bisulfito:

TTAGTTTAAAGTGTGAGGTTGATAATAATTGGGGTGGTGATTAGATAGTTTGGGTGTGGGAAATTGTTGTTTGTTT TTTAAGTTTTGAAGTTGTTTTTATTTTGGTGATTGTTTGTTTATTTATATGAGTAAATGATAGTAAA

Figura 1. Promotor distal del gen K-RAS. Secuencia de DNA sin convertir (arriba) y convertida con bisulfito (abajo) indicando islas CpG de interés (resaltadas), región donde se unen proteínas Sp1 (subrayado línea continua) y lugar donde anillan iniciadores diseñados en Bi-Search (líneas punteadas).

La secuencia obtenida para las muestras de DNA extraídas a partir de 1 punch y 4 cortes del tejido FFPE de 2020, no correspondió con la secuencia esperada, pero fue igual entre ellas. Estos amplímeros no mostraron señal de amplificación y podrían corresponder a una amplificación inespecífica presente en muestras con insuficiente cantidad de DNA luego de la PCR. No fue posible determinar mediante BLAST la región del genoma amplificado, dado que no existen a la fecha algoritmos para DNA convertido con bisulfito que permitan realizar esta verificación; sin embargo, es muy importante resaltar que en las otras muestras

del mismo bloque sí se obtuvo la secuencia esperada, lo que resalta la dificultad de obtención de los resultados.

Metilación del promotor distal del gen *KRAS*

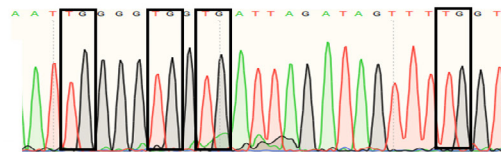
El análisis de metilación de cuatro islas CpG en una región del promotor distal del gen *KRAS* se hizo con los resultados de la secuencia posterior a la conversión con bisulfito. Tanto en las muestras de sangre periférica como en los tejidos FFPE no se observó metilación en las islas CpG analizadas (fig. 2).

A. ATCGGGGCGGCGATCAGACAGCCCGG
ATTGGGGTGGTGA TTAGATAG TTT TGG

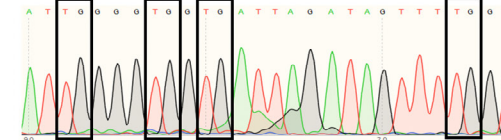
E.

Secuencia esperada	AA	TTGGGGTGGT	GATTAGATAG	TTTTGGSTG
Sangre periférica	AA	TTGGGGTGGT	GATTAGATAG	TTTTGGSTG
1 corte FFPE 2009	AA	TTGGGGTGGT	GATTAGATAG	TTTTGGSTG
1 corte FFPE 2020	AA	TTGGGGTGGT	GATTAGATAG	TTTTGGSTG
1 punch FFPE 2009	AA	TTGGGGTGGT	GATTAGATAG	TTTTGGSTG
2 cortes FFPE 2020	AA	TTGGGGTGGT	GATTAGATAG	TTTTGGSTG
2 punch FFPE 2020	AA	TTGGGGTGGT	GATTAGATAG	TTTTGGSTG
3 cortes FFPE 2009	AA	TTGGGGTGGT	GATTAGATAG	TTTTGGSTG
3 cortes FFPE 2020	AA	TTGGGGTGGT	GATTAGATAG	TTTTGGSTG
4 cortes FFPE 2009	AA	TTGGGGTGGT	GATTAGATAG	TTTTGGSTG
Consensus	AA	TTGGGGTGGT	GATTAGATAG	TTTTGGSTG
Conservation	100%	100%	100%	100%

B.



C.



D.

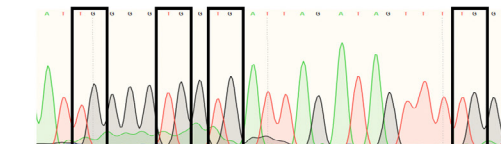


Figura 2. Análisis de metilación de cuatro islas CpG del promotor distal de KRAS. A. Esquema de secuencias esperadas con metilación (arriba) y sin metilación (abajo). B. Secuencia obtenida a partir de DNA de sangre periférica. C. Secuencia obtenida a partir de un corte de 2009. D. Secuencia obtenida a partir de un corte de 2020. E. Alineamiento de las secuencias obtenidas con la secuencia esperada. Sólo se muestra la región de interés. Los recuadros indican las islas CpG analizadas.

Conclusiones

En los análisis de metilación de tejidos FFPE, la degradación previa de estos tejidos en la fase preanalítica se suma a la degradación del DNA provocada por el tratamiento con bisulfito. En este estudio, luego de varios ensayos en muestras de tejido FFPE, solo se obtuvieron resultados con el protocolo alternativo 1 para la conversión con bisulfito. Adicionalmente, se requirió el uso de una DNA polimerasa modificada que permite la lectura de uracilos; la estandarización de una PCR anidada; la modificación del número de ciclos y concentración de iniciadores en reacción de secuencia para poder realizar el análisis de la metilación. Este protocolo permitió la obtención de información del estado de metilación de una región promotora del gen K-RAS en tejidos recientes, del año 2020, pero también en bloques con más de 11 años de antigüedad, del año 2009, a pesar de que el DNA obtenido fue escaso.

No se evidenció metilación en las islas CpG del segmento estudiado en los tejidos FFPE analizados; sin embargo, la aplicación posterior de este protocolo en 57 muestras de CCR evidenció la metilación parcial en dos casos (datos no mostrados). Algunos de los métodos descritos podrían ser aplicados para determinar estados de metilación en otros genes o tipos de cáncer en tejidos FFPE. Aunque los tejidos FFPE presentan desafíos metodológicos para los análisis moleculares, toda la información asociada a ellos y la posibilidad de

realizar análisis retrospectivos los hace muy atractivos como muestras en investigación.

Bibliografía

1. Teschendorff AE, Liu X, Caren H, Pollard SM, Beck S, Widschwendter M, et al. The Dynamics of DNA Methylation Covariation Patterns in Carcinogenesis. *PLoS Comput Biol.* 2014;10(7).
2. Zhang C, Zhao H, Li J, Liu H, Wang F, Wei Y, et al. The identification of specific methylation patterns across different cancers. *PLoS One.* 2015;10(3):1-16.
3. Fouad MA, Salem SE, Hussein MM, Zekri ARN, Hafez HF, El Desouky ED, et al. Impact of global DNA methylation in treatment outcome of colorectal cancer patients. *Front Pharmacol.* 2018;9(OCT):1-14.
4. Parizadeh SM, Jafarzadeh-Esfehani R, Ghandehari M, Seifi S, Parizadeh SMR, Moetamani-Ahmadi M, et al. Epigenetic Drug Therapy in the Treatment of Colorectal Cancer. *Curr Pharm Des.* 2018;24(23):2701-9.
5. Baretta M, Azad NS. The role of epigenetic therapies in colorectal cancer. *Curr Probl Cancer [Internet].* 2018;42(6):530-47.
6. Afanador CH, Peña CMM. Epigenetics of Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2018;(11):1-16.
7. Srinivasan M, Sedmak D, Jewell S. Effect of Fixatives and Tissue Processing on the Content and Integrity of Nucleic Acids. *Am J Pathol.* 2002;161(6):1961-71.

8. Patricia García M.1 2, Felipe Benavente M.1 2, A.1 AM, Iván Roa E.1 3, S.1 JCR. Efecto de la fijación en la calidad del ADN: estudio controlado con cinco fijadores. *Rev Esp Patol [Internet]*. 2006;39(3):175-9.
9. Klopffleisch R, Deetzen M von, Weiss AT, Weigner J, Weigner F, Plendl J, et al. Weigners Fixative-An Alternative to Formalin Fixation for Histology With Improved Preservation of Nucleic Acids. *Vet Pathol*. 2013;50(1):191-9.
10. Kim S, Park C, Ji Y, Kim DG, Bae H, van Vrancken M, et al. Deamination Effects in Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded Tissue Samples in the Era of Precision Medicine. *J Mol Diagnostics*. 2017;19(1):137-46.
11. Genereux DP, Johnson WC, Burden AF, Stöger R, Laird CD. Errors in the bisulfite conversion of DNA: Modulating inappropriate- and failed-conversion frequencies. *Nucleic Acids Res*. 2008;36(22):1-19.

REPORTE DE CASO

Tumor de células granulares en región axilar: a propósito de un caso y revisión de la literatura

Tumor of granular cells in the axillary region: purpose of a case and literature review

José D. Portillo-Miño^{a,b,*} , Jorge M. Melo-Yepes^c , Valeria Vela-López^d , Yeison H. Carlosama-Rosero^{e,f} 

Fecha de sometimiento: 03/05/2020, fecha de aceptación: 03/08/2020

Disponible en internet: 01/12/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.477>

Abstract

Granular cell tumor is a rare neoplasm with benign behavior. It usually occurs in the fourth to sixth decade of life as a solitary, slow growing lesion with a good prognosis. Its histogenesis is probably of neural origin, being positive for S-100 and Neuron-Specific Enolase. We demonstrate an unusual location in the axillary region, the obstacles to reaching the diagnosis since it can be confused with other malignancies, and the essential elements for clinically suspecting benign lesions of this type.

Keywords: Granular cell tumor, breast, axillary, Schwann.

Resumen

El tumor de células granulares es una neoplasia infrecuente, de comportamiento biológico benigno. Por lo general, se presenta entre la cuarta y sexta década de vida como una lesión solitaria, de crecimiento lento y buen pronóstico. Su histogénesis es probablemente de origen neural siendo positivo para S-100 y Enolasa Neuronal Específica. Se muestra un caso con una localización inusual en la región axilar, las dificultades para alcanzar el diagnóstico puesto que puede confundirse con otras neoplasias, y los elementos clínicos esenciales de este tipo de tumor.

Palabras clave: Tumor células granulares, mama, axilar, Schwann.

Introducción

El tumor de células granulares (GCT; por sus siglas en Inglés) es una neoplasia infrecuente y comportamiento biológico benigno. Desde sus inicios, fue descrito por Weber en 1854 (1) y 70 años después, ha sido renombrado por Abrikossoff (2). En cuanto a su incidencia, este tipo de tumor aparece alrededor de la cuarta y sexta década de vida, siendo más frecuente en las mujeres. Actualmente, en la literatura está bien establecida su estrecha asociación con los nervios periféricos y sus características inmunohistoquímicas. Los estudios indican su derivación neural; especialmente, se relaciona su procedencia con las células de Schwann (3).

El tumor se caracteriza por ser asintomático y de crecimiento lento. La mayoría de las lesiones corresponde a nódulos solitarios de un diámetro de 3 cm y sólo el 10-15% de los pacientes presentan lesiones múltiples (4). Se puede presentar en cualquier parte del cuerpo; sin embargo, las ubicaciones habituales son: la lengua,

^a. Grupo de Investigación RHIZOME GROUP II, Facultad de Ciencias de la Salud, Fundación Universitaria San Martín, Pasto, Colombia.

^b. Departamento de Investigación, Clínica Oncológica Aurora, Pasto, Colombia.

^c. Departamento de Cirugía Oncológica e Investigación, Clínica Oncológica Aurora, Pasto, Colombia.

^d. Departamento de Oncología, Clínica Oncológica Aurora, Pasto, Colombia.

^e. Grupo Interdisciplinario de Investigación Salud-Enfermedad, Universidad Cooperativa de Colombia, Pasto, Colombia.

^f. Médico Patólogo, Hospital Universitario Departamental de Nariño, Pasto, Colombia.

pared torácica, y extremidades (5, 6) y raramente se presenta en: laringe, tracto gastrointestinal, mama, hipófisis y región anogenital (6). El presente reporte de caso expone a una paciente con una lesión palpable en pliegue axilar izquierdo adyacente a mama. Dada la ubicación del tumor en región axilar, desde el punto de vista clínico es más probable sospechar en una adenopatía, un lipoma o una glándula supernumeraria. No obstante, el diagnóstico definitivo fue el de un tumor de células granulares. Se intenta exponer los obstáculos para alcanzar el diagnóstico, los fundamentos básicos para su sospecha clínica; y especialmente, la localización infrecuente de este tipo de tumor.

Reporte de caso

Paciente femenina de 43 años de edad, acude a consulta externa el 11 de noviembre de 2019 por sensación de masa a nivel de región axilar en contigüidad con mama izquierda. Al momento, la paciente no refiere otra sintomatología adicional asociada. Sin embargo, manifiesta molestia e incomodidad en el sitio donde se encuentra la masa. No refiere antecedentes de importancia, niega antecedentes oncológicos y sintomatología mamaria. A la exploración física, con los siguientes signos vitales: frecuencia cardíaca; 82 latidos por minuto, frecuencia respiratoria; 17 respiraciones por minuto, T° 36.5° C, tensión arterial; 120/75 mm Hg. A nivel de la glándula mamaria izquierda no se documentaron masas palpables, piel de aspecto usual, sin evidencia de retracciones. No hay secreción por el pezón. A nivel de la axila izquierda se identificó una lesión nodular circunscrita con un tamaño de 2 cm de diámetro con bordes bien definidos, dependiente de tejido celular subcutáneo, de consistencia dura, lisa, móvil e indolora a la palpación, sin presencia de edema, rubor y calor. El resto del examen físico sin alteraciones. Se realiza ecografía de tejidos blandos que reporta un nódulo subcutáneo de 17 mm, que según médico radiólogo puede tratarse de un fibroma. Al examen mamográfico con BI-RADS 1. Es valorada por Cirugía de Mama y Tejidos blandos, quien considera resección de lesión, la cual se realizó el día 20 de enero de 2020.

En el estudio anatomopatológico se reporta una lesión de 2x1.5 cm de diámetro, de superficie lisa y con bordes regulares, de consistencia blanda. Al corte homogéneo, de color pardo claro con áreas amarillentas, sin aparentes áreas de necrosis,

hemorragia o calcificaciones. A nivel microscópico, con la tinción de hematoxilina y eosina se demostró la presencia de una tumoración mesenquimal constituida por células monótonas con núcleos redondeados de disposición central, cromatina clara y nucléolo único y conspicuo con un citoplasma amplio finamente granular. No se documentaron figuras mitóticas, alteración en la relación núcleo/citoplasma, patrón fusocelular o necrosis. Se reportó el caso como un posible tumor de células granulares que debía ser confirmado mediante técnicas de inmunohistoquímica (Figura 1). Las coloraciones de inmunohistoquímica mostraron reactividad dispersa para CD-163, positividad intensa y difusa para S-100 y negatividad para CKAE1/AE3. El índice de proliferación celular medido con el Ki67 fue inferior al 1% (Figura 2). La correlación de la inmunohistoquímica con los hallazgos morfológicos en hematoxilina-eosina (H&E) permitió concluir el diagnóstico de un Tumor de Células Granulares Benigno.

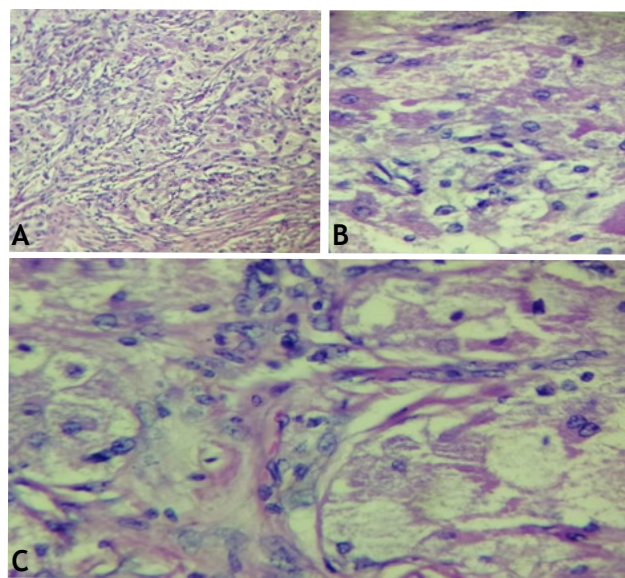


Figura 1. Imagen del tumor en Hematoxilina y eosina (H&E). Se resalta una población tumoral con núcleos redondeados de disposición central con un citoplasma finamente granular. Imágenes a 4X, 10X y 40X

La paciente presentó una evolución postquirúrgica favorable. En el primer día postoperatorio, en buenas condiciones generales, sin signos de respuesta inflamatoria local o sistémica, ni sangrado por herida quirúrgica; recuperación postoperatoria satisfactoria por la cual se da egreso hospitalario con cita de control en un mes para seguimiento de evolución clínica en este centro hospitalario. En el control

postoperatorio se observa herida quirúrgica en estado de cicatrización, sin signos de sobreinfección y sin evidencia clínica de recidiva tumoral.

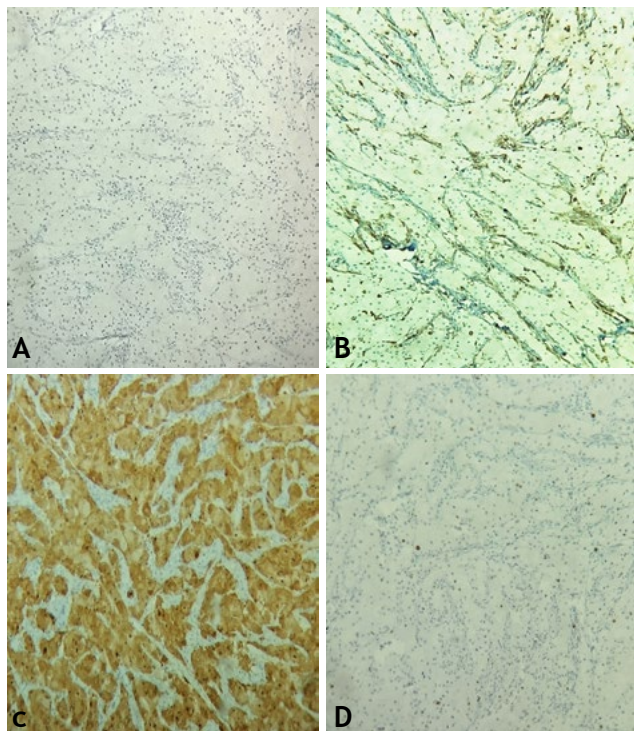


Figura 2. Las imágenes muestran los patrones de tinción para CKAE1/AE3, CD163, S-100 y Ki-67. Las tinciones muestran negatividad para CKAE1/AE3 con tinción focal para CD-163 y tinción citoplasmática intensa para S-100. El índice de proliferación celular medido por el Ki-67 fue inferior al 1%.

Discusión

El tumor de células granulares es una neoplasia derivada del sistema nervioso periférico, que puede aparecer en cualquier parte del cuerpo. Se ha visto comúnmente en regiones como la piel, cavidad oral o tracto digestivo. En principio, la histogénesis del GCT fue motivo de controversia. En primer término, se pensaba que los tumores surgían de las células musculares estriadas (6). En ese sentido, los GCT fueron clasificados como mioblastomas. Algunas investigaciones con el marcador de inmunohistoquímica S-100 descubrieron que el tumor descendía de las células de Schwann (7). Adicionalmente, otros trabajos permitieron esclarecer su origen neural (8, 9). Actualmente, la teoría de que los tumores provienen del sistema nervioso periférico ha sido ampliamente aceptada. Con las tinciones de inmunohistoquímica, la mayoría de los GCT exhiben tinción intensa y citoplasmática para S-100 y Enolasa

Neuronal Específica (10) (11). Los GCT también son intensamente positivos para vimentina y pueden exhibir reactividad para marcadores de diferenciación histiocítica como CD68 y CD163 (10, 12). Los tumores se encuentran ocasionalmente en mayor proximidad de los nervios periféricos (13). A nivel microscópico, las células tumorales se visualizan grandes y de forma poligonal o redonda, con núcleos vesiculares y abundante citoplasma granular eosinofílico (4). Las células generalmente están separadas por finas bandas de tejido conectivo eventualmente esclerótico y el epitelio suprayacente puede presentar hiperplasia pseudoepiteliomatosa (14) (15). En nuestro caso de estudio se demostró una tumoración mesenquimal de citoplasma granular con reactividad para S-100 y CD163.

Los tumores de células granulares son muy raros y representan cerca del 0.5% de todos los tumores de los tejidos blandos (4). Se encuentran generalmente en regiones de piel expuesta; no obstante, pueden aparecer en cualquier lugar (13). Se ha descrito GCT en las mamas con una prevalencia del 5-6% (15). Clínicamente, se manifiestan de forma asintomática y crecimiento lento, como nódulos solitarios, aunque en ocasiones son multifocales y pueden alcanzar un tamaño promedio de 3 cm de diámetro. Solo el 10-15% de los casos se manifiesta con múltiples lesiones (4). El GCT se ha reportado en localizaciones como la lengua, pared torácica y extremidades (5, 6). A pesar de ello, es muy raro encontrarlo en regiones como laringe, tracto gastrointestinal, mama, hipófisis y región anogenital (6). Hay reportes aislados de GCT en la región paraesternal de la mama como el descrito por Al-Balas et al., (16) o el caso reportado por Fujiwara et al., (17) ubicado en la mama izquierda. Se ha propuesto, como una de las principales teorías, que los GCT surgen del estroma mamario intralobular y ocurren dentro de la distribución de las ramas cutáneas del nervio supraclavicular (18). Se ha demostrado que existe una amplia variedad de ubicaciones, incluyendo cuadrante superior externo, cuadrante superior interno, la línea media, el pezón y región subareolar (19-21). No obstante, según el conocimiento de los autores, la ubicación en región axilar es un hallazgo supremamente inusual. En los reportes de Jakubowska y Aoyama se documentan casos exóticos de tumores de células granulares axilares caracterizados por masas circunscritas, bien definidas y sin evidencia de masas en la glándula mamaria. Estas características son similares a las reportadas en nuestra paciente (22,23). De manera similar, el diagnóstico definitivo

solo se concluyó a partir del análisis histopatológico. Cabe resaltar que no existen parámetros clínicos e imagenológicos que permitan establecer con certeza el diagnóstico, siendo imprescindible el análisis histopatológico; sin embargo, en la historia clínica se documentó una lesión de bordes circunscritos, delimitada y móvil, consistente con una lesión de potencial benigno tal y como se pudo evidenciar en el reporte anatomopatológico.

El GCT es un tumor de Naturaleza biológica benigna; a pesar de ello, aproximadamente el 0.5 y 2.0% puede ser maligno (9) y por ende, de comportamiento agresivo, con metástasis a distancia y ser potencialmente letal (10-12). Por tal motivo, el estudio anatomopatológico del tumor es indispensable con el fin de descartar malignidad o un tumor de comportamiento atípico. En este sentido, se han descrito seis criterios con el fin de clasificar adecuadamente este tipo de tumores. La presencia de necrosis, células ahusadas, núcleos vesiculares con nucléolos prominentes, actividad mitótica aumentada (> 2 mitosis/10 campos de alta potencia $\times 200$ aumentos), alta relación núcleo/citoplasma y pleomorfismo celular, han mostrado predecir con mayor precisión el comportamiento biológico del GCT (13). Según Fanburg-Smith, la presencia de tres o más criterios son consistentes con una neoplasia maligna; los tumores que cumplen con uno o dos criterios se clasifican como atípicos y los tumores con ningún criterio se consideran benignos (13). En nuestro caso de estudio, tal y como se reportó en el informe de patología, no se documentó la presencia de ninguno de los criterios anteriormente descritos, por lo cual se puede clasificar como un Tumor de Células Granulares Benigno.

Resulta importante resaltar que el GCT puede imitar otras enfermedades, algunas inocuas y otras con potencial maligno, entre las cuales se destacan la mastitis granulomatosa, necrosis grasa, ectasia ductal, mioblastoma, cambios fibroquísticos, tumor ductal de variante alveolar, tumor histiocítico, enfermedad de Whipple, infección por *Mycobacterium*, adenitis esclerosante y carcinoma de células claras ricas en glucógeno (24-28). Además, la ubicación axilar hace posible que el tumor se confunda con un lipoma, una adenopatía, carcinoma metastásico, fascitis nodular o una mama supernumeraria (22-23). La correlación de la historia clínica, los estudios imagenológicos y el estudio anatomopatológico son trascendentales para establecer un diagnóstico preciso.

La biopsia excisional es considerada el gold standard para un diagnóstico definitivo (29). Dado el potencial maligno del GCT, el tratamiento de elección es la resección completa (18,30). La excisión de los nodos linfáticos no es necesaria cuando se trata de una lesión benigna. Si bien el tratamiento de la GCT de la mama es una excisión local con márgenes libres de la lesión, el diagnóstico erróneo podría conducir a un tratamiento innecesario y extenso con cirugía radical y tratamiento adyuvante (18). En nuestro caso, por tratarse de un tumor benigno, solo fue necesario ejecutar excisión local ampliada de la masa, consiguiendo como tal un resultado excelente, sin necesidad de efectuar tratamiento adicional como cirugía radical o tratamiento adyuvante. En el seguimiento postoperatorio se documentó una evolución satisfactoria, congruente con el potencial biológico benigno de la lesión.

Conclusiones

Es importante reconocer el tumor de células granulares como una patología rara y de potencial agresivo. Es muy inusual la presencia de este tumor en la glándula mamaria o en la región axilar; sin embargo, debe contemplarse entre las posibilidades diagnósticas y comprender los criterios de malignidad a fin de establecer un diagnóstico preciso que permita una opción terapéutica oportuna y así evitar posibles tratamientos quirúrgicos y adyuvantes innecesarios.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno.

Consentimiento informado

El paciente ha declarado de forma voluntaria autorizar la divulgación del caso y las imágenes del mismo con fines académicos.

Financiación

Autofinanciado.

Soporte de la información

Este artículo se encuentra bajo los lineamientos de la guía CARE checklist 2016.

Referencias

1. C. O. Weber & R. Virchow Untersuchung einer hypertrophischen Zunge nebst Bemerkungen über die Neubildung quergestreifter Muskelfasern. . Virchows Arch A Pathol Anat. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914.
2. Ueber AA. Myome ausgehend von der quergestreiften willkuerlichen Muskulatur. Virchows Arch A Pathol Anat. 1926;260:215-33.
3. SR Aparicio , CE Lumsden. Light and electron microscopic studies on granular cell myoblastoma of tongue. J Pathol. DOI: 10.1002/path.1710970221.
4. Barry Rose, George S Tamvakopoulos , Eric Yeung , Robin Pollock, John Skinner , Timothy Briggs , Steven Cannon. Granular Cell Tumours: A Rare Entity in the Musculoskeletal System. Sarcoma. DOI: 10.1155 / 2009/765927.
5. Dolman PJ RJ, Dolman CL. Infiltrating orbital granular cell tumour: a case report and literature review. Br J Ophthalmol. DOI: 10.1136/bjo.71.1.47.
6. Arantxa Torrijos-Aguilar, V Alegre-de Miquel , G Pitarch-Bort , P Mercader-Garcia , JM Fortea-Baixaui. Cutaneous granular cell tumor: a clinical and pathologic analysis of 34 cases. Actas Dermosifilogr. 2009;100:126-32.
7. Dhillon AP RJ. Immunohistochemical studies of S100 protein and other neural characteristics expressed by granular cell tumour. Diagn Histopathol. 1983;6(1):23-28.
8. Mirza FN TC, Zogg CK, Mirza HN, Narayan D. Epidemiology of malignant cutaneous granular cell tumors: a US population-based cohort analysis using the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. J Am Acad Dermatol. Doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.062.
9. Vivek Ajit Singh JG, Jayalakshmi Pailoor. Granular cell tumour: malignant or benign? Singapore Med J. DOI: 10.11622/smedj.2015136.
10. Rekhi B JN. Morphologic spectrum, immunohistochemical analysis, and clinical features of a series of granular cell tumors of soft tissues: a study from a tertiary referral center. Ann Diagn Pathol. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2010.01.005.
11. Tarallo M CE, Fino P, Lo Torto F, Pollastrini A, Scuderi N. Abrikossoff tumor: does it origin in Schwann cells? Case report. Ann Ital Chir. DOI: 10.1097/00125480-199907000-00002.
12. Wei L et al. Whole-genome sequencing of a malignant granular cell tumor with metabolic response to pazopanib. Cold Spring Harb Mol Case Stud 1. DOI: 10.1101/mcs.a000380..
13. Fanburg-Smith JC M-KJ, Fante R, Kindblom LG. Malignant granular cell tumor of soft tissue: diagnostic criteria and clinicopathologic correlation. Am J Surg Pathol. 1998;22:779-94.
14. Thacker MM HS, Mounasamy V, Temple HT, Scully SP. Granular cell tumors of extremities: comparison of benign and malignant variants. Clin Orthop Relat Res. DOI: 10.1097/01.blo.0000238786.06231.17.
15. A. Adeniran HA-A, M.C. Mahoney, T.M. Robinson-Smith. Granular cell tumor of the breast: a series of 17 cases and review of the literature. Breast J. DOI: 10.1111/j.1075-122X.2004.21525.x.
16. Al-Balas M DLA, Serra M, Santini D, Taffurelli M. Granular cell tumour of the breast: A rare presentation of a breast mass in an elderly female with a subsequent breast cancer diagnosis. SAGE Open Med Case Rep. SAGE Open Medical Case Reports DOI: 10.1177/2050313X19841154. eCollection 2019.
17. Fujiwara K MI, Mimura H. Granular cell tumor of the breast mimicking malignancy: a case report with a literature review. Acta Radiol Open. 2018;7(12): DOI: 10.1177 / 2058460118816537. eCollection 2018 Dic.
18. Patel A LV, Yousuf SM, Abou-Samra W. Granular cell tumour of the pectoral muscle mimicking breast cancer. Cases J. DOI: 10.1186 / 1757-1626-1-142..
19. Brown AC AR, Regitnig P. Granular cell tumour of the breast. Surg Oncol. DOI: 10.1016/j.suronc.2009.12.001.
20. Qureshi NA TM, Carmichael AR. Granular cell tumour of the soft tissues: a report and literature review. Int Sem Surg Onc. DOI: 10.1186 / 1477-7800-3-21..
21. Lauwers K BT, Bergmans G, Molderez C. Granular cell tumour of the male breast. Acta Chir Belg. doi.org/10.1080/00015458.2008.11680187.
22. Jakubowska K, Kańczuga-Koda L, Kisielewski W, Koda M, Famulski W. Granular cell tumor in axillary region: A rare entity. Mol Clin Oncol 2018;8:582-6. https://doi.org/10.3892/mco.2018.1581.
23. Aoyama K, Kamio T, Hirano A, Seshimo A, Kameoka S. Granular cell tumors: a report of six cases. World J Surg Oncol 2012;10:204. https://doi.org/10.1186/1477-7819-10-204.
24. Pieterse AS MA, Orell S. Granular cell tumour: a pitfall in FNA cytology of breast lesions. Pathology. Doi: 10.1080/00313020310001646640..
25. Yang WT E-MB, Sneige N, Fornage BD. Sonographic and mammographic appearances of granular cell tumors of the breast with pathological correlation. J Clin Ultrasound. DOI: 10.1002/jcu.20227.
26. Quoroz-Rodriguez G R-VC, Guzman-Navarro L, Ortiz-Hidalgo C. Granular cell (Abrikossof) tumor of the breast. Breast J. 2006;12:494.
27. Ilvan S UN, Calay Z, Bukey Y. Benign granular cell tumour of the breast. Can J Surg. 2005;48:155e6.
28. Sauer, T. Cytologic findings in malignant myoepithelioma: a case report and a review of the literature. Cytojournal. DOI: 10.1186 / 1742-6413-4-3.
29. Sirgi KE SN, Fanning TV, Fornage BD, Ordóñez NG, Swanson PE. Fine needle aspirates of granular cell lesions of the breast: report of three cases with emphasis on differential diagnosis and utility of immunostaining for CD68(KP1). Diagn Cytopathol. DOI: 10.1002 / (SICI) 1097-0339 (199612) 15: 5 <403 :: AID-DC9> 3.0.CO; 2-C.
30. Miller JA KT, Karimi S. Granular cell tumor of the breast: definitive diagnosis by sonographically guided percutaneous biopsy. J Clin Ultrasound. DOI: 10.1002/(sici) 1097-0096 (200002) 28: 2 <89 :: aid-jcu6> 3.0.co; 2-n.



In memoriam Dra. Gloria Garavito González

Junio 25 de 1954 - Enero 4 de 2021 - Bogotá

Pocos médicos logran dejar huellas tan profundas entre sus colegas como lo hizo la doctora Gloria Garavito, una endocrinóloga que trazó en Colombia los caminos para estudiar y tratar a los pacientes con neoplasias de las glándulas endocrinas de una manera diferente, aplicando los conceptos de medicina personalizada y con un enfoque multidisciplinario. Por eso, su ausencia causa un gran vacío en casi todas las especialidades médicas y quirúrgicas.

La conocimos a través de sus publicaciones, de sus ponencias en congresos nacionales e internacionales, en las juntas médicas multidisciplinarias y como profesora en el Instituto Nacional de Cancerología, pero también en las reuniones de amigos. La doctora Gloria era ante todo auténtica, y en todas las situaciones se mostraba con la misma disposición para enseñar y para aprender, con un carácter fuerte, pero también con un buen sentido del humor.

Su familia, y en especial su hermana Sara, quiso compartir con nosotros algunos aspectos de su vida personal y su formación académica: Gloria nació y creció en una familia de 7 hermanos. La familia era su norte y ella, el motor de la familia. Su gran pasión fue estudiar y aprender. En 1978 se graduó en medicina en la Universidad Javeriana y en 1981 terminó su especialización en medicina interna también en la Universidad Javeriana, después de desarrollar su práctica clínica en el Hospital de la Samaritana. En 1983 viajó a París e inició su entrenamiento en endocrinología en el Hospital Saint-Antoine hasta junio de 1984, y regresó a Colombia para continuar su formación como residente de endocrinología en el Hospital Militar Central de Bogotá.

En 1987 se vinculó como especialista al servicio de endocrinología del Instituto Nacional de Cancerología y desde enero de 1991 hasta marzo de 2014 ocupó la coordinación de la Unidad de Endocrinología Oncológica de esa institución. Continuó profundizando sus estudios en el tratamiento de las neoplasias

endocrinas mediante pasantías en centros especializados como el Hammersmith Hospital, Royal Postgraduate Medical School de Londres en 1990, en el MD Anderson Cancer Center de Houston en 1997 y en el Institut Clinic de Malalties Digestives i Metabòliques de Barcelona en 2009.

Adicionalmente, en el año 2000 inició sus estudios de Maestría en Biología Molecular en la Universidad de los Andes, culminando en marzo de 2003 con su tesis laureada sobre *Anticuerpos anti-tiroglobulina como marcador de cáncer de tiroides*.

Fue reconocida por la Universidad Militar Nueva Granada de Bogotá como Docente Ad Honorem en octubre de 2013 y como profesora emérita del Instituto Nacional de Cancerología en noviembre de 2017.

Realizó varias publicaciones en revistas nacionales e internacionales, siendo coautora de manuscritos con profesores de amplio reconocimiento mundial, como el Profesor Kjell Öberg, con quien entabló una larga amistad, lo que le permitió traerlo como invitado a varios congresos en Colombia para motivar y formar a médicos de diferentes especialidades en el estudio de los tumores neuroendocrinos, un tema que le apasionaba, precisamente por su gran complejidad y heterogeneidad.

Es muy triste la noticia de su prematura y repentina partida de este mundo, pero ello no significa su ausencia porque su legado perdurará por muchos años. Cada paciente y cada profesional de la salud que tuvo el privilegio de conocerla perpetuarán su existencia.

Luis Felipe Fierro Maya. M.D.

Unidad de endocrinología oncológica.

Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia