

Revista Colombiana de Cancerología

ISSN 0123-9015
e-ISSN 2346-0199

Octubre - Diciembre / 2022

4
Núm.

Volumen 26



Editorial

La evolución de la medicina nuclear: el reconocimiento de una especialidad relegada

Humberto Varela Ramírez

Artículos de revisión

Tendencias en el manejo quirúrgico de urgencia del cáncer de colon obstructivo. Situación departamental de Santander, Colombia, y consideraciones actuales

Silvia Guerrero-Macias, Ada Bustos-Guerrero, Andrés Chaparro-Zaraza

Puntos clave en citología de cavidades corporales

Mónica García-Buitrago, Rafael Parra-Medina, Ana Piedrahita

Artículos originales

Cirugía laparoscópica por puerto único (LESS) en ginecología oncológica:

experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

Jesús Acosta, Abel Merchán, Adriana Alméciga, Santiago Vieira, Diana Santana, Oscar Suescún, Pedro Calderón, Lina Trujillo, Javier Burbano, Juliana Rodríguez

Linfadenectomía paraaórtica en cáncer de cérvix localmente avanzado:

experiencia del Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

Jesús Acosta, Lina Buitrago, Juliana Rodríguez, Jonathan Peralta, Juan Velásquez, James Sáenz, Juan Lalinde

Terapia intermitente con vismodegib para el CBC avanzado: experiencia en un centro de referencia oncológico en Colombia

Leonardo Pulido-Prieto, María Ospina, Ángel O. Jaimes, José Carreño

Etiología de falsos positivos del 18F-FDG PET-CT de ganglios mediastinales e hiliares con biopsia quirúrgica en pacientes oncológicos

Carlos Carvajal, Mónica Naranjo, José Carreño, Luis Chinchilla, Fernando Alvarado, Miguel Buitrago, Ana Callejas, Rafael Beltrán

Frecuencia de las mutaciones en los genes *JAK2*, *MPL* y *CALR* en las neoplasias mieloproliferativas crónicas *BCR::ABL1* negativas, en dos instituciones hospitalarias de la ciudad de Medellín, durante el periodo 2020-2021

Erika Pino, Paola Acevedo, Kenny Gálvez, Beatriz Aristizábal

Protección radiológica en terapias con ¹⁷⁷Lu DOTATOC: tiempo de aislamiento, estimaciones de dosis a personas representativas y recomendaciones al paciente

Nathaly Barbosa, Franklin Niño, Lorena Sandoval, Erika Cely

Reportes de casos

Tumores renales de pacientes con riñones en herradura: reporte de 2 casos clínicos

Luis M. Becerra, Cristina Domínguez, Gustavo Ramos, Marino Cabrera, Jorge A. Forero, Angie Ramirez, Rodolfo Varela

Crisis blástica aislada del sistema nervioso central en la leucemia mieloide crónica en tratamiento con dasatinib. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Humberto Martínez-Cordero, Roberto Ramos-Córdoba, Rafael Gaitán-Aroca, Andrea García-B, Sandra Chinchilla, Giovana Bedón

Metástasis perianal de cáncer de pulmón: a propósito de un caso

Ricardo Hernández, Luis Eduardo Pérez-Sánchez, Mauricio Burneo, Antonio Pérez, Manuel Barrera

Nota Técnica

Bisturí de doble hoja: una opción para la técnica en espaguetti con inclusión en parafina para lentigo maligno

Leonardo Pulido-Prieto, Ángel O. Jaimes, Juan C. Barrera



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

COMITÉ EDITORIAL

Editores asociados

María 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-Piñeros
*Dpto Cirugía, Unidad de
Otorrinolaringología, Facultad de
Medicina, Universidad Nacional de
Colombia. Colombia*

Carlos Andrés Carvajal
*Unidad Funcional Cirugía de Tórax,
Instituto Nacional de Cancerología,
Colombia*

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

M. Constanza Camargo
*Earl Stadtman Investigator, Division of
Cancer Epidemiology and Genetics,
National Cancer Institute, U.S.A.*

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

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

Herney Andrés García
*Sección Urología, Epidemiología e
Investigación Clínica, Universidad del
Valle, Colombia*

Juan Esteban García
*División de Hematología y Oncología,
Mayo Clinic Arizona, Scottsdale, Estados
Unidos*

Carlos Arturo Hernández
Instituto Nacional de Salud, Colombia

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

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

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.*

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

Editora jefe

Carolina Wiesner Ceballos
*Instituto Nacional de Cancerología
Colombia*

Editoras asistentes

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

Martha Patricia Rojas Hurtado
*Instituto Nacional de Cancerología
Colombia*

Secretaria del Comité Editorial

María Esperanza Garzón Rodríguez
*Instituto Nacional de Cancerología
Colombia*

Corrección de estilo

Bernardo Rengifo
Colombia

Diseño y diagramación

Luz Ángela Aguilar Ortigoza
*Diseñadora Visual
Instituto Nacional de Cancerología
Colombia*

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 Calle 1 No. 9-85, Bogotá, D.C., Colombia.

Teléfono: (601) 390 5012 Ext. 4905 - Página web: www.cancer.gov.co - correo electrónico: revista@cancer.gov.co

Tarifa postal reducida No 2009-392

El Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. se reserva todos los derechos, incluso los de traducción en Estados Unidos, Gran Bretaña, México, Chile y todos los países signatarios de la Convención Panamericana y de la Convención Internacional sobre Derechos de Autor. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

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

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

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

Protección de datos: El Instituto Nacional de Cancerología declara cumplir lo dispuesto por la Ley Estatutaria 1581 de 2012 y el Decreto Reglamentario 1377 de 2013, por los cuales se dictan disposiciones generales para la protección de datos personales en Colombia.

Edición y administración

Instituto Nacional de Cancerología

Calle 1 No. 9-85
Bogotá, D.C., Colombia.
Teléfono: (601) 390 5012 Ext. 4905



La Revista Colombiana de Cancerología se encuentra indexada en:



• SUMARIO •

Editorial

- 359** La evolución de la medicina nuclear: el reconocimiento de una especialidad relegada
Humberto Varela Ramírez

Artículos de revisión

- 362** Tendencias en el manejo quirúrgico de urgencia del cáncer de colon obstructivo. Situación departamental de Santander, Colombia, y consideraciones actuales
Silvia Guerrero-Macías, Ada Bustos-Guerrero, Andrés Chaparro-Zaraza
- 373** Puntos clave en citología de cavidades corporales
Mónica García-Buitrago, Rafael Parra-Medina, Ana Piedrahita

Artículos originales

- 383** Cirugía laparoscópica por puerto único (LESS) en ginecología oncológica: experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia
Jesús Acosta, Abel Merchán, Adriana Alméciga, Santiago Vieira, Diana Santana, Oscar Suescún, Pedro Calderón, Lina Trujillo, Javier Burbano, Juliana Rodríguez
- 391** Linfadenectomía paraaórtica en cáncer de cérvix localmente avanzado: experiencia del Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia
Jesús Acosta, Lina Buitrago, Juliana Rodríguez, Jonathan Peralta, Juan Velásquez, James Sáenz, Juan Lalinde
- 403** Terapia intermitente con vismodegib para el CBC avanzado: experiencia en un centro de referencia oncológico en Colombia
Leonardo Pulido-Prieto, María Ospina, Ángel O. Jaimes, José Carreño
- 412** Etiología de falsos positivos del 18F-FDG PET-CT de ganglios mediastinales e hiliares con biopsia quirúrgica en pacientes oncológicos
Carlos Carvajal, Mónica Naranjo, José Carreño, Luis Chinchilla, Fernando Alvarado, Miguel Buitrago, Ana Callejas, Rafael Beltrán
- 420** Frecuencia de las mutaciones en los genes *JAK2*, *MPL* y *CALR* en las neoplasias mieloproliferativas crónicas *BCR::ABL1* negativas, en dos instituciones hospitalarias de la ciudad de Medellín, durante el periodo 2020-2021
Erika Pino, Paola Acevedo, Kenny Gálvez, Beatriz Aristizábal
- 432** Protección radiológica en terapias con ¹⁷⁷Lu DOTATOC: tiempo de aislamiento, estimaciones de dosis a personas representativas y recomendaciones al paciente
Nathaly Barbosa, Franklin Niño, Lorena Sandoval, Erika Cely

• SUMARIO •

Reportes de casos

- 442** Tumores renales de pacientes con riñones en herradura: reporte de 2 casos clínicos
Luis M. Becerra, Cristina Domínguez, Gustavo Ramos, Marino Cabrera, Jorge A. Forero, Angie Ramírez, Rodolfo Varela
- 448** Crisis blástica aislada del sistema nervioso central en la leucemia mieloide crónica en tratamiento con dasatinib. Reporte de un caso y revisión de la literatura
Humberto Martínez-Cordero, Roberto Ramos-Córdoba, Rafael Gaitán-Aroca, Andrea García-B, Sandra Chinchilla, Giovana Bedón
- 453** Metástasis perianal de cáncer de pulmón: a propósito de un caso
Ricardo Hernández, Luis Eduardo Pérez-Sánchez, Mauricio Burneo, Antonio Pérez, Manuel Barrera

Nota Técnica

- 456** Bisturí de doble hoja: una opción para la técnica en espagueti con inclusión en parafina para lentigo maligno
Leonardo Pulido-Prieto, Ángel O. Jaimes, Juan C. Barrera

Imagen de portada:

Dilatación de cálices superiores derechos, engrosamiento urotelial de aspecto infiltrativo en cálices superiores pelvis y uréter proximal derecho. Riñones en herradura.

En este artículo: Becerra LM, Domínguez C, Ramos G, Cabrera M, Forero JA, Ramírez A, Varela R. Tumores renales de pacientes con riñones en herradura: reporte de 2 casos clínicos. Revista Colombiana de Cancerología. 2022;26(4):442-47. <https://doi.org/10.35509/01239015.727>

CONTENTS

Editorial

- The nuclear medicine evolution: the recognition of a relegated specialty
Humberto Varela Ramírez **359**

Review articles

- Trends in emergency surgical management of obstructive colon cancer. Situation in the Department of Santander, Colombia, and current considerations
Silvia Guerrero-Macias, Ada Bustos-Guerrero, Andrés Chaparro-Zaraza **362**

- Key points in body cavity cytology
Mónica García-Buitrago, Rafael Parra-Medina, Ana Piedrahita **373**

Original articles

- Laparoscopic single-site surgery (LESS) in oncological gynecology: Experience at the Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia
Jesús Acosta, Abel Merchán, Adriana Alméciga, Santiago Vieira, Diana Santana, Oscar Suescún, Pedro Calderón, Lina Trujillo, Javier Burbano, Juliana Rodríguez **383**

- Para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer: Experience of the Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia
Jesús Acosta, Lina Buitrago, Juliana Rodríguez, Jonathan Peralta, Juan Velásquez, James Sáenz, Juan Lalinde **391**

- Intermittent vismodegib therapy in advanced BCC: Experience in an oncology reference center in Colombia
Leonardo Pulido-Prieto, María Ospina, Ángel O. Jaimes, José Carreño **403**

- Etiology of false-positive 18F-FDG PET/CT of mediastinal and hilar lymph nodes with surgical biopsy in cancer patients 2014 to 2016
Carlos Carvajal, Mónica Naranjo, José Carreño, Luis Chinchilla, Fernando Alvarado, Miguel Buitrago, Ana Callejas, Rafael Beltrán **412**

- Frequency of mutations in the *JAK2*, *MPL*, and *CALR* genes in *BCR::ABL1*-negative chronic myeloproliferative neoplasms in patients from two hospitals in the city of Medellín, Colombia, during 2020-2021
Erika Pino, Paola Acevedo, Kenny Gálvez, Beatriz Aristizábal **420**

- Radiation protection in ¹⁷⁷Lu-DOTATOC therapies: Isolation time, dose estimates to representative persons, and patient recommendations
Nathaly Barbosa, Franklin Niño, Lorena Sandoval, Erika Cely **432**

To continue >>>

CONTENTS

Case report

- Kidney tumors in patients with horseshoe kidneys: Report of two clinical cases**
Luis M. Becerra, Cristina Dominguez, Gustavo Ramos, Marino Cabrera, Jorge A. Forero, Angie Ramírez, Rodolfo Varela **442**
-
- Isolated central nervous system blast crisis in chronic myeloid leukemia under treatment with dasatinib. A case report and literature review**
Humberto Martínez-Cordero, Roberto Ramos-Córdoba, Rafael Gaitán-Aroca, Andrea García-B, Sandra Chinchilla, Giovana Bedón **448**
-
- Perianal metastasis of lung cancer: A case report**
Ricardo Hernández Alonso, Luis Eduardo Pérez-Sánchez, Mauricio Burneo Esteves, Antonio Pérez Álvarez, Manuel Ángel Barrera Gómez **453**

Technical notes

- Double-blade scalpel: An option for the spaghetti technique with paraffin-embedding for lentigo maligna**
Leonardo Pulido-Prieto, Ángel O. Jaimes, Juan C. Barrera **456**

Cover image:

Dilation of the right upper calyces, urothelial thickening with an infiltrative appearance in the upper calyces of the pelvis and right proximal ureter. Horseshoe kidneys.

In this issue: Becerra LM, Dominguez C, Ramos G, Cabrera M, Forero JA, Ramírez A, Varela R. Kidney tumors in patients with horseshoe kidneys: Report of two clinical cases. Revista Colombiana de Cancerología. 2022;26(4):442-47. <https://doi.org/10.35509/01239015.727>

EDITORIAL

La evolución de la medicina nuclear: el reconocimiento de una especialidad relegada

The nuclear medicine evolution: the recognition of a relegated specialty

<https://doi.org/10.35509/01239015.949>

La evolución humana comenzó aproximadamente hace 6 millones de años, a partir de la especie *Ardipithecus* que habitaba en los bosques húmedos de África, continuando como género *Homo* con el *Homo habilis* y llegando hasta nuestros días, a nosotros, como *Homo sapiens*.

La evolución de la medicina nuclear ha sido progresiva, así como la de nuestra especie, obviamente no tan lenta (la evolución necesita tiempo para ir mejorando las funciones corporales para una mejor supervivencia y mantener la reproducción como meta para evitar la extinción), y en estas dos últimas décadas, mucho más. Desde que George Hevesy (1885-1966), considerado el padre de la medicina nuclear, en el año 1932 realizó investigaciones con el empleo de trazadores para marcar alimentos y valorar la trayectoria de estos dentro de los diferentes organismos, incluido el ser humano; esta especialidad médica ha desarrollado una tecnología sobresaliente, conocimientos que permiten diagnósticos y tratamientos novedosos utilizando el teranóstico, palabra acuñada por John Funkhouser, consultor de la empresa Cardiovascular Diagnosis, en agosto de 1998 (1, 2), para describir una herramienta que puede ser usada como diagnóstico, tratamiento y seguimiento a los pacientes. Este concepto ha evolucionado y abarca dos enfoques: una medicina personalizada para brindar una terapia dirigida dependiendo del perfil molecular del paciente, y el teranóstico como tal, en el cual están los biomarcadores y las imágenes que guían los diferentes procedimientos radiológicos, de radioterapia y de la medicina nuclear (1, 2).

El primer radioisótopo utilizado para el teranóstico fue el yodo 131 (I-131) para el tratamiento del cáncer de tiroides y el hipertiroidismo, y con el cual

se puede realizar una imagen diagnóstica previa o posterior al procedimiento. Este radioisótopo fue administrado en Colombia por primera vez en el Instituto Nacional de Cancerología en el año 1955, un 28 de julio, cuando el Dr. Cortázar se lo dio a una paciente con hipertiroidismo para estudiar la función tiroidea (3). En la actualidad hay varios radioisótopos con los cuales se puede realizar este tipo de imagen/terapia radiometabólica, como son: Galio 68 (Ga)/Lutecio 177 (Lu) DOTA péptido; Galio 68-Flúor 18 (F)/Lu 177 PSMA, y próximamente aparecerán partículas alfa como el actinio 225, bismuto 213 y el astato 211 (en el INC se empezará el proyecto con el actinio 225 el próximo año). En el INC se han realizado 85 terapias radiometabólicas con Lu 177 DOTA péptido y próximamente será publicado un artículo en referencia a esta terapia. En cuanto a la terapia con Lu 177 PSMA, hemos administrado aproximadamente 13 hasta junio de 2022. También está en progreso un artículo para presentar la información sobre estos casos tan interesantes.

Ya se han realizado múltiples publicaciones sobre la utilidad de los diferentes tratamientos radiometabólicos para varias patologías oncológicas, como el NETTER-1, artículo publicado en el New England Journal of Medicine del año 2017 (4), en el que se evalúa la eficacia del Lu 177 DOTATATE con cuatro dosis, una cada mes, comparado con el tratamiento con lanreotide (LAR), administrado cada 4 semanas, mostrando que el Lu 177 DOTATATE producía una sobrevida libre de enfermedad mucho más prolongada que la del LAR, constituyéndose en un pilar para el tratamiento de los tumores neuroendocrinos, principalmente de intestino medio (avanzados y progresivos). En la actualidad está en proceso otro estudio, el NETTER-2, que finalizará

aproximadamente en el año 2027, en el que se está evaluando la eficacia y seguridad del Lu 177 DOTATE en los tumores gastro entero pancreáticos grado 2 y 3 (5). Estamos esperando los resultados de este nuevo trabajo de investigación.

Además, hay otro teranóstico en la actualidad y es para el tratamiento del adenocarcinoma de próstata resistente a la castración con el Ga 68 PSMA/Lu 177 PSMA y que está publicado en la Revista Lancet del año 2021 (6), donde se compara esta terapia radiometabólica con el cabazitaxel y se observó que el tratamiento con el radioisótopo produjo una respuesta mejor del PSA y menos efectos adversos 3 y 4 que el cabazitaxel, siendo más segura su utilización; en otro artículo publicado en el New England Journal of Medicine de 2021 (7), se demostró que esta terapia prolongaba la sobrevida libre de progresión y la sobrevida total en pacientes con el tumor prostático resistente a la castración.

En el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, D.C., de Colombia, se empezará a marcar FAPI-Ga 68 (inhibidor de la activación de los fibroblastos), que es un trazador nuevo para realizar teranóstico, ya que se ha visto que los tumores no son solo células malignas sino también estromas y representan el 90 % de la masa tumoral; allí se encuentra un subgrupo de fibroblastos que son asociados al crecimiento, a la migración y a la progresión del tumor (8). Estos fibroblastos expresan la proteína activadora de fibroblastos (FAP) y de este modo se puede realizar terapia e imagen contra esta proteína.

Así mismo, en el año 1998, empieza a funcionar la tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés), unida a la tomografía computarizada (TC), puesto que desde los años cincuenta se utilizaba como imagen única y había dificultades para la realización de diagnósticos certeros. La tomografía computarizada aumentó en forma significativa la especificidad a nuestro estudio. Esta imagen híbrida utiliza varios radioisótopos, siendo el principal el flúor deoxiglucosa marcada con F18 (F18-FDG), que utiliza la vía metabólica de la glucosa al entrar a la célula por los transportadores específicos GLUT 1 (de mayor expresión en las células tumorales), pero por la presencia del F18 en la posición dos en el anillo bencénico no entra al ciclo de Krebs y queda bloqueado dentro de la célula, permitiendo realizar una imagen diagnóstica con la radiación gama producida por la aniquilación de dos positrones (beta +). Se utiliza

principalmente en oncología (90%) (9), pero también en neurología, procesos infecciosos y cardiología.

El F18-FDG presenta hipermetabolismo en tumores malignos de alto grado, principalmente porque necesita de más energía para su crecimiento, brindada por la glucosa; pero hay tumores benignos como el astrocitoma pilocítico juvenil o procesos inflamatorios o infecciosos como abscesos, que también pueden presentar este hipermetabolismo (9). Hay factores que influyen en el metabolismo de la glucosa radiomarcada, como son los factores histológicos dados por el tejido de granulación peritumoral, la masa de tejidos viables, grado de diferenciación "como lo había expresado anteriormente", grado de hipoxia, origen histológico, y los factores extrínsecos expresados por la hiperglicemia, tamaño de la lesión, localización, efecto parcial de volumen y los tratamientos previos, oncológicos o por radioterapia (9). En el caso del artículo descrito en el presente número de la Revista, se ha visto que una causa de hipermetabolismo se debe a tejido no neoplásico, siendo el tejido de granulación recién formado y macrófagos, los que van a atrapar al trazador, pudiendo dar falsos positivos para tumor. Cabe destacar que el hipermetabolismo en los tumores se debe también a esta causa, siendo este tipo de tejido y estas células de defensa el 30 % de la masa tumoral (9).

El Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, D.C., Colombia, instaló la PET/CT en el año 2007 (10), ya que nuestra institución es referencia para el diagnóstico y tratamiento oncológico, y tendrá el próximo año, dentro de su armamentario diagnóstico, una nueva PET/CT digital para mejorar la sensibilidad del estudio y realizar estudios más rápidos, lo cual permite hacer más estudios y mejorar el tiempo de atención a los pacientes oncológicos que tanto lo necesitan.

Humberto Varela Ramírez^{1,2} 

¹ Grupo de Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

² Coordinador del programa Especialización de Medicina Nuclear de la Fundación Universitaria Sanitas, Bogotá, D.C., Colombia

Referencias

1. Idée J-M, Louguet S, Ballet S, Corot C. Theranostics and contrast-agents for medical imaging: a pharmaceutical company viewpoint. *Quant Imaging Med Surg.* 2013;3(6):292-7. <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2223-4292.2013.12.06>
2. La teranóstica, una técnica nuclear para visualizar y eliminar las células cancerosas. *Foro Nuclear.* 2020 [citado el 19 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.foronuclear.org/actualidad/a-fondo/la-teranostica-una-tecnica-nuclear-para-visualizar-y-eliminar-las-celulas-cancerosas>
3. Esguerra R. La medicina nuclear temprana. Historia y reminiscencias personales. *Revista Medicina;* 2002;24(3):226-231. Disponible en: <https://www.revistamedicina.net/index.php/Medicina/article/download/60-8/710/2622>
4. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 trial of 177Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2017;376(2):125-35. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607427>
5. Study patients with grade 2 and grade 3 advanced GEP-NET - Full Text View - Clinicaltrials.gov [citado el 19 de diciembre de 2022]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03972488>
6. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Irvani A, Joshua AM, Goh JC, et al. TheraP Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (2021). [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): A randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet.* 2021;397(10276):797-804. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00237-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00237-3)
7. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(12):1091-103. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107322>
8. Raju S, Shukla J, Kumar R. Fibroblast activation protein inhibitor theranostics. *PET Clin.* 2022;17(3):453-64. <http://doi.org/10.1016/j.cpet.2022.03.005>
9. Gámez C, Cabrera A, Sopena R, García MJ. La tomografía por emisión de positrones (PET) en oncología (Parte I). *Rev Esp Med Nucl.* 2002;21(1):41-60. [http://dx.doi.org/10.1016/S0212-6982\(02\)72033-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0212-6982(02)72033-8)
10. El Hospital. Imágenes moleculares: PET y su impacto en Colombia. *El Hospital.* 2016 [citado el 19 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.elhospital.com/es/noticias/imagenes-moleculares-pet-y-su-impacto-en-colombia>

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tendencias en el manejo quirúrgico de urgencia del cáncer de colon obstructivo. Situación departamental de Santander, Colombia, y consideraciones actuales

Trends in emergency surgical management of obstructive colon cancer. Situation in the Department of Santander, Colombia, and current considerations

Silvia Guerrero-Macías^{1,2,3}, Ada Bustos-Guerrero⁴, Andrés Chaparro-Zaraza⁴

Fecha de sometimiento: 14/06/2021, fecha de aceptación: 24/02/2022

Disponible en internet: 28/12/2022

<https://doi.org/10.35509/01239015.803>

Abstract

Objectives: To report the surgical trends of general surgeons in the Department of Santander and analyze the regional situation for obstructive colon cancer in the emergency department setting.

Methods: A digital questionnaire was used to gather information about each surgeon's preference for surgical management of obstructive colon cancer in different locations in the emergency setting. Demographic variables were described, as well as trends in different management options. Associations between demographic variables and surgical behavior were analyzed using the chi-square test and Fisher's exact test.

Results: Thirty-two surgeons were included with a mean age of 46.15 ± 11.48 years, 75% men, with 1 to 35 years of experience. For right colon obstructions, the trend was to perform right hemicolectomy and ileocolic anastomosis (90.6%); for transverse colon, it was transverse hemicolectomy and anastomosis (65.6%); in the case of the left colon, more proximal locations led to a comparable trend for ostomy or primary anastomosis (53.1% vs. 46.9%, respectively), and for more distal locations (sigmoid and rectosigmoid junction), the trend was to perform ostomies (78.1% vs. 100%, respectively). A total of 71.9% of surgeons reported performing oncological resection in the emergency setting. In the bivariate analysis, an association was found between the surgeon's age and the procedure type for obstructive right colon neoplasms, with a greater tendency (66%) to perform ostomies in surgeons >50 years.

Conclusions: The surgical trend in the group of surgeons from the Department of Santander is in accordance with international guidelines regarding the management of right and transverse colon tumors, with a greater tendency to resection and primary anastomosis. However, greater preference to perform ostomies in distal left tumor lesions was identified. In general, current recommendations are oriented towards resection and anastomosis in the first surgical stage in all scenarios; however, other factors must be considered depending on each patient and the hospital setting, regardless of the surgeon's surgical trend.

Keywords: colonic neoplasms, colonic diseases, surgical anastomosis, colorectal surgery, colostomy, sigmoid neoplasms

Resumen

Objetivos: Reportar las tendencias quirúrgicas de los cirujanos generales del departamento de Santander y analizar la situación regional para el cáncer de colon obstructivo en el escenario de urgencias.

Métodos: Se recolectó información por medio de un cuestionario digital sobre la preferencia de cada cirujano general en el manejo quirúrgico para el cáncer de colon obstructivo en las diferentes localizaciones en el escenario de urgencias. Se describieron variables demográficas, así como la tendencia en las diferentes opciones de manejo. Se analizaron asociaciones entre las variables demográficas y la conducta quirúrgica a través del test chi cuadrado y el test exacto de Fisher.

¹ Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia

² Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

³ Departamento de Cirugía General, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

⁴ Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

Resultados: Se incluyeron 32 cirujanos con edad media de $46,15 \pm 11,48$ años, 75% hombres, con 1 a 35 años de experiencia. Para obstrucciones del colon derecho, la tendencia fue realizar hemicolectomía derecha y anastomosis ileocólica (90,6%); para colon transverso, hemicolectomía del transverso y anastomosis (65,6%); en el caso del colon izquierdo, localizaciones más proximales llevaron a una tendencia equiparable para ostomías o anastomosis primaria (53,1% vs. 46,9% respectivamente) y para localizaciones más distales (sigmoides y unión rectosigmoidea), la tendencia es la realización de ostomías (78,1% vs. 100% respectivamente). El 71,9% de los cirujanos refiere realizar resección oncológica en el escenario de urgencias. En el análisis bivariado se encontró asociación entre la edad del cirujano y el tipo de procedimiento para las neoplasias obstructivas del colon derecho, con mayor tendencia (66%) a realizar ostomías en los cirujanos > 50 años.

Conclusiones: La tendencia quirúrgica en el grupo de cirujanos del departamento de Santander está acorde con lo reportado en las guías de manejo internacionales en cuanto al manejo de tumores de colon derecho y transverso, con mayor tendencia a la resección y anastomosis primaria. Sin embargo, se identificó mayor preferencia a realizar ostomías en lesiones tumorales izquierdas distales. En general, las recomendaciones actuales van encaminadas a la resección y anastomosis en un primer tiempo quirúrgico en todos los escenarios; sin embargo, se deben tener en cuenta otros factores dependientes de cada paciente y el escenario hospitalario, independientes de la tendencia quirúrgica del cirujano.

Palabras clave: neoplasias del colon, enfermedades del colon, anastomosis quirúrgica, anastomosis, colostomía, cirugía colorrectal, neoplasias del colon sigmoides

Introducción

El cáncer colorrectal tiene una incidencia en aumento en países en desarrollo; actualmente, es el tercer tipo de cáncer más común en hombres y el segundo en mujeres, representando el 10% de todos los tipos de cáncer a nivel mundial. Alcanza una mortalidad anual estimada de 60 000 personas y su incidencia cambia en diferentes países relacionándose con el estilo de vida, obesidad, sedentarismo, dieta rica en carnes rojas, consumo de alcohol y tabaquismo (1, 2).

En Colombia, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se identificaron 10 783 casos nuevos de cáncer colorrectal en el 2020; es la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres y la tercera en hombres, considerándose el cuarto cáncer con mayor tasa de mortalidad con una incidencia de 8,2 por 100 000 habitantes (3).

Los pacientes con cáncer colorrectal en estadios tempranos son asintomáticos en la mayoría de los casos y son diagnosticados bajo estudios de tamización o como hallazgo incidental en imágenes. Sin embargo, la mayoría de los cánceres colorrectales (70 - 90%) se diagnostican después de la aparición de los síntomas (4, 5), siendo estos inespecíficos (cambios en el hábito intestinal, sangrado digestivo bajo, pérdida de peso, astenia, anemia) y generalmente relacionados con el aumento de tamaño tumoral, localización y diseminación metastásica (6).

El primer abordaje diagnóstico para los pacientes con sospecha de cáncer colorrectal es la colonoscopia, que permitirá la identificación de la lesión, su localización, la toma de biopsia y la identificación de otras lesiones debido a que existe un riesgo del 3,6% de presentar tumores sincrónicos asociados con patrones histológicos y estadios de desarrollo idénticos o diferentes (4, 7). La estadificación de estos pacientes tiene como objetivo determinar su extensión locorregional y el compromiso metastásico, que puede estar presente en el 20% de los pacientes a su diagnóstico inicial (4). Los órganos principalmente comprometidos son el hígado (17%), peritoneo (5%), pulmón (5%) y ganglios linfáticos (3%), por esto se recomienda la tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis como método de elección para el estudio de extensión (4). El uso de la resonancia magnética estaría indicado en pacientes con tumores de recto, debido a que obtiene mejor definición de tejidos blandos, evalúa la relación de tumores con extensión local y adicionalmente, podría ser útil en pacientes con lesiones hepáticas ambiguas. No obstante, esta o el PET-SCAN no están indicados como estudios de primera línea al no agregar información adicional en la estadificación preoperatoria de los pacientes (4, 8). El uso del antígeno carcinoembrionario en el proceso inicial de estadificación tiene un papel pronóstico y de seguimiento posterior a la cirugía, siendo útil en algunos casos de recaída locorregional o progresión sistémica (4).

Los pilares quirúrgicos que definen una resección oncológica en el manejo del cáncer de colon están determinados por la localización del tumor, la irrigación y la distribución de las cadenas ganglionares regionales; requiere unos márgenes quirúrgicos mínimos de 5 cm proximal y distales al tumor; sin embargo, estos suelen ser mayores debido a la ligadura vascular según el tipo de colectomía requerida (4, 9). Adicionalmente, se recomienda una resección sin enfermedad residual definida como R0, evitando las resecciones R1 (enfermedad residual microscópica) y R2 (enfermedad residual macroscópica) (10).

Aproximadamente del 7 al 40% de los pacientes con cáncer colorrectal debutarán con una urgencia oncológica (8). Se estima que del 10% al 20% de los pacientes presentarán un cuadro de obstrucción durante el curso natural de la enfermedad, siendo el ángulo esplénico la localización más frecuente (75%) en este escenario. El 69% de estos pacientes se presentan en estadios III, teniendo un peor pronóstico y una supervivencia más baja (7), con una mortalidad que puede llegar al 30% en el postoperatorio, comparándola con la de cirugía electiva, que oscila entre 1% a un 5% (10-12).

Tumores de colon derecho y transverso proximal

Para las neoplasias obstructivas, a este nivel existen factores predictivos de perforación cecal inminente definidos, como la presencia de líquido pericecal, neumatosis intestinal, diámetro cecal > 9cm, en la unión ileocecal > 7,5 cm y principalmente, un volumen cecal superior a 400 cm³ (13).

La anastomosis primaria se practica con mayor frecuencia en comparación con la localización distal, con menores tasas de estomas definitivos (17 vs. 46%) (14, 15). No obstante, no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a morbilidad y tasa de fugas anastomóticas colocolónicas en comparación con la ileocólica (16). Las guías de la Sociedad Americana de Cirujanos de colon y recto y las guías WSES 2017 (World Journal of Emergency Surgery), consideran la colectomía con anastomosis ileocólica segura en este tipo de pacientes (8, 19).

Tumores de colon izquierdos

El manejo quirúrgico óptimo es aún un tema de debate y hay más opciones disponibles, incluida la

colostomía derivativa como puente a la colectomía electiva, el procedimiento de Hartmann, la colectomía segmentaria con anastomosis primaria y la colectomía total o subtotal con anastomosis. El stent metálico autoexpandible es un enfoque alternativo introducido hace aproximadamente 20 años y actualmente es bien aceptado como herramienta paliativa de primera línea y como terapia puente a la cirugía en pacientes potencialmente curables; sin embargo, esto sigue siendo controvertido en razón de la ausencia de estudios que evalúen resultados a largo plazo (17, 18). La cirugía en una sola etapa debe ser el objetivo de tratamiento en cáncer colorrectal obstructivo, en pacientes con estabilidad hemodinámica y con condiciones óptimas locales del intestino para realizar anastomosis primaria (8, 19).

Pronóstico y supervivencia

Las tasas de supervivencia general y libre de enfermedad a cinco años son significativamente más bajas en el cáncer de colon derecho (43 y 36%) que en el lado izquierdo (53 y 46%) respectivamente (14). Los pacientes de edad avanzada tienen menos riesgo de aparición de enfermedad metastásica pero un mayor riesgo de estoma permanente y menor probabilidad de una resección oncológica completa (20). En el contexto de la cirugía de urgencia por cáncer de colon complicado, se ha demostrado mayor morbilidad y mortalidad en comparación con la cirugía electiva. La mortalidad postoperatoria se eleva de un 12% a un 30% y la morbilidad hasta un 65% (21-23). Así mismo, se ha evidenciado una tasa de recurrencia local más alta y mayor tasa de metástasis a distancia en pacientes con perforación intestinal asociada (24).

Los pacientes con cáncer de colon que ingresan al servicio de urgencia generalmente se encuentran en estadios más avanzados de su enfermedad; sin embargo, deberían ser sometidos a resecciones con intención curativa siguiendo los principios oncológicos. En la actualidad, a nivel nacional se percibe aún un número importante de procedimientos quirúrgicos derivativos y anastomosis primarias en menor escala según la localización del tumor (25).

Existen estudios que evalúan la adherencia de los cirujanos a las guías de manejo en relación con la práctica quirúrgica (26); incluso se reportan

en la literatura algunos estudios en relación con la adherencia en las guías de manejo para cáncer de colon, esto debido a la importancia que resulta en la morbilidad, mortalidad y sobrevida de estos pacientes (27). Por otra parte, en la literatura se han evaluado diversas variables como el manejo inicial de urgencias por el cirujano de colon y recto, evidenciando en estos menor tendencia a realizar ostomías para el manejo del cáncer de colon obstructivo (28-30), los años de experiencia del cirujano (31), y cómo estas condiciones generales de los cirujanos afectan la conducta quirúrgica final y los resultados a largo plazo de los pacientes. El desempeño del cirujano en diferentes escenarios y especialidades ha sido motivo de diversos estudios con hipótesis en relación a la edad, género, experiencia y nivel formativo, encontrando algunas relaciones en el análisis de los desenlaces a favor de cirujanos menores de 60 años y mayor nivel formativo (32, 33). En este estudio, analizamos las preferencias quirúrgicas basadas en las guías de manejo que, indirectamente, evalúan la toma de decisiones en el escenario de urgencias en relación a una patología frecuente como es el cáncer de colon obstructivo, y evaluar si estas se encuentran relacionadas con la edad y la experiencia del cirujano.

Métodos

Se realizó un estudio transversal analítico. Se incluyeron al estudio todos los sujetos que cumplieron con criterios: ser médico especialista en cirugía general, que desempeñe sus funciones en los servicios de urgencias de las diferentes instituciones prestadoras de salud en el departamento de Santander, Colombia. A través del Centro Regulador de Urgencias (CRUE) se obtuvo la información sobre las instituciones de salud del departamento de Santander que prestan el servicio de cirugía general de urgencias. Posteriormente, fueron contactados los cirujanos generales de cada institución de manera individual a través de los correos electrónicos obtenidos en bases de datos institucionales de dominio público, solicitando su aprobación para participar. A aquellos que aceptaron, se les envió el link de acceso directo a un cuestionario electrónico en Google Drive como herramienta para la recolección de datos de variables demográficas, y preguntas cerradas de selección múltiple, en relación con la preferencia

de cada cirujano en el manejo quirúrgico para el cáncer de colon obstructivo en neoplasias de colon derecho, transverso, izquierdo, sigmoides y unión rectosigmoidea. Este formulario solo se podía diligenciar una vez, sin condicionar el número de instituciones en las que laborara el participante.

Se envió el cuestionario vía correo electrónico a todos los cirujanos que cumplieran con el criterio de inclusión y este fue respondido de manera anónima; los datos obtenidos fueron tabulados en Microsoft Excel®. Se describieron las variables de importancia demográfica, así como la tendencia en el manejo de cáncer de colon obstructivo y, mediante el uso de razones de prevalencia, se identificaron variables asociadas (edad del cirujano y años de experiencia), este último con rangos divididos en tres partes iguales tomando en cuenta que el cirujano de menor tiempo de experiencia tenía 1 año y el de mayor experiencia 36 años; estas variables fueron analizadas a través del test chi cuadrado y el test exacto de Fisher. Para el análisis bivariado se utilizó el software Stata, versión 14 (StataCorp LP, College Station, TX, USA).

Resultados

De los 40 cirujanos generales que trabajan en los servicios de urgencias en el departamento de Santander, 32 cirujanos (80%) aceptaron participar y diligenciar el cuestionario electrónico para la recolección de datos (Tabla 1). Los resultados de las variables demográficas se encuentran descritos en la Tabla 1, documentando que la edad de los cirujanos del departamento se encuentra en un rango de los 30 a 66 años, con una media de 46,15 \pm 11,48 años de DM; 24 (75%) hombres y 8 (25%) mujeres.

En cuanto a los años de experiencia como cirujanos, se encuentra que el 43,7% de los cirujanos tienen entre 1 a 12 años de experiencia, con una mediana de 11,5 (4, 25-27, 75).

De los encuestados, el 62,5% (n=20) desempeña sus funciones en el municipio de Bucaramanga, 15,6% en Floridablanca (n=5), 9,3% en Socorro (n=3), 6,25% en San Gil (n=2) y el 6,25% (n=2) restante corresponde a los cirujanos de los municipios de Málaga y Vélez (Figura 1).

Tabla 1. Variables demográficas

Edad		
Media	46,15 años	
Menor-Mayor	30-66 años	
Rangos de edad	Frecuencia (n=32)	Porcentaje (%)
30-39 años	13	40,6
40-49 años	6	18,9
50-59 años	7	21,8
>60 años	6	18,8
Años de experiencia como cirujanos		
Mediana	11,5 (4,25-25,75)	
Menor-Mayor	1 - 35 años	
Años de experiencia	Frecuencia (n=32)	Porcentaje (%)
1 año - 12 años	14	43,7
13 años - 24 años	6	18,8
25 años - 36 años	12	37,5
Lugar de trabajo (Municipio de Santander)	Frecuencia (n=32)	Porcentaje (%)
Bucaramanga	20	50
Floridablanca	5	12,5
Málaga	1	2,5
San Gil	2	5
Socorro	3	7,5
Vélez	1	2,5

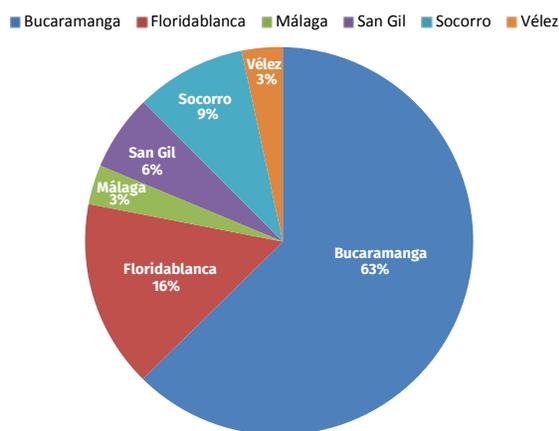


Figura 1. Cirujanos generales de urgencias del departamento de Santander

Respecto a la preferencia quirúrgica en el manejo del cáncer de colon obstructivo, para el colon derecho la tendencia es realizar con mayor frecuencia la hemicolectomía derecha y anastomosis ileotransversa según el 90,6% (n=29) de los cirujanos; en su contraposición, solo el 9,4% (n=3) consideran realizar en primera instancia una hemicolectomía derecha e ileostomía con fístula mucosa (Tabla 2).

En el caso de neoplasias del colon transverso, se indicó como preferencia por el 65,6% (n=21) de los cirujanos realizar hemicolectomía del transverso y anastomosis vs. 34,4% (n=11) resección y colostomía (Tabla 2). Para el manejo quirúrgico del cáncer obstructivo del colon izquierdo, 17 (53,1%) de los cirujanos anotaron su preferencia por realizar hemicolectomía izquierda asociado a colostomía vs. 46,9% que consideran realizar resección y anastomosis primaria. A nivel del colon sigmoide, la tendencia fue realizar resección quirúrgica asociada a colostomía terminal (Hartmann) por el 78,1% (n=25) de los cirujanos vs un 21,9% (n=7) que consideran realizar anastomosis primaria a este nivel (Tabla 2).

En el escenario del cáncer obstructivo, a nivel de la unión rectosigmoidea, ninguno de los entrevistados anotó su preferencia por realizar anastomosis posterior a la resección quirúrgica; el 68,8% (n=22) prefiere realizar manejo con resección y colostomía tipo Hartmann; y el 31,25% (n=10) considera adecuada una derivación proximal sin resección de la lesión tumoral a este nivel (Tabla 2).

En relación con la posibilidad de realizar resección oncológica durante el procedimiento de urgencias, se obtuvo una respuesta afirmativa en el 71,9% (n=23) de los cirujanos encuestados (Tabla 2).

En el análisis de la relación entre las variables: edad del cirujano y la preferencia quirúrgica, se encontró que de los 3 cirujanos que realizan ostomías para las obstrucciones de colon derecho, el 66% (n=2) son cirujanos mayores de 50 años, con una diferencia estadísticamente significativa en el análisis bivariado (p=0,01). Sin embargo, para las neoplasias del colon transverso, izquierdo, sigmoides y unión rectosigmoidea no se encontró una relación entre estas dos variables. Así mismo, no se encontró diferencia significativa en cuanto a la edad de los cirujanos y la elección de realizar

resecciones oncológicas en este mismo escenario de urgencias ($p=0,376$).

Tabla 2. Frecuencia de manejo realizado con más frecuencia en cirugía de urgencias por cáncer de colon obstructivo

	Frecuencia (n=32)	Porcentaje (%)
Colon derecho		
Hemicolectomía derecha e ileostomía con fístula mucosa	3	9,4
Hemicolectomía derecha y anastomosis ileotransversa	29	90,6
Colon transverso		
Hemicolectomía del transverso y anastomosis	21	65,6
Hemicolectomía del transverso y colostomía	11	34,4
Colon izquierdo		
Hemicolectomía izquierda y anastomosis	15	46,9
Hemicolectomía izquierda y colostomía	17	53,1
Colon sigmoides		
Sigmoidectomía y anastomosis	7	21,9
Sigmoidectomía y colostomía	25	78,1
Unión rectosigmoidea		
Colostomía derivativa proximal	10	31,3
Resección y colostomía Hartmann	22	68,7
Resección y anastomosis	0	0
Resección Oncológica		
No	9	28,1
Sí	23	71,9

Por último, se analizaron los años de experiencia de los cirujanos con la elección de los procedimientos según la localización de la obstrucción; sin embargo, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3).

Discusión

Las urgencias quirúrgicas secundarias a cáncer de colon son un escenario cada vez más frecuente, debido al creciente aumento de nuevos casos en nuestro país, a la oportunidad de los servicios oncológicos, así como a la brecha en el tiempo que se genera en los casos con indicación de manejo neoadyuvante; estas situaciones, según las características demográficas y de recursos de la región, pueden establecer un marcador importante positivo o negativo en el pronóstico y sobrevida de los pacientes con cáncer de colon.

Las manifestaciones clínicas del proceso obstructivo pueden variar desde distensión abdominal a la ausencia en el paso de flatos y deposiciones, siendo el signo clínico más frecuente en el 80-90% de los casos (19). La realización de imágenes diagnósticas, como la tomografía abdominal contrastada, puede ser de gran utilidad, no solo para realizar la confirmación de la causa y localización del proceso obstructivo (si no existe diagnóstico previo), sino que también permite evaluar la presencia de enfermedad metastásica y descartar la presencia de lesiones sincrónicas abdominales (4).

La elección del procedimiento quirúrgico para los pacientes con cáncer de colon obstructivo no solo depende de la condición fisiológica única de cada paciente. Es conocido que el evento obstructivo es más frecuente en pacientes adultos mayores (> 65 años) y que existe una mayor proporción de pacientes con enfermedad metastásica en este escenario (16-20%) (24). No obstante, la elección del procedimiento quirúrgico debe seguir basándose en el cumplimiento de los principios oncológicos, recordando que a pesar de que el escenario emergente de por sí ya es desfavorable en el pronóstico, se puede llegar a obtener una resección R0 hasta en el 68% de los pacientes (10). Por tanto, consideramos que existen otros factores dependientes de la preferencia del cirujano, decisiones que pueden estar basadas en la evidencia o en la experiencia personal en el manejo de estos pacientes.

En esta encuesta de tendencias quirúrgicas en los pacientes con cáncer de colon obstructivo se establecieron los cuatro escenarios generales más frecuentes (tumores de colon derecho, transverso, izquierdo y unión rectosigmoidea), y para los cuales la evidencia establece algunas recomendaciones específicas teniendo en cuenta condiciones óptimas generales para cada situación.

Tabla 3. Análisis bivariado

Subgrupo	Localización de la obstrucción y conducta quirúrgica																						
	Colon derecho n (%) HCD + IL + FM vs. HCD + A*			Colon transverso n (%) HCT + A vs. HCT + COL*			Colon izquierdo n (%) HCI + COL vs. HCI + A*			Colon sigmoideos n (%) SGT + COL vs. SGT + A*			Unión rectosigmoidea n (%) COL PROX vs. RES + HTM										
Edad	n	%	P	n	%	P	n	%	P	n	%	P	n	%	P								
30-39 años	1	3%		6	18,7%		9	28,1%		5	15,6%		11	34,3%		3	9,3%		12	37,5%			
40-49 años	0		0,01	3	9,3%	0,27	2	6,2%	0,27	4	12,5%	0,21	5	15,6%	0	0,27		1	3%		4	12,5%	0,15
50-59 años	1	3%		1	3%		6	18,7%		4	12,5%		5	15,6%	2	6,2%		4	12,5%		3	9,3%	
>60 años	1	3%		1	3%		4	12,5%		4	12,5%		4	12,5%	1	3%		4	12,5%		3	9,3%	
Años de experiencia	Colon derecho n (%) HCD + IL + FM vs. HCD + A			Colon transverso n (%) HCT + A vs. HCT + COL			Colon izquierdo n (%) HCI + COL vs. HCI + A			Colon sigmoideos n (%) SGT + COL vs. SGT + A			Unión rectosigmoidea n (%) COL PROX vs. RES + HTM										
1-12 años	2	6,2%		2	6,2%		10	32,2%		8	25%		9	28,1%	3	9,3%		6	18,7%		6	18,7%	
13-24 años	0		0,50	2	6,2%	0,25	2	6,2%	0,25	3	9,3%	0,20	4	12,5%	0	0,52		1	3%		3	9,3%	0,20
25-36 años	1	3%		7	21,8%		9	28,1%		6	18,7%		12	37,5%	4	12,5%		3	9,3%		13	40,6%	

*HCD: Hemicolectomía derecha, IL: Ileostomía, FM: Fístula mucosa, A: Anastomosis, HCT: Hemicolectomía del transverso, COL: Colostomía, HCI: Hemicolectomía izquierda, SGT: Sigmoidectomía, PROX: Proximal, HTM: Hartmann

Tumores de colon derecho

En el caso de los pacientes con tumores de colon derecho, el 90,6% de los cirujanos realizan hemicolectomía derecha y anastomosis ileotransversa. Esta tendencia está acorde con lo reportado en las guías de la Sociedad Americana de Cirujanos de colon y recto y en las guías WSES 2017 (World Journal of Emergency Surgery), considerando la resección segmentaria oncológica con anastomosis ileocólica segura en este grupo de pacientes (8, 19).

Esta decisión se encuentra respaldada por una tasa de mortalidad similar en la urgencia que en el escenario electivo para los pacientes con tumores en esta localización. Adicionalmente, de manera técnica, la liberación de la flexura hepática del colon, la movilización de íleon distal y la adecuada suplencia vascular permite una anastomosis con bajo riesgo de fugas (0,5- 4,6%) en cualquier escenario (16, 19, 22). A pesar de que la literatura promueve la anastomosis primaria en los pacientes con tumores resecables, la ileostomía y fistula mucosa en un escenario de sepsis y compromiso hemodinámico es una opción, recordando que existe un aumento en las complicaciones secundarias por deshidratación y desequilibrio hidroelectrolítico; por tanto, no debería ser la elección en el caso de pacientes estables y con condiciones óptimas para una anastomosis intestinal; adicionalmente, la posibilidad de realizar una cirugía de control de daños en estos pacientes está disponible, dando una alternativa para una anastomosis tardía cuando las condiciones fisiológicas del paciente se hayan regulado. Existe una situación distinta ante la presencia de una lesión tumoral con compromiso local/regional de irresecabilidad, donde la primera opción terapéutica es realizar una anastomosis ileotransversa como *baipás* intestinal a la lesión tumoral o la realización de una ileostomía derivativa en el caso de que las condiciones y hostilidad local no permitan un procedimiento adicional (19).

Llama la atención que de los 3 cirujanos que realizan ostomías como procedimiento de elección en los tumores de colon derecho, el 66% pertenecen al grupo de mayores de 50 años. Si bien conductas quirúrgicas más conservadoras pueden estar asociadas a la mayor experiencia del cirujano, no encontramos resultados en la literatura similares que soporten o se comparen con las asociaciones encontradas en este estudio en relación con la edad del cirujano respecto a la conducta quirúrgica.

Tumores de colon transverso

Para los cirujanos de la región, la opción quirúrgica en lesiones tumorales de esta localización, los cuales no representan más del 30% de la localización del cáncer de colon, se distribuye dando mayor tendencia a la anastomosis primaria para el 65,6%, siendo considerado esto el pilar del manejo quirúrgico acorde con las recomendaciones de las guías internacionales (8, 19), a pesar de que en el escenario de urgencias la movilización adecuada de las flexuras hepática y esplénica sean dispendiosas en un colon distendido y en riesgo de perforación. Esta decisión estuvo probablemente basada en la posibilidad de realizar una hemicolectomía derecha extendida en el caso de las lesiones tumorales localizadas hacia la flexura hepática del colon, teniendo las mismas posibilidades técnicas para la anastomosis ileocólica, con tasas de filtración similares a las establecidas para los pacientes de manejo electivo. Sin embargo, se observa cómo se va manteniendo la tendencia reportada en la literatura de realizar ostomías en lesiones tumorales más distales (1,6% para colon derecho, 59% para el izquierdo y casi del 100% en lesiones distales a la unión rectosigmoidea) (34).

Tumores de colon izquierdo

El colon izquierdo, y particularmente la flexura esplénica, es responsable del 75% de los escenarios obstructivos del cáncer colorrectal. En la literatura se describen varios procedimientos disponibles para el cirujano en estos casos; la resección primaria con anastomosis debe ser la primera opción en un escenario de urgencias, reportándose menor mortalidad en comparación a la cirugía por etapas (35), y una tasa de fugas anastomóticas que puede llegar a un 12% considerándose comparable con un 2-8% en la cirugía electiva (36, 37), siempre y cuando las condiciones hemodinámicas, locales y factores de riesgo del paciente lo permitan.

Tumores de la unión rectosigmoidea

La colostomía en asa derivativa sin resección del primario se presenta como otra alternativa, considerándola en algunas ocasiones como puente a la resección definitiva en un escenario de urgencias donde se identifique importante compromiso tumoral con las estructuras adyacentes en la pelvis, configurando un escenario de mayor complejidad para el cirujano de urgencias, o como manejo

paliativo. No obstante, esta se ha visto asociada con una estancia hospitalaria general más prolongada y una mayor necesidad de intervenciones quirúrgicas, reservándose para pacientes con condiciones que en definitiva contraindiquen procedimientos quirúrgicos mayores (19). La colostomía terminal o de Hartmann sigue cumpliendo un rol importante en aquellos pacientes de alto riesgo (38), pero debe tenerse en cuenta la poca probabilidad de reversión del estoma dada la necesidad de terapia adyuvante y/o progresión de la enfermedad; por esta razón, debe limitarse en lo posible su uso y reservarse únicamente para condiciones que lo ameriten.

En el presente estudio se formularon tres escenarios clínicos posibles a nivel del colon izquierdo, separándolo en colon descendente, colon sigmoides y la unión rectosigmoidea. Se plantearon dos procedimientos resolutivos principales conocidos para el cirujano de urgencia en cada uno de los escenarios. Se identificó en los resultados la preferencia por realizar colostomía tipo Hartmann posterior a la resección quirúrgica en los casos de colon descendente y colon sigmoides, 53,1% y 78,1% respectivamente, con una menor tendencia a preferir la anastomosis primaria. Estas preferencias no presentaron relación significativa con los años de experiencia del cirujano o su edad.

En los últimos años, diversos estudios y guías de las diferentes sociedades de coloproctología consideran como opción terapéutica en el escenario del cáncer de colon obstructivo el manejo con stents como puente para el manejo quirúrgico posterior o como manejo paliativo de estos pacientes. Su uso esta soportado por resultados favorables en relación a morbilidad, complicaciones y desenlaces oncológicos para pacientes con situaciones específicas (17, 18, 39); sin embargo, en nuestro medio estos últimos presentan disponibilidad limitada en los servicios quirúrgicos, por tanto no fueron considerados dentro de las opciones de manejo en el cuestionario.

La elección de la conducta quirúrgica en este escenario de urgencia oncológica dependerá generalmente del criterio del cirujano, supeditado a las condiciones generales del paciente y locales de la enfermedad, nivel de atención y disponibilidad de manejo posoperatorio en unidades de cuidado crítico. Como objetivo adicional, en este estudio se quiso identificar si existía relación entre las

diferentes tendencias específicas y los años de experiencia del cirujano; no obstante, como se describió previamente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Este estudio tiene algunas limitaciones, pero ciertamente también varias fortalezas. Inicialmente, reconocemos que la ausencia de respuestas de los cirujanos de un municipio genere un vacío en la información; sin embargo, el obtener una participación del 80% de los cirujanos del departamento permite resultados representativos de la situación regional. Adicionalmente, somos conscientes de algo importante: la conducta quirúrgica en el escenario de urgencias depende de muchos factores difíciles de valorar en este tipo de estudio; con todo, remarcamos que la intención de este trabajo es reportar y analizar la tendencia de cada cirujano en el mejor escenario de los pacientes que se presentan con neoplasias obstructivas del colon. Una de las principales fortalezas consiste en ser el primer estudio en reportar y analizar las tendencias en un escenario quirúrgico, teniendo como base la información directamente del cirujano y no de los desenlaces generados por la toma de las diferentes decisiones. Por otro lado, nos muestra un panorama favorable en relación con la adherencia de los cirujanos del departamento a las guías de manejo de los pacientes con neoplasias obstructivas del colon, con tendencias quirúrgicas acordes a las recomendaciones actuales.

Conclusiones

La tendencia quirúrgica en el grupo de cirujanos del departamento de Santander (Colombia) es acorde con lo reportado en las guías internacionales de manejo en cuanto al manejo de tumores de colon derecho y transversos, con una mayor tendencia a la resección y anastomosis primaria. Sin embargo, se identificó una mayor preferencia a realizar ostomías en lesiones tumorales izquierdas distales. En general, las recomendaciones actuales van encaminadas a la resección y anastomosis en un primer tiempo quirúrgico en todos los escenarios; no obstante, se deben tener en cuenta otros factores dependientes de cada paciente y el escenario hospitalario, independientes de la tendencia quirúrgica del cirujano, su edad y sus años de experiencia.

Responsabilidades éticas

Este protocolo de investigación clínica será adherente tanto en su diseño como en la ejecución siguiendo los principios establecidos en los lineamientos de Buenas Prácticas Clínicas del Comité Internacional de Armonización y los principios éticos de la Declaración de Helsinki, siguiendo las pautas CIOMS y en la Resolución 008430 de Octubre 4 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia.

En concordancia con el Artículo 11, se considera que el presente estudio clasifica como una investigación con “riesgo mínimo”, como estudio transversal analítico y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada sobre las variables. Asimismo, se ha preservado en todo momento anonimato de los cirujanos incluidos en el artículo.

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

Los autores han obtenido el consentimiento informado de los cirujanos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor para correspondencia.

Fuente de financiación

Este trabajo fue autofinanciado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Arnold M, Sierra M, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683-91. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310912>
2. Kerr J, Anderson C, Lippman S. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):e457-71. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30411-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30411-4)
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, eds. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. International Agency for Research on Cancer; 2020. Acceso: Octubre 24, 2021. Available from: <http://gco.iarc.fr/today>
4. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1291-305. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.022>
5. Moreno C, Mittal P, Sullivan P, Rutherford R, Staley C, Cardona K, et al. Colorectal cancer initial diagnosis: screening colonoscopy, diagnostic colonoscopy, or emergent surgery, and tumor stage and size at initial presentation. *Clin Colorectal Cancer*. 2016;15(1):67-73. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2015.07.004>
6. Majumdar S, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(10):3039-45. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01454.x>
7. Abu Baker F, Taher R, Ganayem M, Mari A, Oren G, Kopelman Y. Obstructive colon cancers at endoscopy are associated with advanced tumor stage and poor patient outcome. A retrospective study on 398 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(1):50-3. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001839>
8. Vogel J, Eskicioglu C, Weiser M, Feingold D, Steele S. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the treatment of colon cancer. 2017;60(10):999-1017. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000926>
9. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(3):329-59. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0012>
10. Zielinski M, Merchea A, Heller S, You Y. Emergency management of perforated colon cancers: how aggressive should we be? *J Gastrointest Surg*. 2011;15(12):2232-8. <https://doi.org/10.1007/s11605-011-1674-8>
11. Ramos R, Dos-Reis L, Borgeth B, Andrade I, Sulzbach J, Leal RA, et al. Colon cancer surgery in patients operated on an emergency basis. *Rev Col Bras Cir*. 2017;44(5):465-70. <https://doi.org/10.1590/0100-69912017005007>
12. Rault A, Collet D, Sa Cunha A, Larroude D, Ndofo'epoy F, Masson B. Prise en charge du cancer colique en occlusion. *Ann Chir*. 2005;130(5):331-5. <https://doi.org/10.1016/j.anchir.2004.12.011>
13. Sabbagh C, Siembida N, Yzet T, Robert B, Chivot C, Browet F, et al. What are the predictive factors of caecal perforation in patients with obstructing distal colon cancer? *Color Dis*. 2018;20(8):688-95. <https://doi.org/10.1111/codi.14056>
14. Mege D, Manceau G, Karoui M, Beyer I, Bridoux V, Lakkis Z, et al. Right-sided vs. Left-sided obstructing colonic cancer: results of a multicenter study of the french surgical association in 2325 patients and literature review. *Int J Colorectal Dis*. 2019; 34:1021-32. <https://doi.org/10.1007/s00384-019-03286-2>

15. Lavanchy J, Vaisnora I, Haltmeier T, Zlobec I, Brügger L, Candinas D, et al. Oncologic long-term outcomes of emergency versus elective resection for colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2019;34(12):2091-9. <https://doi.org/10.1007/s00384-019-03426-8>
16. Faucheron J, Paquette B, Trilling B, Heyd B, Koch S, Mantion G. Emergency surgery for obstructing colonic cancer: a comparison between right-sided and left-sided lesions. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2001;192(6):719-25. <https://doi.org/10.1007/s00068-017-0766-x>
17. Jain S, Yaow C, Ng C, Neo V, Lim F, Foo F, et al. Comparison of colonic stents, stomas and resection for obstructive left colon cancer: a meta-analysis. *Tech Coloproctol.* 2020;24(11):1121-36. <https://doi.org/10.1007/s10151-020-02296-5>
18. Seo S, Kim S. Endoscopic management of malignant colonic obstruction. *Clin Endosc.* 2019;53:9-17. <https://doi.org/10.5946/ce.2019.051>
19. Pisano M, Zorcolo L, Merli C, Cimbanassi S, Poiasina E, Ceresoli M, et al. 2017 WSES Guidelines on colon and rectal cancer emergencies: obstruction and perforation. *World J Emerg Surg.* 2018;13:1-27. <https://doi.org/10.1186/s13017-018-0192-3>
20. Manceau G, Mege D, Bridoux V, Lakkis Z, Venara A, Voron T, et al. Emergency surgery for obstructive colon cancer in elderly patients: results of a multicentric cohort of the french national surgical association. *Dis Colon Rectum.* 2019;62(8):941-51. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001421>
21. Smothers I, Hynan I, Fleming J, Turnage R, Simmang C, Anthony T. Emergency surgery for colon carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(1):24-30. <https://doi.org/10.1007/s10350-004-6492-6>
22. Enciu O, Calu V, Angelescu M, Nădrăgea M, Miron A. Emergency surgery and oncologic resection for complicated colon cancer: what can we expect? A medium volume experience in Romania. *Chir.* 2019;114(2):200-6. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.114.2.200>
23. Ascanelli S, Navarra G, Tonini G, Feo C, Zerbinati A, Pozza E, et al. Early and late outcome after surgery for colorectal cancer: elective versus emergency surgery. *Tumori.* 2003;89(1):36-41. <https://doi.org/10.1177/030089160308900108>
24. Chen T, Huang Y, Wang G. Outcome of colon cancer initially presenting as colon perforation and obstruction. *World J Surg Oncol.* 2017;15:1-7. <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1228-y>
25. Agudelo L, Isaza A, Figueroa C. Experiencia en el manejo de cáncer colorrectal en Hospital Universitario Méderi, 2012-2014. *Rev Colomb Cir.* 2017;32:262-68. <https://doi.org/10.30944/20117582.33>
26. Hassan S, Chan V, Stevens J, Stupans L. Factors that influence adherence to surgical antimicrobial prophylaxis (SAP) guidelines: a systematic review. *Systematic Reviews.* 2021;10:29. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01577-w>
27. Zhao H, Zhang N, Ho V, Ding M, He W, Niu J, et al. Adherence to treatment guidelines and survival for older patients with stage II or III colon cancer in Texas from 2001 to 2011. *Cancer.* 2019; 124(4):679-687. <https://doi.org/10.1002/cncr.31094>
28. Biondo S, Kreisler E, Millan M, Fracalvieri D, Golda T, Frango R, et al. Impact of surgical specialization on emergency colorectal surgery outcomes. *Arch Surg.* 2010; 145(1). <https://doi.org/10.1001/archsurg.2009.208>
29. Singhal R, Hull P, Budhoo. Management of left sided colorectal emergencies. Results of a postal questionnaire. *Minerva Chir.* 2007; 62(6):437-41. PMID: 18091653
30. Morita S, Ikeda K, Komori T, Tanida T, Hatano H, Tomimaru Y, et al. Outcomes in colorectal surgeon-driven management of obstructing colorectal cancers. *Dis Colon Rectum.* 2016;59:1028-1033. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000685>
31. Anderson B, Wallace A, Hill K, Gulack B, Matsouaka R, Jacobs J, et al. Association of surgeons age and experience with congenital heart surgery outcomes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(7). <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003533>
32. Waljee J, Greenfield L, Dimick J, Birkmeyer J. Surgeon age and operative mortality in the united states. *Ann Surg.* 2006; 244(3):353-362. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000234803.11991.6d>
33. Waljee J, Greenfield L. Aging and surgeon performance. *Advances in surgery.* 2007;189-198. <https://doi.org/10.1016/j.yasu.2007.05.012>
34. Nguyen D, Mai-Phan T, Thu Do P, Thai T. Emergency surgery for obstructed colorectal cancer in vietnam. *Asian J Surg.* 2019;43(6):683-9. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2019.09.015>
35. Breitenstein S, Rickenbacher A, Berdajs D, Puhan M, Clavien P, Demartines N. Systematic evaluation of surgical strategies for acute malignant left-sided colonic obstruction. *Br J Surg.* 2007;94(12):1451-60. <https://doi.org/10.1002/bjs.6007>
36. Poon R, Law W, Chu K, Wong J. Emergency resection and primary anastomosis for left-sided obstructing colorectal carcinoma in the elderly. *Br J Surg.* 1998;85(11):1539-42. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1998.00903.x>
37. Güenaga K, Matos D, Wille-Jorgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane database syst rev.* 2011;9. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001544.pub4>
38. Danzi M, Grimaldi I, De Capua M, Tammaro N, Danzi R, Sivero L. Obstructing left sided colorectal cancer. A retrospective single center study. *Ann Ital Chir.* 2019;90(2):121-6. PMID:30569909
39. Veld J, Amelung F, Antoine W, Van Halsema E, Consten E, Siersema P, et al. Changes in management of left-sided obstructive colon cancer: national practice and guideline implementation. *Jncn J Natl Compr Cancer netw.* 2019;17(12):1512-20. <https://doi.org/10.6004/jncn.2019.7326>

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Puntos clave en citología de cavidades corporales

Key points in body cavity cytology

Mónica García-Buitrago¹ , Rafael Parra-Medina^{2,3} , Ana Piedrahita^{2,3} 

Fecha de sometimiento: 20/01/2022, fecha de aceptación: 20/04/2022

Disponible en internet: 28/12/2022

<https://doi.org/10.35509/01239015.848>

Abstract

Cytology plays a fundamental role in the timely diagnosis and treatment of benign and malignant diseases. Reported rates of malignancy in effusions range from 15% to 50%. About 95% of them represent metastatic disease, consisting primarily of adenocarcinomas (70-77%). Mesothelial cells appear alone in most cases, but they may be in groups showing morphological patterns suggestive of malignancy. The pronounced reactivity of mesothelial cells can mimic a malignant process; therefore, caution when diagnosing and the use of ancillary techniques such as immunocytochemistry is suggested to resolve these diagnostic challenges and increase the sensitivity and specificity of body cavity cytology. This article aims to provide a practical approach to evaluate body fluid cytology samples, emphasizing cytomorphological characteristics that allow establishing a definitive diagnosis or a presumptive one that will require the help of complementary techniques such as immunocytochemistry.

Keywords: cytology, body fluids, mesothelial cells, carcinomas, lymphomas

Resumen

La citología juega un papel fundamental en el diagnóstico y tratamiento oportuno de enfermedades benignas y malignas. Las tasas informadas de malignidad en los derrames varían de 15% a 50%. El 95% de los derrames serosos malignos representan enfermedad metastásica que consiste principalmente en adenocarcinomas (70% - 77%). Las células mesoteliales se presentan solas en la mayoría de las veces, pero pueden estar en grupos mostrando patrones morfológicos sugestivos de malignidad. La reactividad pronunciada de las células mesoteliales pueden imitar un proceso maligno, por lo que se sugiere precaución en los diagnósticos y la utilización de técnicas auxiliares como la inmunocitoquímica para resolver estos desafíos diagnósticos y aumentar la sensibilidad y especificidad de la citología de cavidades corporales. El objetivo de este artículo es ofrecer una aproximación y enfoque en la valoración de la citología de líquidos corporales, enfatizando en las características citomorfológicas que permiten establecer un diagnóstico definitivo o uno presuntivo que requerirá la ayuda de técnicas complementarias como la inmunocitoquímica.

Palabras clave: citología, corporales, mesoteliales, carcinomas, linfomas

Introducción

La citología desempeña múltiples funciones en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades benignas y malignas; ofrece una oportunidad única para obtener información clínicamente impactante con un mínimo

de molestias y riesgos para los pacientes (1, 2). Basado en el sistema internacional de clasificación de líquidos serosos, los hallazgos se dividen en cinco categorías: I: no diagnóstico, II: negativo para malignidad, III: atipia de significado indeterminado, IV: sospechosos de malignidad, V: maligno (3).

¹ Departamento de Citopatología, Universidad de Miami, Miami, Estados Unidos

² Departamento de Patología, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, D.C., Colombia

³ Grupo Patología Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

Las tasas de malignidad reportadas en los derrames varían de 15% a 50%, de los cuales 15% a 42% pueden representar la primera manifestación de la enfermedad. La concordancia y sensibilidad interobservador varían según la experiencia, el tipo de líquido, el diagnóstico (benigno versus maligno), el número de muestras examinadas y el tipo de preparación. En general, la sensibilidad y la especificidad de la citología para la detección de malignidad en los derrames varían de 40% a 80% y de 89% a 98%, respectivamente (4). El 95% de los derrames serosos malignos representan enfermedad metastásica, que consiste principalmente en adenocarcinomas (70% a 77%). En general, los sitios primarios más comunes de malignidad en los líquidos pleurales son pulmón, mama, sistema linforreticular, tracto gastrointestinal y ovario. Más frecuentemente, las ascitis malignas en hombres se originan del tracto gastrointestinal, páncreas e hígado, y en mujeres en mama, ovario y tracto gastrointestinal. Es importante tener en cuenta que las ascitis malignas de origen desconocido se deben considerar metástasis de ovario, endometrio y cérvix en mujeres, y de colon y estómago en hombres (1).

Células mesoteliales benignas

La pleura, el pericardio y el peritoneo tienen en común la embriología, fisiología, histología y citología. La pared de las cavidades corporales (parietal) y la superficie de los órganos (visceral) están recubiertas por membranas serosas normalmente revestidas por una sola capa de células planas mesoteliales. Las capas parietal y visceral son continuas y forman un espacio cerrado con contenido seroso que le permite a las superficies estar húmedas y les da un efecto de lubricante, evitando que colapsen. Cualquier cantidad en exceso de este fluido (derrame) siempre es debido a un proceso patológico (5).

Las células mesoteliales son células epiteliales que en circunstancias normales forman una sola capa de células planas, pero cuando son lesionadas o irritadas pueden llegar a proliferar (proliferación mesotelial benigna), incluso de forma papilar (hiperplasia papilar) y volverse redondeadas y cuboidales. Las células varían de tamaño de pequeño a grande, e incluso en forma multinucleada; su

citoplasma es relativamente denso, homogéneo y granular hacia el centro y pálido hacia la periferia. Los núcleos son redondos a ovales y usualmente de localización central o paracentral, pero pueden ser excéntricos, especialmente en la degeneración vacuolar. Su membrana nuclear es bien definida, lisa, y de cromatina fina (Figura 1A). Los bordes son claramente demarcados, exhibiendo moldeamiento entre células y presencia de un espacio claro conocido como “ventana”, la cual es una característica diagnóstica importante (6, 7). La hiperplasia reactiva se caracteriza por una abundante y uniforme población de células mesoteliales, formando sabanas o grupos pequeños con presencia de ventanas y bordes lobulados bien definidos, pero no lisos. Los núcleos son centrales o paracentrales, con cromatina algo gruesa pero uniformemente distribuida y con nucléolos que pueden volverse prominentes. El citoplasma es característicamente denso y se pueden encontrar inclusiones que contienen lípidos, pigmento, sangre y glucógeno, pero no mucina epitelial, ya que esta es indicativa de malignidad. Las células mesoteliales reactivas pueden imitar un mesotelioma, por lo que se sugiere precaución en los diagnósticos y la utilización de técnicas auxiliares de inmunocitoquímica, que con frecuencia ayudan a resolver estos desafíos de diagnóstico y aumentar la sensibilidad y especificidad de la citología del derrame a 94% y 100%, respectivamente (8).

Epitelio seroso benigno - endosalpigiosis/endometriosis

Las superficies peritoneales y ováricas pueden provocar la proliferación de células epiteliales de tipo Mülleriano o células mesoteliales. La endosalpigiosis es una proliferación de glándulas benignas y quistes recubiertos por células epiteliales ciliadas, algunas dispuestas alrededor de un cuerpo de psammoma (9) (Figura 1B). Los cilios pueden estar presentes focalmente. Los núcleos son redondos u ovalados, con un patrón de cromatina pálido y pequeños nucléolos. La atipia nuclear es leve y las mitosis son muy poco frecuentes.

La endometriosis es otro diagnóstico de difícil evaluación en los lavados peritoneales. La presencia de macrófagos cargados de hemosiderina no es un hallazgo específico, ya que cualquier condición

asociada con hemorragia intraperitoneal lo puede presentar. Las células glandulares y/o estromales de tipo endometrial se parecen a los grupos de células endometriales exfoliadas que se ven en las preparaciones cervicovaginales de fase menstrual. Una distinción definitiva entre las células mesoteliales y las células endometriales es difícil, especialmente porque muchas veces estas están degeneradas y requieren el uso de inmunocitoquímica para confirmar la positividad de las células epiteliales para PAX8 y receptor estrogénico, y de las estromales para inhibina y receptor estrogénico. La correlación con material histológico concurrente es muy útil para prevenir un diagnóstico erróneo (5, 6).

Estas condiciones pueden imitar una afectación peritoneal por un carcinoma seroso; para evitar una interpretación falsa positiva, el diagnóstico de malignidad debe basarse en la presencia de marcada atipia y no en la identificación de cuerpos de psammoma solos (5).

Efusiones malignas

Las células mesoteliales principalmente se presentan solas, pero pueden estar en grupos que toman diferentes formas como clusters, bolas, pseudopapilas, célula en célula y fila india (Figura 1C). Estos patrones deben tenerse en cuenta, ya que pueden imitar una lesión maligna como es el caso de los agregados

tridimensionales y papilares del adenocarcinoma, fila india del cáncer lobulillar de mama, anillo de sello del adenocarcinoma gástrico o mama y las células sueltas del adenocarcinoma y linfoma entre otros. (1, 2). Entre las características más útiles en el diagnóstico de adenocarcinoma se encuentran: el incremento en la relación núcleo/citoplasma, hiper cromasia, alteración de la cromatina, membrana nuclear irregular, nucléolo grande, vacuolas secretoras y los grupos tridimensionales (6).

Las efusiones malignas pueden demostrar dos patrones celulares: disposición en grupos o células aisladas. Los grupos tridimensionales son observados desde un bajo aumento y están constituidos por células compactas y apiñadas, de bordes mal definidos o con contornos festoneados. Los tumores que más frecuentemente demuestran grupos son los adenocarcinomas y los mesoteliomas. La disposición en células malignas aisladas es menos común en los líquidos corporales. Las células deben presentar características citomorfológicas de malignidad como pleomorfismo, relación núcleo/citoplasma aumentada, hiper cromasia, cromatina irregular, presencia de nucléolos y membrana nuclear irregular. El diagnóstico diferencial de tumores que se presentan con células aisladas incluye: carcinoma pobremente diferenciado, particularmente de origen gástrico, mamario (usualmente lobulillar), melanoma, linfoma y sarcoma (8, 10).

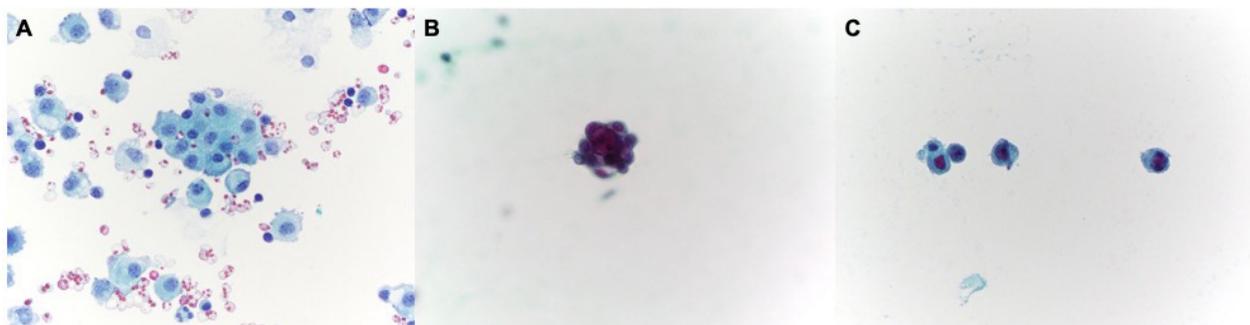


Figura 1. A. Células mesoteliales formando pequeños grupos con presencia de ventanas, bordes lobulados bien definidos, pero no lisos. Núcleos centrales con cromatina uniformemente distribuida y presencia de nucléolos pequeños. B. Cuerpos de psammoma correspondientes a calcificaciones concéntricas bien circunscritas. C. Células aisladas con pleomorfismo, relación núcleo/citoplasma aumentada, hiper cromasia, cromatina irregular, presencia de nucléolos y membrana nuclear irregular.

Carcinomas

Adenocarcinoma de pulmón

Las células de adenocarcinoma pulmonar tienen una morfología variable; pueden observarse grandes grupos celulares tridimensionales, redondeados, con formaciones papilares y micropapilares o células sueltas. Los núcleos son grandes e hiper cromáticos con contorno nuclear irregular, pueden tener uno o múltiples nucléolos prominentes. El citoplasma granular varía en tamaño con presencia de finas vacuolas (Figura 2A). Establecer el diagnóstico citológico de un adenocarcinoma es a menudo simple; sin embargo, el diagnóstico diferencial del sitio de origen requiere el uso de ayudas complementarias como la inmunocitoquímica. Los adenocarcinomas pulmonares son típicamente citoqueratina CK 7 positivos y CK20 negativos, aunque puede verse positividad de CK20 y CDX2 en el subgrupo de adenocarcinomas de fenotipo entérico. El factor de transcripción tiroidea PSA es altamente específico para el adenocarcinoma de pulmón (Figura 2B), pero muestra una sensibilidad variable, mientras que la Napsina A es ligeramente más sensible pero menos específica (1, 2). Dependiendo del género y la historia del paciente, se deben excluir otros tumores extrapulmonares usando GATA3 en casos con historia previa de cáncer de mama y PAX8 en casos con historia de cáncer ginecológico. En hombres, se utiliza el receptor de andrógenos, PSA o NKX3.1 en casos con historia de cáncer de próstata. Los carcinomas de células escamosas son poco comunes en las efusiones, su confirmación requiere positividad para P40 y negatividad para TTF1. La asignación exacta a los subtipos de adenocarcinoma pulmonar según la clasificación actual de la OMS para tumores resecados no es posible en el material citológico (7, 11). El PD-L1 se determina en el material histológico utilizando inmunohistoquímica. El uso de material de bloque citológico es controvertido y no se ha establecido en la mayoría de las instituciones (12).

El carcinoma pulmonar de células pequeñas, de origen neuroendocrino, consiste en células pequeñas y medianas que tienen una cromatina notablemente granular y densa que recuerda a la cromatina de células de linfoma altamente maligno. Los núcleos son oscuros y a menudo tienen forma poligonal, no se reconocen nucléolos y su citoplasma es escaso. Las células tumorales se disponen en sabanas sólidas o grupos compactos con moldeamiento nuclear. A

menudo se encuentra abundante necrosis, cuerpos apoptóticos y figuras mitóticas. Debido a la fragilidad nuclear, frecuentemente se observa arrastre cromatínico. Los marcadores de inmunocitoquímica útiles incluyen un panel de CK, CD56, sinaptofisina, cromogranina y TTF1. La queratina muestra un patrón de tinción clásico con acentuación paranuclear (“punto paranuclear”). La sinaptofisina confirma su naturaleza neuroendocrina (10).

Carcinoma de mama

Cerca de la mitad de las pacientes con cáncer de mama eventualmente desarrollarán derrame pleural; esta puede ser una manifestación temprana o tardía de la enfermedad. El carcinoma ductal de mama exhibe grupos de células con bordes continuos formando “bolas de cañón” y células sueltas con bordes nucleares irregulares con una cromatina fina, citoplasma denso y una relación nuclear a citoplasmática variable (Figura 2C). Los cuerpos de Barr pueden ser encontrados en los núcleos. Las luces intracitoplasmáticas son una característica distintiva y común. Las células del carcinoma lobular pueden imitar histiocitos o células mesoteliales. Las tinciones inmunocitoquímicas necesarias para determinar el origen tumoral incluyen: receptor de estrógeno, progesterona y GATA3 (Figura 2D). Otras tinciones útiles son: proteína 15 del fluido de la enfermedad quística macroscópica (GCDFP-15) y la mamaglobina (13).

La especificidad de la inmunocitoquímica del receptor de estrógeno y progesterona se aproxima a 100% en derrames; sin embargo, la sensibilidad en comparación con las biopsias quirúrgicas es menor, particularmente para el receptor de progesterona. Los estudios sobre el estado de HER2 en derrames han demostrado una variabilidad considerable tanto en sensibilidad como en especificidad (14).

Tracto gastrointestinal y páncreas

Las células tumorales de origen gastrointestinal son frecuentemente aisladas, pero pueden formar papilas, pseudoglandulas o acinos. Las células exhiben una morfología columnar alargada o en anillo de sello, dependiendo de si el tumor primario es de tipo intestinal o gástrico, respectivamente. El núcleo, particularmente en el tipo intestinal, es pleomórfico e hiper cromático y muestra anisocariosis marcada. Las células en anillo de sello muestran

vacuolas bien definidas que empujan el núcleo y contienen mucina y menos frecuentemente, lípidos e inmunoglobulinas. En el diagnóstico diferencial de las células en anillo de sello se debe considerar la degeneración vacuolar de la célula mesotelial y el cáncer de mama. Las células mesoteliales con cambios degenerativos muestran un núcleo morfológicamente benigno similar al de las células mesoteliales adyacentes y vacuolas citoplasmáticas de bordes mal definidos y tamaño variable, que muchas veces rodean el núcleo sin empujarlo hacia la periferia. El carcinoma de mama muestra células tumorales uniformes y más pequeñas que las del cáncer gástrico, aisladas u organizadas en fila india.

El cáncer colorrectal se caracteriza por formaciones papilares o acinares de células usualmente grandes y altas de configuración columnar con empalizada nuclear, irregularidades profundas de la membrana nuclear y densidades citoplasmáticas apicales.

Los carcinomas del páncreas y de la vía biliar son morfológicamente indistinguibles. Los tumores pueden ser mucinosos, con producción de abundante mucina, o no mucinosos, los cuales muestran un citoplasma eosinófilo. Usualmente se observan patrones de células mixtas compuestas de pequeñas células columnares en grupos con bordes empalizados y grandes células individuales con grandes vacuolas citoplasmáticas (15) (Figura 2E-F). El perfil inmunocitoquímico de los tumores de estómago y páncreas es inespecífico, lo cual puede en ocasiones generar dificultades en el diagnóstico preciso. Los tumores de estómago y pancreáticos demuestran positividad para CK7 asociada a negatividad o en ocasiones una positividad muy focal para CK20. El subgrupo de carcinoma con diferenciación entérica, particularmente los adenocarcinomas gástricos, son positivos para CK20 y CDX-2. La inactivación del gen supresor de tumores DPC4 (SMAD4) con pérdida concomitante de la expresión de la proteína, se observa en aproximadamente la mitad de los adenocarcinomas pancreáticos. La ausencia de tinción en este marcador puede indicar, pero no exclusivamente, un origen pancreático (6, 16).

Carcinoma de ovario

El adenocarcinoma seroso es el tipo más común de cáncer de ovario, y el que con mayor frecuencia produce hallazgos citológicos positivos. Se caracteriza

por el predominio de grupos celulares pequeños menos cohesivos, o formaciones papilares, aunque también podemos ver células sueltas.

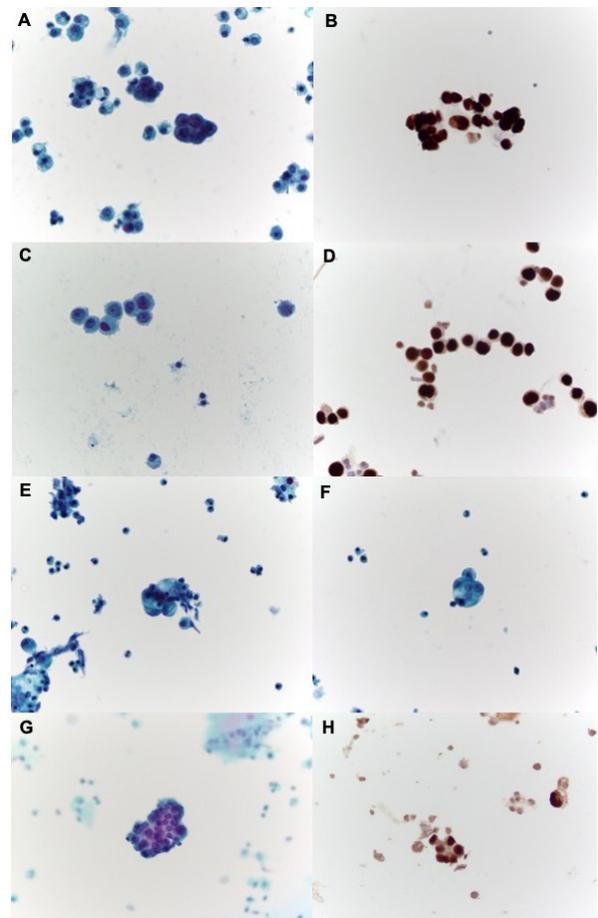


Figura 2. Citología de carcinomas. A-B (Adenocarcinoma de pulmón). A. Grupos de células con núcleos hiper cromáticos con citoplasma granular variable en tamaño y con presencia de finas vacuolas. Asociado a células aisladas con pleomorfismo. B. Inmunocitoquímica con marcación nuclear para TTF-1. C-D (carcinoma de mama). C. Células sueltas con bordes nucleares irregulares con una cromatina fina, citoplasma denso y una relación nuclear a citoplasmática variable. D. Inmunocitoquímica con marcación nuclear para GATA3. E-F (Tracto gastrointestinal y páncreas). E. Células sueltas y pequeños grupos de células con núcleos hiper cromáticos, contornos irregulares, presencia de nucléolos y vacuolas citoplasmáticas. F. Pequeño grupo de células de borde continuo con núcleos pleomórficos y presencia de nucléolos. G-H (Carcinoma de ovario). G. Grupos de núcleos grandes, pleomórficos con marcado hiper cromatismo, cromatina gruesa, presencia de nucléolos y citoplasma escaso. H. Inmunocitoquímica con marcación nuclear para PAX 8.

Los núcleos están agrandados y varían notablemente en tamaño con marcada hiper cromasia nuclear, cromatina gruesa y nucléolos prominentes. El citoplasma puede ser escaso o abundante y generalmente vacuolado (Figura 2G). Las mitosis y cuerpos de Psammoma pueden estar presentes. Los carcinomas de células claras a menudo muestran un citoplasma abundante, finamente vacuolado o granular, nucléolos discretos y están asociados con una matriz hialinizada amorfa rodeada o mezclada con células tumorales (17). El panel de inmunocitoquímica inicial incluye PAX8 (alta sensibilidad para carcinoma mulleriano) (Figura 2H), Napsina A (alta sensibilidad y especificidad para el carcinoma de célula clara), WT-1 y receptor de estrógeno (positivos en los tumores serosos y endometrioides). Se recomienda la inclusión de marcadores epiteliales generales en un panel de diagnóstico, porque las células mesoteliales reactivas y malignas pueden mostrar una expresión significativa de PAX8 (18).

Mesotelioma maligno

El mesotelioma maligno causa menos del 5% de los derrames serosos, con mayor frecuencia en la pleura, seguido de la cavidad peritoneal y el pericardio. El mesotelioma ocurre más frecuentemente en hombres. Una clave importante en el diagnóstico es que las células malignas semejan las células mesoteliales, a diferencia del adenocarcinoma. A bajo aumento, se observa un espécimen con incremento significativo del número de células mesoteliales y la presencia de células grandes, organizadas en grupos grandes con más de 30 a 200 células malignas mesoteliales con bordes festoneados (6). Patrones de crecimiento papilar o célula en célula son frecuentes. Las células son de tamaño variable, células gigantes y formas multinucleadas son comúnmente observadas y muestran núcleos de localización central o paracentral. Aunque el tamaño es bastante variable, el núcleo y el citoplasma tienden a mantener una relación relativamente constante. Su citoplasma es característicamente denso en el centro, con una apariencia más clara hacia la periferia (Figura 3A) (11).

El diagnóstico de mesotelioma y su distinción del carcinoma requiere la positividad de al menos 2 marcadores mesoteliales y la negatividad de al menos 2 marcadores de adenocarcinoma o epiteliales generales (19) (Tabla 1).

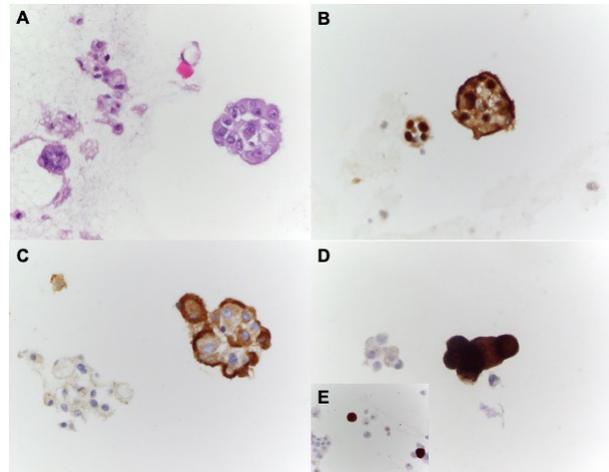


Figura 3. A. Grupo de células grandes, célula con célula, mostrando núcleos de localización central o paracentral y una relación núcleo a citoplasma conservada. B. Inmunocitoquímica con marcación nuclear y citoplasmática para calretinina en mesoteliomas. C. Inmunocitoquímica con marcación de la membrana para EMA en mesoteliomas. D-E. inmunocitoquímica con marcación intensa citoplasmática para EMA en adenocarcinomas.

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de marcadores de inmunohistoquímica en mesotelioma

Marcadores mesoteliales	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Calretinina	85-96	87-100
CK5/6	46-76	89-100
D2-40	79	100
WT-1	78	62
Mesotelin	71	65
CD15	51-70	95-98
CEA	63-78	98
BerEP4	74-89	95-98
MOC 31	86-92	87-97
Claudin- 4	91-100	99-100
BAP1	42-65	100
MTAP	42-48	100

La inmunocitoquímica útil en la distinción entre proliferaciones malignas versus benigna incluye el antígeno de membrana epitelial (EMA). Este marcador se considera negativo si la tinción no es evidente a bajo aumento. Se considera positivo para

adenocarcinoma si muestra una inmunomarcación intensa del citoplasma y núcleo de la célula maligna (Figura 3D-E) y positiva para mesotelioma si hay una marcación intensa de la membrana (20).

Linfomas

La mayoría presenta afectación secundaria de las superficies serosas, representando un 3% a 15% de los derrames malignos; la proporción es significativamente mayor en la población pediátrica. Las preparaciones citológicas son altamente celulares y se componen de células linfoides dispersas con núcleos que varían en forma y tamaño. La presencia de escotaduras nucleares y nucléolos prominentes son características importantes de los linfomas de células B y T (Figura 4A-B). El linfoma B difuso de célula grande es más fácil de reconocer ya que las células tienen núcleos más grandes que los histiocitos, redondos, muy irregulares, con cromatina gruesa y nucléolos prominentes. El citoplasma suele ser escaso y rara vez bien preservado. Las células de los linfomas de células pequeñas son solo un poco más grandes que los linfocitos normales y exhiben un citoplasma escaso, basófilo y raramente bien preservado. Las células de los linfomas foliculares tienen núcleos irregulares y cortados y escaso citoplasma (10). Los linfomas linfoblásticos también se componen de células relativamente pequeñas, con núcleos redondos o de forma irregular, cromatina finamente dispersa y cantidades pequeñas o moderadas de citoplasma. El diagnóstico diferencial de un espécimen compuesto predominantemente por linfocitos pequeños incluye un derrame linfocítico benigno, linfoma y se debe considerar el diagnóstico de tuberculosis si existen hallazgos clínicos sospechosos. La clasificación de los linfomas en pacientes en riesgo se realiza mejor utilizando un enfoque multimodal, que incluye la asignación de muestras para citometría de flujo, inmunohistoquímica, hibridación in situ y pruebas moleculares. Entre los marcadores de inmunocitoquímica positivos para linfomas malignos se encuentran CD45, CD20 (marcador de células B), CD3 (marcador de células T) (Figura 4D), CD30 (marcador de linfoma anaplásico y linfoma de Hodgkin); y CD15 (marcador de linfoma de Hodgkin), entre otros (21).

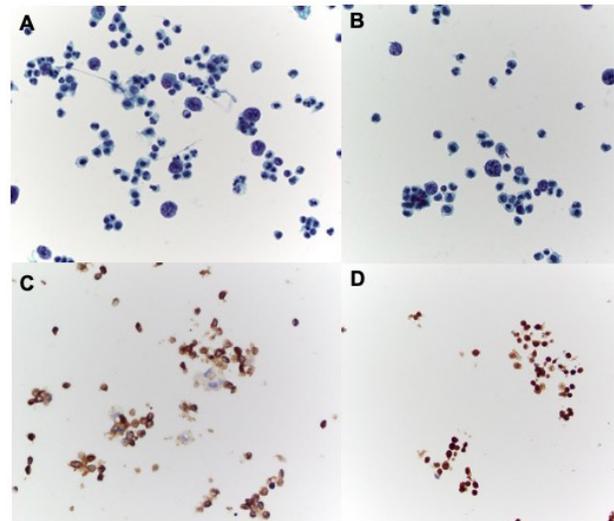


Figura 4. A-B. preparaciones citológicas con aumento de la celularidad constituida por células linfoides dispersas con núcleos que varían en forma y tamaño, presencia de escotaduras nucleares, nucléolos prominentes y escaso citoplasma. C. inmunocitoquímica con marcación citoplasmática para CD3. D. Inmunocitoquímica con marcación nuclear para TdT.

Melanoma

Representan solo el 2% de todas las efusiones malignas. Las muestras tienden a ser muy celulares, mostrando células aisladas grandes o multinucleadas y menos frecuentemente, grupos pequeños, poco cohesivos y mal organizados (22). Las células exhiben marcado polimorfismo, incluyendo poca o marcada atipia, formas fusiformes y células grandes bizarras o en anillo de sello. Los núcleos pueden tener inclusiones intranucleares, nucléolos grandes y evidentes, y el citoplasma puede mostrar gránulos de pigmento marrón oscuro, el cual corresponde a melanina citoplasmática (22, 23). Aproximadamente el 20% al 50% de los casos pueden ser amelanóticos y carecer de melanina. La inmunocitoquímica es útil en el diagnóstico diferencial de células malignas grandes y aisladas; los melanomas exhiben inmunomarcación nuclear para HMB45 y citoplasmática y nuclear para S100, son negativos para queratina y marcadores mesoteliales y de linfoma (24) (Figura 5).

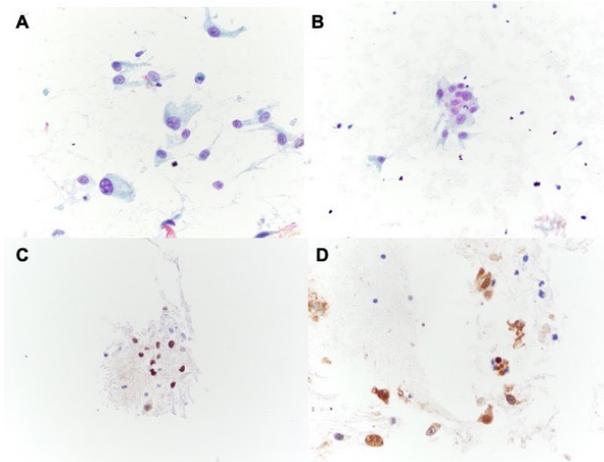


Figura 5. A-B. Células aisladas de núcleos grandes con polimorfismo, algunas fusiformes con nucléolos prominentes. C. Inmunocitoquímica con marcación nuclear para SOX 10. D. Inmunocitoquímica con marcación nuclear y citoplasmática para S100.

Sarcomas

Los sarcomas se presentan en el 3% al 6% de las efusiones malignas, frecuentemente en pacientes con historia de un tumor primario. Usualmente, las células malignas son pleomórficas, fusocelulares y aisladas (5, 9). En ocasiones, es posible establecer características citológicas de la diferenciación tumoral, incluyendo estrías citoplasmáticas en el rhabdiosarcoma, lipoblastos o vacuolas de lípidos en el citoplasma del liposarcoma. Generalmente, la caracterización específica depende de inmunocitoquímica. Sarcomas de origen vascular mostrarán positividad para CD31 o ERG. Sarcomas del músculo liso exhiben inmunomarcación para desmina y miogenina. En casos de sarcomas de origen vascular, melanoma fusocelular y un mesotelioma fibroso desmoplástico, los cuales requieren el uso de paneles específicos de inmunocitoquímica descritos anteriormente (5, 9) (Figura 6).

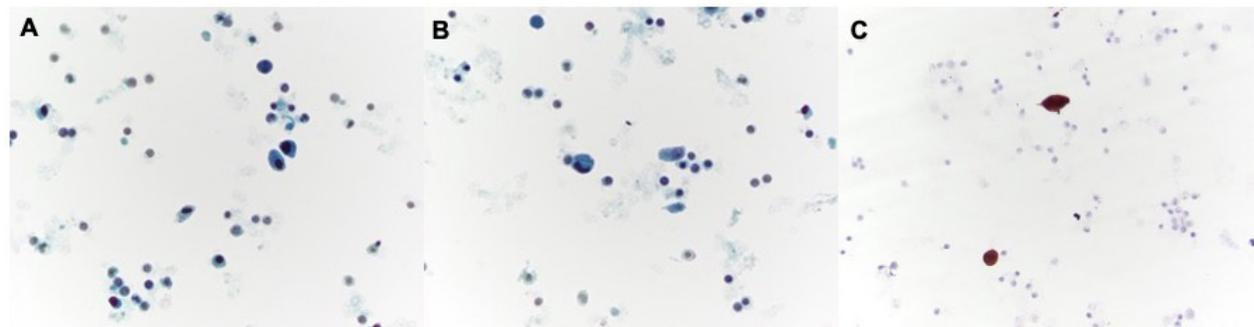


Figura 6. A-B Células aisladas pleomórficas, hiper cromáticas, fusocelulares de contornos nucleares irregulares. C. inmunocitoquímica con marcación para DESMINA.

Conclusión

El estudio de citología de cavidades nos permite dar un abordaje amplio de las enfermedades benignas y malignas, por medio de una buena caracterización citológica de los diferentes patrones morfológicos y arquitecturales en los que se disponen las células mesoteliales y otras poblaciones celulares presentes. Además, nos direcciona para establecer el sitio de origen de diferentes procesos malignos metastásicos de origen conocido o desconocido a nivel pleural, pericárdico y peritoneal, que con el uso de las diferentes técnicas complementarias nos permite dar un enfoque inicial más preciso de estas entidades patológicas.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

No aplica

Fuente de financiación

Ninguna

Conflicto de intereses

Ninguno que declarar.

Referencias

- Lepus CM, Vivero M. Updates in Effusion Cytology. *Surg Pathol Clin*. 2018;11(3):523-44. <https://doi.org/10.1016/j.path.2018.05.003>
- Farahani SJ, Baloch Z. Are we ready to develop a tiered scheme for the effusion cytology? A comprehensive review and analysis of the literature. *Diagn Cytopathol*. 2019;47(11):1145-59. <https://doi.org/10.1002/dc.24278>
- Pinto D, Chandra A, Crothers BA, Kurtycz DFI, Schmitt F. The international system for reporting serous fluid cytopathology-diagnostic categories and clinical management. *J Am Soc Cytopathol*. 2020;9(6):469-77. <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2020.05.015>
- Tabatabai ZL, Nayar R, Souers RJ, Crothers BA, Davey DD. Performance characteristics of body fluid cytology analysis of 344 380 responses from the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in nongynecologic cytopathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(1):53-8. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0509-CP>
- Cibas E, Ducatman BS. *Cytology: Diagnostic principles and clinical correlates*. Third edition. Philadelphia: Saunders Elsevier (2009). Available from: <https://tinyurl.com/r3rwjyc4>
- Erozan Y. The art & science of cytopathology. Richard M. DeMay, M.D. *Acta Cytologica* 1996;40:606-606. <https://doi.org/10.1159/000333925>
- Rodríguez Panadero F. Diagnóstico y tratamiento del mesotelioma pleural maligno. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(4):177-84. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2014.06.005>
- Pereira TC, Saad RS, Liu Y, Silverman JF. The diagnosis of malignancy in effusion cytology: A pattern recognition approach. *Adv Anat Pathol*. 2006;13(4):174-84. <https://doi.org/10.1097/00125480-200607000-00004>
- Selvaggi SM. Diagnostic pitfalls of peritoneal washing cytology and the role of cell blocks in their diagnosis. *Diagn Cytopathol*. 2003;28(6):335-41. <https://doi.org/10.1002/dc.10290>
- Ganjei-Azar P, Krishan A, Jorda M. Effusion cytology a practical guide to cancer diagnosis 2011. *Medical Journal Armed Forces India*. 2012;68(4):375. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2012.07.005>
- Porcel JM. Malignant pleural effusions because of lung cancer. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22(4):356-61. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000264>
- Gosney JR, Boothman A-M, Ratcliffe M, Kerr KM. Cytology for PD-L1 testing: A systematic review. *Lung Cancer*. 2020;141:101-6. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2020.01.010>
- Hjerpe A, Abd-Own S, Dobra K. Cytopathologic diagnosis of epithelioid and mixed-type malignant mesothelioma: Ten years of clinical experience in relation to international guidelines. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(8):893-901. <https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0020-RA>
- Chahin M, Seegobin K, Maharaj S, Ramsubeik K. Metastatic ductal adenocarcinoma of the breast presenting with pericardial effusion-challenges in the diagnosis of breast cancer. *Clin Case Reports*. 2019;7(12):2384-7. <https://doi.org/10.1002/ccr3.2497>
- Centeno BA, Kuebler D, Warshaw AL, Lewandrowski KB. Peritoneal fluid cytology in advanced mucinous cystadenocarcinoma of the pancreas. *Acta Cytol*. 1996;40(2):191-5. <https://doi.org/10.1159/000333736>
- Leichsenring J, Volckmar A-L, Kirchner M, Kazdal D, Kriegsmann M, Stögbauer F, et al. Targeted deep sequencing of effusion cytology samples is feasible, informs spatiotemporal tumor evolution, and has clinical and diagnostic utility. *Genes, Chromosom Cancer*. 2018;57(2):70-9. <https://doi.org/10.1002/gcc.22509>
- Moriarty AT, Schwartz MR, Ducatman BS, Booth CN, Haja J, Chakraborty S, et al. A liquid concept - Do classic preparations of body cavity fluid perform differently than thinprep cases? Observations from the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Nongynecologic Cytology. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132(11):1716-8. <https://doi.org/10.5858/132.11.1716>
- McKnight R, Cohen C, Siddiqui MT. Utility of paired box gene 8 (PAX8) expression in fluid and fine-needle aspiration cytology. *Cancer Cytopathol*. 2010;118(5):298-302. <https://doi.org/10.1002/cncy.20089>
- Lyons-Boudreaux V, Mody D, Zhai J, Coffey D. Cytologic malignancy versus benignancy: How useful are the "newer" markers in body fluid cytology? *Arch Pathol Lab Med*. 2008;13(1):32-8. <https://doi.org/10.5858/2008-132-23-CMVBHU>
- Hyun TS, Barnes M, Tabatabai ZL. The diagnostic utility of D2-40, calretinin, CK5/6, desmin and MOC-31 in the differentiation of mesothelioma from adenocarcinoma in pleural effusion cytology. *Acta Cytol*. 2012;56(5):527-32. <https://doi.org/10.1159/000339586>
- Pan Z-G, Zhang Q-Y, Lu Z-B (Jim), Quinto T, Rozenvald IB, Liu L-T, et al. Extracavitary KSHV-associated Large B-Cell Lymphoma. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(8):1129-40. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31825b38ec>
- Chhabra A, Mukherjee V, Chowdhary M, Danckers M, Fridman D. Black pleural effusion: A unique presentation of metastatic melanoma. *Case Rep Oncol*. 2015;8(2):222-5. <https://doi.org/10.1159/000430907>

23. Beaty MW, Fetsch P, Wilder AM, Marincola F, Abati A. Effusion cytology of malignant melanoma. A morphologic and immunocytochemical analysis including application of the MART-1 antibody. *Cancer*. 1997;81(1):57-63. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19970225\)81:1<57::aid-cncr12>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19970225)81:1<57::aid-cncr12>3.0.co;2-b)
24. Mondal SK, Mondal PK, Dutta SK. Cytodiagnosis of epithelioid malignant melanoma (amelanotic) and diagnostic dilemmas. *J Cytol*. 2014;31:207-9. <https://doi.org/10.4103/0970-9371.151134>

ARTÍCULO ORIGINAL

Cirugía laparoscópica por puerto único (LESS) en ginecología oncológica: experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

Laparoscopic single-site surgery (LESS) in oncological gynecology: Experience at the Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

Jesús Acosta¹, Abel Merchán², Adriana Alméciga¹, Santiago Vieira^{1,3}, Diana Santana¹, Oscar Suescún¹, Pedro Calderón¹, Lina Trujillo¹, Javier Burbano⁴, Juliana Rodríguez^{1,5}

Fecha de sometimiento: 7/12/2021, fecha de aceptación: 18/03/2022

Disponible en internet: 28/12/2022

<https://doi.org/10.35509/01239015.838>

Abstract

Objective: Laparoscopic single-site surgery is a minimally invasive technique feasible for the management of gynecologic cancer. This article aims to describe a series of patients who underwent minimally invasive single-site surgery by the Department of gynecologic oncology at the Instituto Nacional de Cancerología (INC) in Bogotá, Colombia, from January 2016 to December 2018.

Methods: Descriptive, retrospective case series of women over 18 years old who received surgical treatment of cervical preinvasive lesions, gynecologic cancer, and risk-reducing surgery at the INC using the single-site technique between January 2016 and December 2018. Clinical and surgical outcomes were included. A univariate analysis was performed in the statistical software R Project version 3.6.2.

Results: A total of 73 cases were included for final analysis. Median age was 45 years (SD±9.69; range: 27-74). Surgical time was 57 minutes (SD±69.96; range: 25-380). The estimated mean blood loss was 20cc (SD±19.62; range: 5-100). One patient (1.37%) required conversion to laparotomy, and 56 patients (76.71%) were discharged the same day of the procedure.

Conclusion: In this study, laparoscopic single-site surgery proved to be a feasible and safe surgical technique for patients with gynecological oncological pathology.

Keywords: laparoscopic surgery, gynecologic neoplasms.

Resumen

Objetivo: La cirugía laparoscópica por puerto único (LESS) es una técnica mínimamente invasiva de uso factible en el manejo del cáncer ginecológico. El objetivo de este artículo es describir una serie de pacientes sometidas a cirugía mínimamente invasiva por puerto único, por el grupo de ginecología oncológica del Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá, Colombia, durante el periodo de enero de 2016 a diciembre de 2018.

Métodos: Serie de casos descriptiva, retrospectiva, de mujeres mayores de 18 años que recibieron tratamiento quirúrgico de lesiones preinvasivas cervicales, cáncer ginecológico y cirugía reductora de riesgo en la institución por la técnica de puerto único, entre noviembre de 2016 y diciembre de 2018. Se incluyeron desenlaces clínicos y quirúrgicos. Se realizó un análisis univariado en el software estadístico R Project versión 3.6.2.

Resultados: Se incluyeron para el análisis final 73 casos. La mediana de edad fue 45 años SD±9,69 (rango 27-74). El tiempo quirúrgico fue 57 minutos SD±69,96 (rango 25-380). El sangrado medio estimado fue 20cc SD±19,62 (rango 5-100). Un paciente (1,37%) requirió conversión a laparotomía y 56 (76,71%) fueron dadas de alta el mismo día del procedimiento.

Conclusión: En este estudio, la cirugía laparoscópica por puerto único demostró ser una técnica quirúrgica factible y segura para pacientes con patología oncológica ginecológica.

Palabras clave: cirugía laparoscópica, neoplasias ginecológicas

¹ Unidad Funcional Ginecología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

² Departamento de Ginecología Oncológica, Centro de Investigaciones Oncológicas Clínica San Diego, Bogotá, D.C., Colombia

³ Posgrado de Ginecología Oncológica, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia

⁴ Servicio de Ginecología Oncológica, Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia

⁵ Departamento de Ginecología, Obstetricia y Reproducción Humana, Sección de Ginecología Oncológica, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción

La cirugía laparoscópica por puerto único (LESS por sus siglas en inglés Laparoendoscopic Single Site Surgery), es una técnica mínimamente invasiva que describe la utilización de una única incisión para realizar el procedimiento quirúrgico (1).

Esta técnica, que se traduce en un mejor resultado estético para los pacientes, ha demostrado además generar un período de incapacidad más corto, rápida recuperación y disminución de los requisitos de analgesia postoperatoria en comparación con los pacientes tratados con abordajes laparoscópicos convencionales (1-4). También, al tener una incisión más extensa, se facilita extraer piezas quirúrgicas más grandes sin ampliarla y permite realizar nuevamente insuflación de CO₂ si así se requiere (1).

Los datos publicados en la literatura actual, en las áreas ginecología y ginecología oncológica, han demostrado la factibilidad técnica y la reproducibilidad de esta cirugía cuando se utiliza para una variedad de procedimientos que incluyen la histerectomía total, salpingooforectomía reductora de riesgo, resección de tumores de ovario y pélvicos y procedimientos más complejos como la histerectomía radical y la linfadenectomía pélvica (2, 4, 5).

Se han publicado ensayos clínicos controlados demostrando la utilidad de la histerectomía por puerto único en patología benigna (6-13). En el ámbito oncológico, recientemente se publicó una revisión sistemática y meta-análisis que incluyó 3 estudios retrospectivos y uno prospectivo evaluando el LESS versus cirugía mínimamente invasiva estándar en cáncer de endometrio (14). Antes de la publicación del LACC (Laparoscopic Approach to Cervical Cancer) (15), se publicaron algunos artículos observacionales sobre el tratamiento de cáncer cervical con técnica LESS (16-19) y posteriormente se han publicado variaciones de su técnica en esta misma patología (20). En salpingo-oooforectomía reductora de riesgo, también ha demostrado ser un procedimiento seguro con mejores desenlaces cosméticos en estudios observacionales (21, 22).

En Colombia no hay datos publicados a la fecha sobre este abordaje quirúrgico aplicado en cáncer ginecológico. El objetivo de este estudio es describir la experiencia institucional en la utilización de la técnica laparoscópica por puerto único para el

tratamiento quirúrgico de cáncer ginecológico, lesiones preinvasivas y cirugía reductora de riesgo durante el periodo de enero de 2016 a diciembre de 2018.

Materiales y métodos

Población de estudio

Se realizó una serie de casos descriptiva y retrospectiva. Los criterios de inclusión fueron mujeres mayores de 18 años que recibieron tratamiento quirúrgico de lesiones preinvasivas cervicales, cáncer ginecológico y cirugía reductora de riesgo en la institución por la técnica de puerto único, entre noviembre de 2016 y diciembre de 2018. Se excluyeron pacientes con información incompleta en la historia clínica, definida como ausencia de descripción de las complicaciones peri y postoperatorias y que no tuvieran registro de consultas posteriores a la cirugía.

Técnica quirúrgica

En el Instituto Nacional de Cancerología se realiza el procedimiento por un equipo quirúrgico de dos cirujanos y un ayudante. Todos los pacientes tienen la misma preparación antes de la cirugía, incluida la administración de antibiótico profiláctico 30 minutos antes del procedimiento, colocación de compresión neumática en miembros inferiores y anestesia general. Se realiza una incisión vertical de 2,5 - 3 cm dentro del ombligo a través de un abordaje abierto (Figura 1A). El retractor de heridas (Alexis®, Applied Medical, Rancho Santa Margarita, CA) se inserta a través de la incisión transumbilical (Figura 1B y 1C), se coloca un guante quirúrgico donde se posicionan los trocares (Figura 1D), se realiza neumoperitoneo a una presión de 15 mm Hg con gas CO₂ para obtener visualización de la cavidad abdominal (Figura 1E); finalizado el procedimiento se retiran los dispositivos y se cierra la pared abdominal por planos (Figura 1F).

Durante el período inicial del estudio se incluyó el sistema laparoscópico de acceso a puerto único (GelPort, Applied Medical, Rancho Santa Margarita, CA) y posteriormente un puerto adaptado y adoptado por el Servicio de Ginecología (sistema portuario no comercial), el retractor de heridas Alexis® y un guante quirúrgico de látex como se describió.

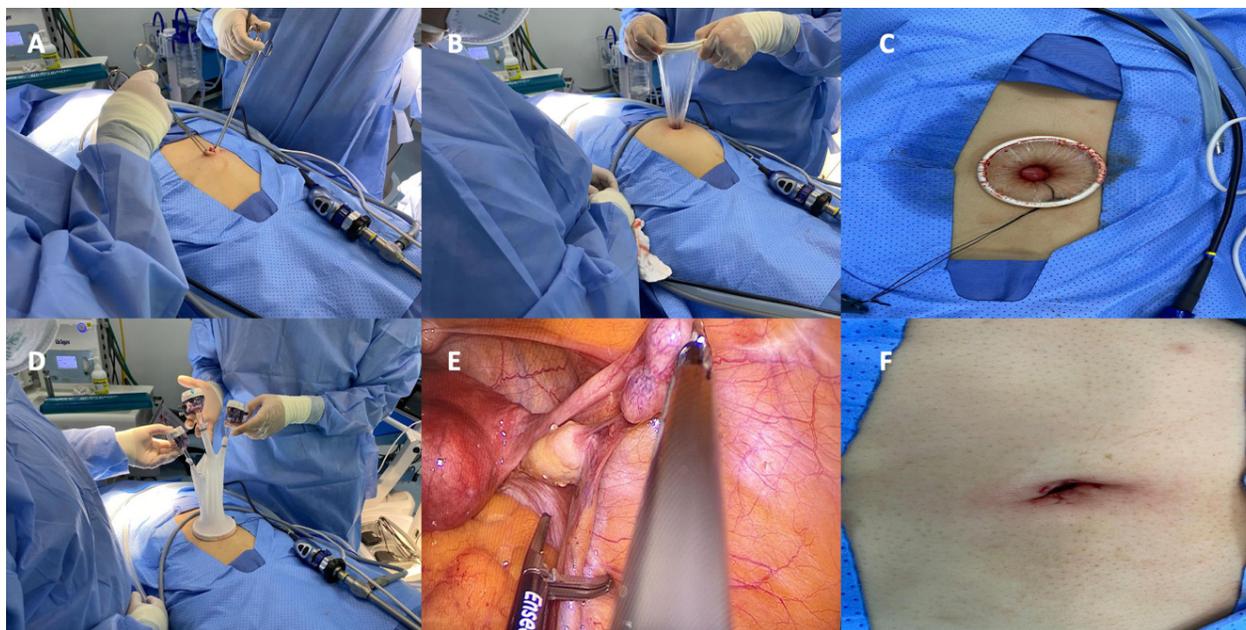


Figura 1. Descripción técnica de puerto único: A) Incisión umbilical; B y C) posicionamiento de retractor de heridas Alexis®; D) Adaptación de guante quirúrgico con trocar principal central de 10 mm y dos auxiliares de 5 mm en dedo número 1,3 y 5; E) anexo derecho; F) cicatriz quirúrgica en el posoperatorio inmediato.

Salpingooforectomía reductora del riesgo, salpingooforectomía bilateral para masas

Usando los trócares accesorios, se secciona el ligamento redondo derecho y se identifican las estructuras retroperitoneales. El ligamento infundibulopélvico derecho se esqueletiza y se secciona mediante una pinza con tecnología bipolar avanzada. La trompa de Falopio derecha y el mesosalpinx se disecan y el ligamento uteroovárico se secciona. El mismo procedimiento se repite en el lado opuesto. Los ovarios se extraen a través del dispositivo de puerto único.

Histerectomía total con o sin salpingooforectomía bilateral

Usando los trócares accesorios, los ligamentos redondos se ligan bilateralmente y se desarrollarán los espacios retroperitoneales. Después de la identificación de los uréteres, los ligamentos infundibulopélvicos se esqueletizan y se cortan transversalmente, las arterias uterinas y sus afluentes se esqueletizan y se ligan. Una vez que la vejiga se disecciona debajo de la copa del manipulador, se realiza una colpotomía circunferencial utilizando

el gancho monopolar. El útero, el cuello uterino, las trompas de Falopio y ambos ovarios se extraen a través de la vagina y el manguito vaginal se cierra con sutura continua con vicryl 1-0 por vía vaginal.

Análisis estadístico

La información fue obtenida de los registros de historias clínicas sistematizadas. Se recolectaron datos demográficos y clínicos que incluyeron: edad, índice de masa corporal, comorbilidades y cirugía abdominal previa. Se registraron los datos perioperatorios (tiempo quirúrgico, pérdida sanguínea, ubicación de puertos adicionales, conversión a laparotomía, estancia hospitalaria postoperatoria, complicaciones). La hospitalización postoperatoria se definió como la estancia desde el día posterior a la cirugía hasta el alta. Las complicaciones se definieron como intraoperatorias cuando se presentaron durante el procedimiento y postoperatorias aquellas reportadas dentro de los 30 días posteriores a la cirugía.

Se realizó un análisis univariado, expresando los datos por distribución de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se utilizaron las medidas de

tendencia central y dispersión según la normalidad de la variable. El análisis de la base de datos fue realizado en el software estadístico R Project versión 3.6.2. El consentimiento informado de la paciente fue obtenido para la publicación de imágenes. Se obtuvo aprobación del Comité de Ética Médica e Investigación Institucional para la realización de este estudio.

Resultados

Se incluyeron 73 pacientes para el análisis. La mediana de edad fue 45 años $SD \pm 9,69$ (rango 27-74). La mayoría presentaba cáncer de mama en 63 casos (86,30%) seguido de neoplasia intraepitelial de alto grado de cérvix en 4 (5,48%); masas anexiales, 3 (4,11%); cáncer microinfiltrante de cérvix estadio IA1 sin invasión linfovascular, 2 (2,74%) y una hiperplasia simple sin atipias de endometrio en 1 (1,37%). La mediana de índice de masa corporal fue 24,91 $SD \pm 4,43$ (rango 15,97-36,36). En 25 pacientes (34,25%) se reportaron comorbilidades. La principal fue hipertensión arterial (48%). Cuarenta y un pacientes (56,16%) tenían cirugía abdominal previa, siendo la más frecuente cesárea en 15 casos (36,60%).

En las pacientes con cáncer de mama, la principal indicación fue ablación hormonal en 43 pacientes (58,90%), seguida de cirugía reductora de riesgo en 19 pacientes (26,03%) (Tabla 1).

La cirugía más frecuente fue salpingooforectomía bilateral en 68 pacientes (93,15%) y en 13 (17,80%) se acompañó de un segundo procedimiento. En dos pacientes se realizaron mastectomías concomitantes con la salpingo-ooforectomía por puerto único, ambas con mutación BRCA1; a una le realizaron mastectomía reductora de riesgo y la otra presentaba carcinoma de mama izquierda estadio IIA, por lo que fue llevada a mastectomía simple derecha más reconstrucción de colgajo como parte del tratamiento del carcinoma de mama.

El principal dispositivo utilizado fue Alexis® en 64 casos (87,67%), seguido de Gelport® en 7 (9,59%). El tiempo quirúrgico fue 57 minutos $SD \pm 69,96$ (rango 25-380). El sangrado medio estimado fue 20cc $SD \pm 19,62$ (rango 5-100).

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas

Edad	Mediana [mínimo - máximo]
Años cumplidos	45 $SD \pm 9,69$ [27 - 74]
Diagnóstico oncológico	n (%)
Cáncer de cérvix IA1 sin ILV	2 (2,74)
Neoplasia intra-epitelial de cérvix de alto grado	4 (5,48)
Cáncer de mama	63 (86,30)
Masa anexial	3 (4,11)
Hiperplasia sin atipias de endometrio	1 (1,37)
Índice de masa corporal	Mediana [mínimo - máximo]
kg/m ²	24,91 $SD \pm 4,43$ [15,97-36,36]
Comorbilidades*	n (%)
No	48 (65,75)
Si	25 (34,25)
Cirugía abdominal previa**	n (%)
No	32 (43,84)
Si	41 (56,16)
Indicación específica por cáncer de mama -SOB	n (%)
Ablación hormonal	43 (59,0)
Cirugía reductora de riesgo	19 (26,03)
No aplica	10 (13,70)
Otro	1 (1,37)

SOB: salpingooforectomía bilateral. ILV: invasión linfovascular
 *Comorbilidades: Hipertensión arterial, cardiopatía, enfermedad coronaria, otra neoplasia, dislipidemia, diabetes mellitus, enfermedad ácido péptica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica. **Cirugía abdominal previa: abdominoplastia, cesárea, apendicectomía, colecistectomía, hysterectomía, mastectomía con o sin reconstrucción, herniorrafia umbilical, anexectomía, ligadura de trompas. SD: desviación estándar.

Ningún paciente requirió transfusión. La mayoría de pacientes (76,7%, n=56) fueron dados de alta el mismo día de la cirugía. En un caso (1,37%), la paciente tuvo una estancia hospitalaria prolongada de 8 días por realización de segmentectomía basal inferior derecha más biopsia de ganglio mediastinal por toracoscopia en mismo acto quirúrgico debido a un nódulo pulmonar sospechoso de malignidad y adicionalmente, por lesión intestinal que requirió conversión a laparotomía. Este caso constituye la única complicación intraoperatoria y el único caso de conversión a laparotomía, representando una frecuencia del 1,37% de estas. Respecto a

complicaciones postoperatorias, se encontró una dehiscencia de herida (1,37%) y una muerte perioperatoria (1,37%) secundaria a choque séptico de origen pulmonar 3 días posteriores a la cirugía; esta paciente presentaba progresión del carcinoma de mama con compromiso pulmonar (Tabla 2).

Discusión

Este estudio incluyó 73 pacientes que fueron sometidas a cirugía mínimamente invasiva por puerto único, demostrando ser una técnica quirúrgica segura y reproducible con una mediana de tiempo operatorio menor a una hora, una frecuencia de conversión a laparotomía menor del 2%, pérdida sanguínea mínima, alta hospitalaria el mismo día en la mayoría de pacientes y sin complicaciones intraoperatorias.

Se constituye en otro intento de mejorar las ventajas de la laparoscopia sobre la laparotomía mediante la reducción del número de puertos que disminuiría las complicaciones asociadas, lesiones traumáticas vasculares, de tejidos blandos y nerviosas durante la inserción del trocar. La incisión umbilical permite extracción de muestras más fácil e incluso la realización de procedimientos extracorpóreos como omentectomía y puede proveer mejores resultados cosméticos al estar dentro de un orificio natural (1, 5) Los resultados perioperatorios comparativos y las medidas a corto plazo han establecido la seguridad de la cirugía LESS en cirugía ginecológica (23).

El primer procedimiento de mayor complejidad descrito para la especialidad fue una histerectomía reportado en 1991 por Pelosi y Pelosi (24). Los sistemas adaptados a retractor de heridas Alexis® (Applied Medical, Rancho Santa Margarita, CA) se prefieren sobre otros sistemas porque son más económicos, alcanzando un costo de \$258.000 pesos colombianos comparados con sistemas que pueden alcanzar un precio de aproximadamente \$1.573.000 pesos colombianos; adicionalmente, tienen mayor disponibilidad y permiten realizar el procedimiento de forma similar. Kim y cols. (25) en un estudio prospectivo, publicaron éxitos con este método en 22 de 24 pacientes para el manejo de masas anexiales, demostrando factibilidad y seguridad en su uso. En nuestra experiencia, el uso del sistema adaptado tuvo buen rendimiento y resultados operativos adecuados con la ventaja adicional en la disminución de costos.

Tabla 2. Características operatorias y postoperatorias

Procedimiento quirúrgico 1	n (%)
Salpingooforectomía bilateral	68 (93,15)
Salpingooforectomía unilateral	1 (1,37)
Salpinguectomía bilateral	4 (5,48)
Procedimiento quirúrgico 2	n (%)
Histerectomía total	8 (10,96)
Histeroscopia	1 (1,37)
Mastectomía	2 (2,74)
No aplica	60 (82,19)
Otros	2 (2,74)
Indicación específica por cáncer de mama -SOB	n (%)
Ablación hormonal	43 (58,90)
Cirugía reductora de riesgo	19 (26,03)
No aplica	10 (13,70)
Otro	1 (1,37)
Tiempo quirúrgico	Mediana [mínimo - máximo]
Minutos	57 SD±69,96 (25-380)
Dispositivo	n (%)
Alexis	64 (87,67)
Gel point	2 (2,74)
Gelport	7 (9,59)
Pérdida sanguínea	Mediana [mínimo - máximo]
cc	20 SD±1,62 (5-100)
Conversión a laparotomía	n (%)
No	71 (97,26)
Si	1 (1,37)
Sin dato	1 (1,37)
Complicaciones intraoperatorias	n (%)
No	71 (97,26)
Si	1 (1,37)
Sin dato	1(1,37)
Necesidad de transfusión	n (%)
No	73 (100)
Estancia hospitalaria postoperatoria (Días)	n (%)
0	56 (76,71)
1	14 (19,18)
2	1 (1,37)
3	1 (1,37)
8	1 (1,37)
Complicaciones postoperatorias	n (%)
No	71 (97,26)
Si	2 (2,74)

SOB: salpingooforectomía bilateral
SD: desviación estándar.

En ginecología oncológica, el primer informe registrado es de 2009 por Fader y cols. (5), donde se incluyeron 13 pacientes llevadas a procedimientos estadificatorios por carcinoma de ovario o endometrio, masas anexiales complejas y cirugía reductora de riesgo; no requirieron de conversión a laparoscopia multipuerto ni a laparotomía. En nuestra cohorte de pacientes se registró una tasa de conversión de 1,37%, aunque la diferencia es mínima cuando se comparan ambos estudios, puede ser explicada por el uso de instrumento con punta flexible y por el tamaño de muestra de dicho estudio. No reportaron complicaciones postoperatorias a diferencia de nuestro estudio, en el cual se reportaron complicaciones tanto intra como postoperatorias con una frecuencia de 4,11%; el tiempo operatorio fue similar con una mediana de 65 minutos. Fagotti y cols. (26) reportaron, en un estudio multicéntrico retrospectivo, 100 casos de pacientes con cáncer de endometrio temprano llevadas a histerectomía abdominal total, linfadenectomía pélvica en 48 pacientes y paraaórtica en 27, requiriendo conversión laparoscopia convencional en una y laparotomía en otra paciente adicional; la mediana de tiempo y el sangrado fue mayor a lo reportado en nuestro estudio, 129 minutos y 70 ml respectivamente, lo que puede ser explicado por procedimientos quirúrgicos de mayor complejidad.

Moultont y cols. (27) publicaron una serie de casos retrospectiva de 908 procedimientos quirúrgicos en ginecología oncológica, el 62,7% fueron sometidas a histerectomía y el 86% a salpingectomía y/o ooforectomía uni o bilateral, la frecuencia de lesión intraoperatoria fue de 1,4% y la frecuencia de transfusión del 0,8%, similar a lo reportado en nuestra serie; en ese estudio, la mediana del tiempo operatorio fue de 121 minutos, explicados porque la frecuencia de histerectomía fue mayor.

Yim y cols. (28) compararon el tiempo operatorio y la pérdida sanguínea entre pacientes llevadas a histerectomía por puerto único e histerectomía total convencional, mostrando media de tiempos similares (117,5 y 110 minutos, respectivamente, $P=0,924$) y pérdida sanguínea mayor en pacientes en el grupo de cirugía abierta (mediana 150 ml, rango 30-750 ml) versus puerto único (mediana 100 ml, rango 20 - 600 ml, $P<0,001$).

Los efectos adversos a corto plazo han sido descritos en varias series retrospectivas, dentro de las cuales la infección del sitio operatorio, conversión

a multipuerto o laparotomía, hernia incisional, transfusión y lesión de órganos vecinos son los más mencionados; Park y cols. (29) reportaron estos resultados en 515 pacientes ginecológicas mediante la clasificación Clavien - Dindo; de estas, el 95,7% fueron realizadas con éxito sin requerimiento de conversión a cirugía multipuerto ni laparotomía, el 7% requirieron transfusión intra y/o postoperatoria y 1,6% presentaron otras complicaciones como sangrado o absceso de cúpula vaginal, lesión rectal y lesión del tracto urinario; tasas de complicaciones comparables a las descritas previamente en cirugía laparoscópica convencional y LESS. Las tardías correspondieron al 0,6% por evisceración y hernia incisional (29). Paradójicamente, el LESS podría provocar un mayor porcentaje de hernia incisional (1), al presentarse una incisión de mayor longitud sobre la fascia se podría producir mayor frecuencia de hernias cuando se compara con incisiones menores.

Un meta-análisis, que incluyó 19 ensayos aleatorizados con 1705 pacientes, sugirió una incidencia relativamente mayor para el LESS, con 2,2% y 0,7% para la laparoscopia multipuerto (30); el mayor porcentaje descrito en LESS, en pacientes oncológicos reportado a la fecha, es el de Moulton y cols. (27) después de una mediana de seguimiento de 570,2 días al diagnóstico y que correspondió a un 5,5% mayor al descrito en la literatura, esto probablemente secundario a que, en los otros estudios, el periodo de seguimiento fue menor y por la escasez de datos disponibles; los factores de riesgo asociados fueron el IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$, hipertensión arterial y diabetes mellitus. En nuestro estudio no se reportaron hernias incisionales durante el tiempo de seguimiento.

Otros beneficios del LESS no medidos en nuestro estudio son la reducción del dolor postoperatorio y mejores resultados cosméticos. Fagotti y cols. (31) evaluaron el dolor posoperatorio en un estudio prospectivo aleatorizado en 60 pacientes con patología anexial benigna mediante el uso de escala análoga visual (VAS), encontrando ventajas en el uso de LESS, en menor registro de dolor a las 8 horas posteriores al procedimiento y menor requerimiento de analgesia de rescate.

Los resultados quirúrgicos de histerectomía vaginal asistida por laparoscopia por LESS fueron comparados con la laparoscopia multipuerto por Chen y cols. (6), en un estudio controlado aleatorizado de 100 pacientes, demostrando mediante la utilización de VAS y el uso de analgésico postoperatorio, que el

dolor a las 12 horas fue similar entre los dos grupos, esto explicado principalmente por el dolor visceral, pero significativamente más bajo a las 24 y 40 horas para el LESS, en comparación con la laparoscopia convencional.

El resultado cosmético también se ha demostrado en un ensayo clínico aleatorizado que incluyó a 40 pacientes, donde el grupo de LESS reportó mayor satisfacción cosmética en comparación con laparoscopia multipuerto medida a las 1,4 y 24 semanas (11).

Las fortalezas que presenta este estudio es la descripción de una técnica económica, con estancias hospitalarias cortas en procedimiento de baja complejidad y reproducible, que puede ser implementada en instituciones de países de bajos recursos. En nuestro conocimiento, esta es la primera serie publicada de cirugía LESS para el tratamiento de diversas condiciones ginecológicas malignas y preinvasivas en Colombia. Sin embargo, la aplicación rutinaria de esta técnica requiere una evaluación de su seguridad y rentabilidad en estudios prospectivos.

Dentro de las debilidades de nuestro estudio, están su naturaleza retrospectiva. Además, no se cuenta con un grupo comparador con la cirugía abierta o cirugía mínimamente invasiva multipuerto. Adicionalmente, la mayoría de los procedimientos quirúrgicos fueron de baja complejidad, con frecuencia de histerectomías de sólo el 10,96%, lo que puede subestimar la tasa de conversión, el tiempo operatorio y las complicaciones.

En conclusión, la cirugía laparoscópica por puerto único demostró ser una técnica quirúrgica factible y segura para pacientes con patología ginecológica oncológica.

Conflicto de interés

Ninguno de los autores tiene conflicto de intereses.

Financiación

Ninguno de los autores recibió financiación para este artículo.

Referencias

1. Boruta DM. Laparoendoscopic single-site surgery in gynecologic oncology: An update. *Gynecol Oncol.* 2016;141(3):616-23. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.03.014>
2. Escobar PF, Starks D, Nickles Fader A, Catenacci M, Falcone T. Laparoendoscopic single-site and natural orifice surgery in gynecology. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2497-2502. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.08.018>
3. Working group of ESGE. Surgical steps of total laparoscopic hysterectomy: Part 1: Benign disease by the European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE)1. *Facts, views Vis ObGyn.* 2019;11(2):103-10. PMID: 31824631
4. Mereu L, Dalprà F, Tateo S. Laparoendoscopic single site hysterectomy: Literature review and procedure description. *J Clin Med.* 2021;10(10):2073. <https://doi.org/10.3390/jcm10102073>
5. Fader AN, Escobar PF. Gynecologic Oncology Laparoendoscopic single-site surgery (LESS) in gynecologic oncology : Technique and initial report. *Gynecol Oncol.* 2009;114(2):157-61. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.05.020>
6. Chen YJ, Wang PH, Ocampo EJ, Twu NF, Yen MS, Chao KC. Single-port compared with conventional laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2011;117(4):906-12. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31820c666a>
7. Chung JH, Baek JM, Chung K, Park E, Jeung I, Chang H, et al. A comparison of postoperative pain after transumbilical single-port access and conventional three-port total laparoscopic hysterectomy: A randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(12):1290-6. <https://doi.org/10.1111/aogs.12767>
8. Jung YW, Lee M, Yim GW, Lee S, Paek J, Kwon H, et al. A randomized prospective study of single-port and four-port approaches for hysterectomy in terms of postoperative pain. *Surg Endosc.* 2011;25(8):2462-9. <https://doi.org/10.1007/s00464-010-1567-z>
9. Kim TJ, Shin SJ, Kim TH, Kwon H, Seong SJ, Song T, et al. Multi-institution, prospective, randomized trial to compare the success rates of single-port versus multiport laparoscopic hysterectomy for the treatment of uterine myoma or adenomyosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(5):785-91. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2015.02.022>
10. Li M, Han Y, Feng YC. Single-port laparoscopic hysterectomy versus conventional laparoscopic hysterectomy: A prospective randomized trial. *J Int Med Res.* 2012;40(2):701-8. <https://doi.org/10.1177/147323001204000234>
11. Song T, Cho J, Kim TJ, Kim IR, Hahm T, Kim BG, et al. Cosmetic Outcomes of Laparoendoscopic Single-Site Hysterectomy Compared With Multi-Port Surgery: Randomized Controlled Trial. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013;20(4):460-7. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2013.01.010>

12. Fanfani F, Fagotti A, Gagliardi ML, Monterossi G, Rossitto C, Constantini B, et al. Minilaparoscopic Versus Single-Port Total Hysterectomy: A Randomized Trial. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013;20(2):192-7. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2012.11.007>
13. Song T, Kim MK, Kim M La, Jung YW, Yun BS, Seong SJ. A randomized comparison of laparoendoscopic single-site hysterectomies: Total laparoscopic hysterectomy versus laparoscopically assisted vaginal hysterectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2015;25(7):541-7. <https://doi.org/10.1089/lap.2014.0524>
14. Tuoheti Z, Han L, Mulati G. Laparo-endoscopic single-site surgery vs conventional laparoscopic surgery for endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(12):e24908. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024908>
15. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, López A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1895-1904. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1806395>
16. Boruta DM, Fagotti A, Bradford LS, Escobar P, Scambia G, Kushnir C, et al. Laparoendoscopic Single-site Radical Hysterectomy With Pelvic Lymphadenectomy: Initial Multi-institutional Experience for Treatment of Invasive Cervical Cancer. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21(3):394-8. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2013.10.005>
17. Tergas AI, Fader AN. Laparoendoscopic single-site surgery (LESS) radical hysterectomy for the treatment of early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;129(1):241-3. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.12.025>
18. Garrett LA, Boruta DM. Laparoendoscopic single-site radical hysterectomy: The first report of LESS type III hysterectomy involves a woman with cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(6):518.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.10.868>
19. Hahn HS, Kim YW. Single-port laparoscopic pelvic lymph node dissection with modified radical vaginal hysterectomy in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20(8):1429-32. PMID: 21051989
20. Chen S, Zheng Y, Tong L, Zhao X, Chen L, Wang Y. Laparoendoscopic Single-site Radical Hysterectomy with Vaginal Closure and without Uterine Manipulator for FIGO IB1 Cervical Cancer. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(7):1471-2. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2020.01.003>
21. Carr CE, Chambers L, Jernigan AM, Freeman L, Escobar PF, Michener CM. Short- And long-term outcomes for single-port risk-reducing salpingo-oophorectomy with and without hysterectomy for women at risk for gynecologic cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31(2):215-21. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001405>
22. Angioni S, Pontis A, Sedda F, Zampetoglou T, Cela V, Mereu L, et al. Single-port versus conventional multiport access prophylactic laparoscopic bilateral salpingo-oophorectomy in high-risk patients for ovarian cancer: A comparison of surgical outcomes. *Onco Targets Ther.* 2015;8:1575-80. <https://doi.org/10.2147/OTT.S82570>
23. Uppal S, Frumovitz M, Escobar P, Ramirez PT. Laparoendoscopic Single-Site Surgery in Gynecology: Review of Literature and Available Technology. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011;18(1):12-23. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2010.07.013>
24. Pelosi MA, Pelosi MA. Laparoscopic hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy using a single umbilical puncture. *N J Med.* 1991;88(10):721-6. PMID: 1836254.
25. Kim T, Lee Y, Kim M, Kim CJ, Kang H, Choi C, et al. Single port access laparoscopic adnexal surgery. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16(5):612-5. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2009.06.011>
26. Fagotti A, Boruta DM, Scambia G, Fanfani F, Paglia A, Escobar PF. First 100 early endometrial cancer cases treated with laparoendoscopic single-site surgery: A multicentric retrospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):353.e1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.01.031>
27. Moulton L, Jernigan AM, Carr C, Freeman L, Escobar PF, Michener CM. Single-port laparoscopy in gynecologic oncology: seven years of experience at a single institution. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(5):610.e1-610.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.06.008>
28. Yim GW, Jung YW, Paek J, Lee SH, Kwon HY, Nam E, Transumbilical single-port access versus conventional total laparoscopic hysterectomy : surgical outcomes. *YMOB.* 2010;203(1):26.e1-26.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.02.026>
29. Park JY, Kim TJ, Kang HJ, Lee Y, Choi C, Lee JW, et al. Laparoendoscopic single site (LESS) surgery in benign gynecology: Perioperative and late complications of 515 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;167(2):215-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.11.027>
30. Antoniou SA, Morales-Conde S, Antoniou GA, Grandrath FA, Berrevoet F, Muysoms FE, et al. Single-incision laparoscopic surgery through the umbilicus is associated with a higher incidence of trocar-site hernia than conventional laparoscopy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hernia.* 2016;20(1):1-10. <https://doi.org/10.1007/s10029-015-1371-8>
31. Fagotti A, Bottoni C, Vizzielli G, Alletti S, Scambia G, Marana E, et al. Postoperative pain after conventional laparoscopy and laparoendoscopic single site surgery (LESS) for benign adnexal disease: A randomized trial. *Fertil Steril.* 2011;96(1):255-259.e2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.04.006>

ARTÍCULO ORIGINAL

Linfadenectomía paraaórtica en cáncer de cérvix localmente avanzado: experiencia del Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

Para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer: Experience of the Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

Jesús Acosta¹, Lina Buitrago², Juliana Rodríguez^{1,2}, Jonathan Peralta¹, Juan Velásquez³, James Sáenz¹, Juan Lalinde¹

Fecha de sometimiento: 16/02/2022, fecha de aceptación: 20/04/2022

Disponible en internet: 30/12/2022

<https://doi.org/10.35509/01239015.856>

Abstract

Objective: Para-aortic lymphadenectomy for surgical staging in locally advanced cervical cancer allows detecting microscopic lymph node disease that is not visible on images. This study aims to describe the surgical and oncological outcomes of patients with locally advanced cervical cancer according to the 2009 FIGO classification (IB2-IVA), who presented pelvic lymph node involvement on imaging and underwent para-aortic lymphadenectomy at the Instituto Nacional de Cancerología (INC) in Bogotá, Colombia.

Methods: Retrospective cohort study that included women with locally advanced cervical cancer treated at the INC between January 2016 and March 2019. Clinical and histopathological characteristics and surgical outcomes were described, including operative and postoperative morbidity. In addition, overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were evaluated. A univariate analysis was performed, as well as description of the oncologic results in this population. The statistical software R-Project version 3.6.2 was used.

Results: A total of 40 patients were included for analysis. The surgical approach in all cases was laparoscopic, with an extraperitoneal technique in 39 (97.5%) and transperitoneal technique in 1 (2.5%) of the cases. The median operative time was 147.5 min (120.2-186.2 min), and surgical blood loss was 30 ml (10-50 ml). There were no intraoperative complications or death associated with the procedure. Six patients (15%) had para-aortic involvement, and all received extended-field external beam radiation therapy in addition to brachytherapy. The median follow-up was 20 months (1-40), and of the total cohort, 5% (n=2) of patients had disease recurrence. Overall survival (OS) was 88.7%, and disease-free survival (DFS) was 74.3%.

Conclusion: At the INC, surgical staging of patients with locally advanced cervical cancer identified 15% of patients with para-aortic lymph node involvement not previously recognized on imaging (CT or MRI). This led to a modification of the radiation field. This is a feasible procedure, with low associated morbidity. The oncologic impact of surgical staging of locally advanced cervical patients with pelvic nodal disease should be evaluated in a prospective study.

Keywords: uterine cervical neoplasms, lymph nodes, neoplasm staging, lymph node excision, retroperitoneal space

Resumen

Objetivo: La linfadenectomía paraaórtica para estadificación quirúrgica, en cáncer de cuello uterino localmente avanzado, permite detectar enfermedad ganglionar microscópica que no es visible por imágenes diagnósticas prequirúrgicas. El objetivo de este estudio es describir los resultados quirúrgicos y oncológicos de pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado, según la clasificación FIGO 2009 (IB2-IVA), que presentaron compromiso ganglionar pélvico en imágenes y fueron llevadas a linfadenectomía paraaórtica en el Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá, Colombia.

Métodos: Estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a mujeres con cáncer de cuello uterino localmente avanzado, atendidas en la institución entre enero de 2016 y marzo de 2019. Se describieron las características clínicas, histopatológicas y desenlaces quirúrgicos, incluyendo morbilidad operatoria y postoperatoria. Además, se evaluó la supervivencia global (SG),

¹ Unidad Funcional Ginecología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

² Departamento de Estadística, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia.

³ Unidad de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

y supervivencia libre de enfermedad (SLE). Se realizó un análisis univariado y la descripción de los resultados oncológicos obtenidos en esta población. Se usó el software estadístico R-Project versión 3.6.2.

Resultados: Se incluyeron 40 pacientes para el análisis. El abordaje quirúrgico en todos los casos fue laparoscópico, con técnica extraperitoneal en 39 (97,5%) y transperitoneal en 1 (2,5%) de los casos. La mediana de tiempo operatorio fue de 147,5 minutos (120,2-186,2 min), y el sangrado quirúrgico de 30 ml (10-50 ml). No hubo ninguna complicación intraoperatoria o muerte asociada con el procedimiento. Seis pacientes (15%) tenían compromiso paraaórtico y todas ellas recibieron radioterapia externa con campo extendido, además de braquiterapia. La mediana de seguimiento fue de 20 meses (1-40), y del total de la cohorte, 5% (n=2) de las pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad. La supervivencia global (SG) fue de 88,7%, y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 74,3%.

Conclusiones: En nuestro centro, la estadificación quirúrgica de las pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado identificó 15% de pacientes con compromiso ganglionar paraaórtico no reconocido previamente en las imágenes (resonancia o tomografía), generando una modificación del campo de radioterapia. Es un procedimiento factible, con baja morbilidad asociada. El impacto oncológico de la estadificación quirúrgica debe establecerse en un estudio prospectivo para el subgrupo de pacientes con compromiso ganglionar pélvico.

Palabras clave: neoplasias del cuello uterino, ganglios linfáticos, estadificación de neoplasias, escisión del ganglio linfático, espacio retroperitoneal

Introducción

El cáncer de cuello uterino es la cuarta neoplasia más frecuente en las mujeres a nivel mundial. De acuerdo con GLOBOCAN 2020, la incidencia y mortalidad ajustadas por edad en el mundo para esta condición son 13,3/100 000 y 7,3/100 000 mujeres año respectivamente (1), en tanto que para Colombia la incidencia es de 14,9/100 000 y la mortalidad es de 7,4/100 000 mujeres año (1). A pesar de la disminución de la carga de la enfermedad en las últimas dos décadas en Colombia, aproximadamente el 55% de las pacientes que ingresaron al Instituto Nacional de Cancerología en el año 2018 debutaron con enfermedad localmente avanzada (2).

Antes del 2018, la clasificación del cáncer cervical se basaba en el examen físico, y el compromiso ganglionar no hacía parte de la estadificación (3). Sin embargo, en la clasificación FIGO 2018, las pacientes con afectación ganglionar pélvica y/o paraaórtica fueron asignadas al estadio IIIc, teniendo en cuenta que el compromiso ganglionar es un factor de peor pronóstico (4). Este nuevo sistema de clasificación permite el uso tanto de imágenes como de la evaluación quirúrgica para la identificación de compromiso ganglionar y estadificación de la enfermedad (4, 5, 6).

Se ha establecido que las metástasis paraaórticas están presentes en 18% (8-42%) de todas las pacientes con cáncer cervical localmente avanzado (estadios IB-IVA) (7). Por otra parte, la presencia de compromiso ganglionar pélvico es un factor pronóstico para metástasis paraaórtica (8).

La estadificación quirúrgica se constituye entonces en una herramienta para la detección del compromiso ganglionar paraaórtico en pacientes con cáncer cervical localmente avanzado y existe evidencia de que, a través de este procedimiento, se pueden detectar metástasis ganglionares microscópicas que pueden no ser documentadas por imágenes como el PET, la RNM o el TAC, las cuales tienen una tasa de falsos negativos de hasta el 12% (9). La detección del compromiso ganglionar paraaórtico permite individualizar el tratamiento y definir la posibilidad de extensión del campo de radioterapia (4, 6).

Un ensayo clínico reciente no mostró una diferencia en la supervivencia libre de enfermedad entre la estadificación quirúrgica y clínica en pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado, pero sí un beneficio significativo en la supervivencia libre de enfermedad para los pacientes con estadio FIGO IIB. Además, en el análisis post-hoc, hubo mayor supervivencia al cáncer específico (SCE) en el grupo llevado a estadificación laparoscópica (10). Sin embargo, este estudio no fue diseñado para evaluar los desenlaces en el subgrupo de pacientes con compromiso ganglionar pélvico pretratamiento, que tienen una incidencia mayor de compromiso paraaórtico (8).

A pesar de la alta carga de cáncer cervical localmente avanzado en Colombia (2), hay escasa información sobre la estadificación quirúrgica en esta población (6). El objetivo de este estudio es describir los resultados quirúrgicos y oncológicos de pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado según la

clasificación FIGO 2009 (IB2-IVA), que presentaron compromiso ganglionar pélvico en imágenes y fueron llevadas a linfadenectomía paraaórtica en el Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá, Colombia.

Métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, en mujeres mayores de 18 años con diagnóstico histopatológico de cáncer de cuello uterino escamocelular, adenocarcinoma o adenoescamoso, confirmado por patólogo oncólogo, en estadio localmente avanzado FIGO 2009 (IB-IVA), y llevadas a estadificación quirúrgica mediante linfadenectomía paraaórtica laparoscópica entre el 01 de enero de 2016 al 31 de marzo de 2019. El protocolo del estudio fue presentado en el Comité de Ética en Investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología y fue aceptado con código de aprobación C41030617-205.

Se excluyeron las pacientes con ausencia de compromiso ganglionar pélvico en imágenes diagnósticas pretratamiento, presencia de enfermedad metastásica a distancia al momento del procedimiento quirúrgico, antecedente de cirugía retroperitoneal pélvica por cualquier causa, o con datos incompletos en la historia clínica.

Todos los casos seleccionados para cirugía fueron aprobados en una junta multidisciplinaria que incluyó la participación de ginecología oncológica, oncología clínica y oncología radioterápica. La estadificación quirúrgica se realizó con base en el protocolo institucional:

1. Linfadenectomía paraaórtica transperitoneal: Abordaje transperitoneal con trocar 10 mm umbilical, trocar 10 mm suprapúbico, y 4 trócares accesorios de 5 mm en flancos y fosas ilíacas bilaterales. Insuflación con CO₂ hasta presión máxima de 14 mm. Identificación de límites de linfadenectomía: vena renal izquierda, uréteres, y 2 cm por encima de la bifurcación de la aorta. Disección bilateral, se envía material extraído a servicio de patología rotulado. Cierre de fascia de trócares de 12 mm y 10 mm con 1-poliglactina interrumpida. Cierre de piel de los puertos con prolene 3-0 (Figura 1)



Figura 1. Localización puertos de linfadenectomía paraaórtica transperitoneal

2. Linfadenectomía paraaórtica extra peritoneal: Abordaje intraperitoneal con trocar de 10 mm umbilical y evaluación de la cavidad pélvica y abdominal. Si no hay evidencia de enfermedad, se realiza una incisión 2 cm por encima de la espina ilíaca anterosuperior izquierda con línea medio-clavicular ipsilateral, disección de estructuras de pared abdominal hasta llegar al peritoneo parietal sin romperlo. El dedo índice izquierdo del cirujano se introduce en la incisión, se libera el peritoneo de la superficie profunda de los músculos de la pared abdominal alcanzando el músculo psoas y más medialmente la arteria ilíaca común izquierda, creando un espacio virtual entre el peritoneo y el músculo transverso del abdomen en el que se coloca un trocar con punta de balón insuflado; el peritoneo se desinfla mientras que el espacio extraperitoneal se insufla con CO₂ hasta presión máxima de 14 mm Hg. Se adicionan 2 puertos para acomodación de instrumental adicional: Un trocar de 10 mm más alto y posterior al primero (en línea axilar media) a distancia cefálica aproximada de 5 cm del primero y 3 o 4 cm lateral al puerto inicial; otro trocar de 5 mm en línea axilar anterior a 3 o 4 cm cefálico al segundo trocar de 10mm por debajo del arco costal (Figura 2). Se debe identificar el músculo psoas izquierdo, uréter izquierdo y arteria ilíaca común izquierda. Se disecciona bilateralmente desde el nivel de la bifurcación de la aorta hasta nivel de la vena renal izquierda, se envía el

material a patología, revisión de hemostasia de los tejidos disecados, se perfora el peritoneo a nivel de gotera parietocólica izquierda con el fin de minimizar el riesgo de linfocèle; bajo visión directa se extraen trocares. El cierre de la fascia y piel se hacen de manera idéntica al abordaje transperitoneal (Figuras 3 y 4).



Figura 2. Localización puertos de linfadenectomía paraaórtica extra peritoneal

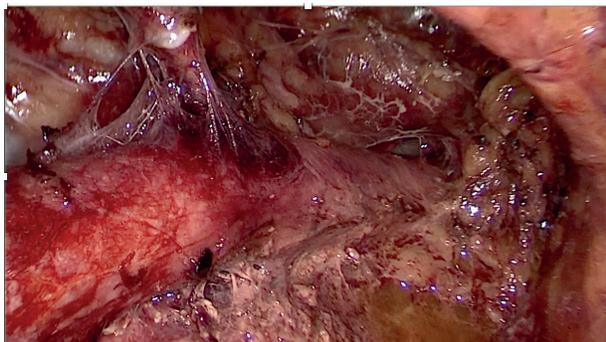


Figura 3. Abordaje linfadenectomía paraaórtica transperitoneal

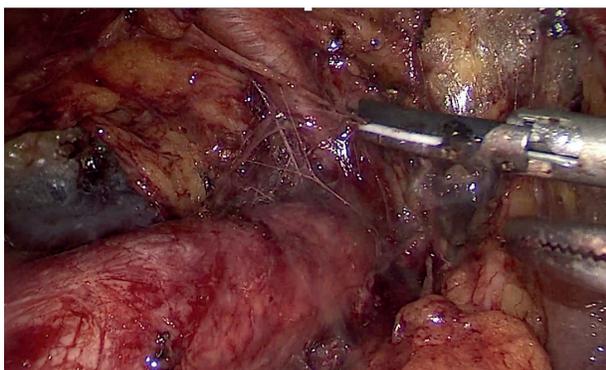


Figura 4. Hallazgos linfadenectomía paraaórtica

La información fue obtenida de los registros de historias clínicas sistematizadas, incluyendo características clínicas, histopatológicas,

desenlaces quirúrgicos, complicaciones operatorias y postoperatorias. El estado funcional se reportó de acuerdo con la escala de calidad de vida del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (11). Las complicaciones postoperatorias fueron descritas de acuerdo con la Clasificación de Criterios de Terminología Común (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4.0) (12), y que se presentaron en los primeros 30 días postquirúrgicos.

Las imágenes preoperatorias realizadas como estudios de extensión en las pacientes incluyeron tomografía axial computarizada con contraste de abdomen y pelvis y resonancia abdominopélvica con gadolinio.

Los desenlaces oncológicos evaluados fueron la supervivencia global (SG) medida como el tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa, y la supervivencia libre de enfermedad (DFS), considerada como el tiempo desde la finalización del tratamiento primario hasta la fecha de la recurrencia de la enfermedad. Los pacientes fueron censurados en el momento de la última consulta médica oncológica registrada en la historia clínica si no presentaron el evento, o se habían perdido en el seguimiento. La información fue recolectada en el software de captura de datos (Research Electronic Data Capture-REDCap), disponible en la institución.

Se realizó un análisis descriptivo de variables cuantitativas con medidas de tendencia central y dispersión: media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (RIC), de acuerdo a su distribución. Las variables cualitativas se describieron con frecuencias absolutas y relativas. Adicionalmente, se realizó la descripción de los resultados oncológicos obtenidos en esta población.

El análisis estadístico se realizó por medio del software R-Project versión 3.6.2 (13). Este estudio obtuvo aprobación del Comité de Ética en Investigaciones institucional previo a su inicio.

Resultados

Se identificaron 1500 pacientes con cáncer de cuello uterino durante el periodo de estudio. De éstas, 40 (2,6%) cumplieron los criterios de inclusión y fueron seleccionadas para el análisis.

La mediana de la edad fue de 43 años (29-66). Veinte pacientes (50%) fueron diagnosticadas en estadio IIB, seguido por 14 (35%) en estadio IIIB; 4 (10%) fueron IB2, y 2 (5,0%) IB1 y IVA respectivamente. El principal tipo histológico documentado fue de tipo escamocelular (77,5%). Diecisiete pacientes (42,5%) tenían antecedente quirúrgico, la mayoría de ellas relacionadas con ligadura de trompas uterinas (n=9), y apendicectomía (n=5). Previamente a la cirugía, 36 mujeres (90%) fueron valoradas con tomografía computarizada, 2 (5%), con resonancia nuclear magnética (RMN) y para las otras 2 pacientes (5%) no se contó con la información (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas de la población (n=40)

Edad	Me	RIC
Años cumplidos	43	29-66
Índice Masa Corporal	Me	RIC
kg/m ²	25,4	16 - 37
Escala ECOG	n	%
0	35	87,5%
>1	5	12,5%
Estadio FIGO 2009	n	%
IB1	1	2,5%
IB2	4	10,0%
IIB	20	50,0%
IIIB	14	35,0%
IVA	1	2,5%
Tipo histológico	n	%
Escamocelular	31	77,5 %
Adenocarcinoma	6	15,0%
Adenoescamoso	3	7,5 %
Comorbilidades*	n	%
No	35	87,5%
Sí	5	12,5%
Cirugía abdominal previa**	n	%
No	23	57,5%
Sí	17	42,5
Imagen preoperatoria	n	%
Tomografía computarizada	36	90,0%
RMN	2	5,0%
Sin información	2	5,0%
Ganglios pélvicos sospechosos por imágenes	Me	RIC
Número	2	1-2

Me: Mediana; RIC: Rango intercuartil; *Comorbilidades: hipertensión arterial, enfermedad coronaria, neoplasia, diabetes mellitus, enfermedad ácido péptica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, otra; **Cirugía abdominal previa: abdominoplastia, apendicectomía, cesárea, colecistectomía, herniorrafia umbilical, herniorrafia inguinal, anexectomía, ligadura de trompas, otra.

Respecto a las características quirúrgicas, el 97,5% (n=39) de las pacientes fueron llevadas a linfadenectomía paraaórtica por abordaje extraperitoneal y 2,5% (n=1) por abordaje transperitoneal. Nueve (29,0%) de las pacientes llevadas a abordaje extraperitoneal requirieron conversión a abordaje transperitoneal por ruptura del peritoneo. La mediana del tiempo quirúrgico fue de 147,5 minutos (RIC: 120,2 - 186,2 minutos). El 50% de las pacientes tuvo sangrado de 30 ml o menos (RIC: 10-50 ml). La mediana de estancia hospitalaria fue de 2 días (RIC 1-5).

En cuanto a los desenlaces quirúrgicos, en esta cohorte ninguna paciente presentó complicaciones intraoperatorias. Respecto a las complicaciones postoperatorias, 2 mujeres (5%) presentaron infección de vías urinarias, y 1 (2,5%) infección de sitio operatorio. No se presentó mortalidad asociada al procedimiento quirúrgico.

En las características histopatológicas, se documentó que 6 pacientes (15%) tenían compromiso ganglionar paraaórtico; de ellas, 4 con diagnóstico histopatológico de carcinoma escamocelular, 1 adenocarcinoma, y 1 adenoescamoso. Asimismo, de las pacientes con compromiso ganglionar paraaórtico 3 (50%) eran IIB y las 3 restantes eran IB1, IB2 y IIIB; 1 caso en cada estadio. La mediana de ganglios recuperados fue de 8,5 (RIC: 5,75 - 15); se encontraron entre 1-4 ganglios positivos. De estas seis pacientes con metástasis ganglionar paraaórtica, 3 (50%) tenían una lesión \leq 5 mm y 3 (50%) con una lesión $>$ 5 mm (Tabla 2). La mediana de seguimiento en la cohorte fue de 20 meses (RIC 1-40). Nueve (22,5%) pacientes presentaron recaída. De estas, 3 tuvieron recaída pélvica, 3 recaída a distancia, 2 tuvieron recaídas centrales y solo 1 paraaórtica. En 2 se evidenció compromiso paraaórtico positivo por histopatología, una de ellas con compromiso pulmonar y otra paciente con compromiso ganglionar supraclavicular. La última recaída ocurrió a los 11 meses, resultando en una supervivencia libre de enfermedad del 74,3%.

En total se presentaron 3 muertes durante el periodo de seguimiento, la última de éstas se presentó a los 21 meses de seguimiento, resultando en una supervivencia global de 88,7%. No se encontró información del estado vital al seguimiento en una sola paciente (Tabla 3).

Tabla 2. Características quirúrgicas e histopatológicas (n=40)

Vía de abordaje	n	%
Transperitoneal	1	2,5%
Extraperitoneal	39	97,5%
Tiempo quirúrgico	Me	RIC
Minutos	147,5	120,2-186,2
Sangrado	Me	RIC
ml	30	10-50
Complicaciones postoperatorias	n	%
Sí	3	(7,5%)
No	37	(92,5%)
Estancia hospitalaria	Me	RIC
Días	2	1-5
Recuento ganglionar paraaórtico	Me	RIC
Número	8,5	5,75-15
Compromiso ganglionar paraaórtico	n	%
No	34	85%
Sí	6	15%
Ganglios paraaórticos positivos	Me	RIC
Número	2,5	1,75-3,25

Me: Mediana; RIC: Rango intercuartil

Tabla 3. Desenlaces oncológicos (n=40)

Tiempo seguimiento	Me	RIC
Meses	20	1- 40
Recaída	n	%
No	30	75,0%
Si	9	22,5%
Sin dato	1	2,5%
Sitio de la recaída	n	%
Centrales	2	5,0%
Pélvicas	3	7,5%
Paraaórticas	1	2,5%
A distancia	3	7,5%
Estado vital al seguimiento	n	%
Viva sin enfermedad	28	70,0%
Viva con enfermedad	8	20,0%
Muerta	3	7,5%
Sin dato	1	2,5%

Me: Mediana; RIC: Rango intercuartil

Discusión

Este estudio incluyó 40 pacientes con cáncer de cuello uterino con compromiso ganglionar pélvico por imágenes diagnósticas prequirúrgicas, que fueron llevadas a estadificación quirúrgica posteriormente; de ellas, el 15% presentaron compromiso ganglionar paraaórtico, lo cual implicó un cambio en el tratamiento posquirúrgico. Ninguna de estas pacientes con ganglios paraaórticos positivos intraquirúrgicos mostró compromiso ganglionar por imágenes (resonancia o tomografía) a este nivel.

En la última actualización de la estadificación del cáncer de cuello uterino, la FIGO abrió la posibilidad de la estadificación quirúrgica y específicamente, se proponen dos grupos, los estadios IIIC1 y IIIC2, para pacientes con compromiso ganglionar pélvico y paraaórtico respectivamente. Además, permite especificar si esta clasificación fue realizada por imágenes o por estudio de patología con el sufijo r o p respectivamente (4).

El riesgo de compromiso ganglionar paraaórtico, en pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado, varía de acuerdo a la presencia o no de ganglios pélvicos comprometidos. Las pacientes sin compromiso ganglionar pélvico tienen una probabilidad de compromiso paraaórtico menor al 5%; mientras las pacientes con PET-CT con sospecha de compromiso pélvico, presentan hasta en el 20-25% de los casos compromiso paraaórtico comprobado por estadificación quirúrgica (14).

Existen varios estudios que demuestran que la estadificación quirúrgica puede ser más eficiente en la detección de compromiso ganglionar paraaórtico y más aún cuando este compromiso es microscópico y no es detectado por estudios imagenológicos (15-16). El estudio Fase II de Ramírez y colaboradores analiza 60 pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino localmente avanzado, a quienes previamente el tratamiento se realiza PET CT y posterior estadificación quirúrgica por vía extraperitoneal laparoscópica. En este estudio, en 3 de 26 (11,5%) pacientes con PET negativo para compromiso ganglionar pélvico y paraaórtico se demostró compromiso paraaórtico por estadificación quirúrgica. Por otra parte, en un estudio con 125 pacientes, se describe una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del PET-CT en comparación con la estadificación quirúrgica,

del 33%, 94,2%, 53,8% y 87,5% respectivamente (16). Más aun, la sensibilidad del PET disminuye al 22% cuando el tamaño de las metástasis es ≤ 5 mm. Estos dos estudios sugieren que las pacientes que más se beneficiarían de la estadificación quirúrgica son aquellas con diagnóstico de cáncer cervical localmente avanzado y con imágenes que demuestren compromiso ganglionar pélvico sin compromiso ganglionar paraaórtico.

En nuestro estudio, uno de los criterios de inclusión fue el compromiso ganglionar pélvico por imágenes, y de las pacientes incluidas, en seis de ellas (15%), se confirmó compromiso ganglionar paraaórtico no reconocido previamente por tomografía o resonancia, lo que llevó a extender el campo de radioterapia a este nivel, en donde 2 de ellas presentaron recurrencia a nivel pulmonar y supraclavicular respectivamente; requirieron manejo con quimioterapia y en la actualidad, en el seguimiento, se encuentran vivas con enfermedad, con resultados similares al UTERUS ELEVEN (10), en donde las pacientes que recaían presentaron compromiso a distancia al igual que en nuestro estudio.

Queda por demostrar el beneficio de la estadificación quirúrgica en términos de supervivencia global. Vandepierre y colaboradores publican su experiencia con 204 mujeres llevadas a estadificación quirúrgica paraaórtica, en quienes los estudios por imágenes no mostraban compromiso ganglionar a este nivel. A pesar de las imágenes negativas, el 8% de las pacientes demostraron compromiso paraaórtico por estadificación quirúrgica. Además, la supervivencia global se vio afectada por compromiso paraaórtico. Es interesante anotar que las pacientes con mejor pronóstico fueron las diagnosticadas como libres de enfermedad a este nivel, aun sobre las pacientes con imágenes negativas pero que no fueron llevadas a estadificación quirúrgica, lo que hace pensar que el diagnóstico de enfermedad microscópica mejora el pronóstico en estas pacientes ya que permite extender el campo de radioterapia (17).

En un estudio prospectivo realizado en tres centros franceses, se incluyeron 237 pacientes con diagnóstico de cáncer de cuello uterino localmente avanzado y en las que se descartaron metástasis paraaórticas con PET CT. Todas fueron llevadas a estadificación quirúrgica y se ajustó el campo de radioterapia de acuerdo con los resultados de la cirugía (9). El 12% de las pacientes tenían compromiso ganglionar paraaórtico a pesar

de tener imágenes normales. Además, el número de ganglios comprometidos y el tamaño de la lesión (≤ 5 mm) fueron factores de buen pronóstico en cuanto a supervivencia global en estas pacientes ($p=0,04$).

El único ensayo clínico publicado hasta la fecha, que se refiere al impacto en cuanto a la supervivencia global de la estadificación quirúrgica, es el estudio UTERUS ELEVEN. Se incluyeron pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado; comparando un brazo llevado a estadificación quirúrgica contra otro brazo con estadificación imagenológica, al 5% de significancia, en donde no se encontraron diferencias en supervivencia libre de progresión como desenlace primario ($p=0,084$), ni en supervivencia global ($p=0,071$). Sólo en supervivencia específica por cáncer se alcanza un HR de 0,62 en un análisis post-hoc (10). Sin embargo, además de tener algunos interrogantes metodológicos, este estudio no evalúa el impacto que podría tener extender el campo de radioterapia a las pacientes con compromiso ganglionar microscópico (18). Las características de la población elegida en nuestro estudio difieren del previamente descrito, dado que en el nuestro solo se incluyen pacientes con compromiso ganglionar pélvico imagenológico; adicionalmente, el ser retrospectivo y no tener grupo comparador son otros rasgos que diferencian a este estudio del UTERUS ELEVEN.

Hay que tener en cuenta además el impacto de otras terapias sistémicas (ej. poliquimioterapia, inmunoterapia), como el estudio Outback publicado en ASCO 2021, en donde 916 pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado se aleatorizaron en recibir posteriormente al manejo con quimioterapia y radioterapia concomitante, quimioterapia con carboplatino y paclitaxel por 4 ciclos; esto evidencia que la adición de quimioterapia en estas pacientes no tuvo impacto en la supervivencia global o en la supervivencia libre de progresión en las pacientes (19).

Con referencia a los desenlaces oncológicos, tras una mediana de seguimiento de 20 meses, el 22,5% presentaron recaída y el 70% se encontraron vivas libres de enfermedad, datos similares a los obtenidos por Díaz-Feijoo (20) con una mediana de seguimiento de 45 meses, y una tasa de recaída del 28,3%, con 68,4% vivas libres de enfermedad. Por otro lado las zonas más comunes de recurrencia fueron a distancia y pélvica, representando el 7,5% de los casos a diferencia del estudio de la doctora

Yohann Dabi con 647 pacientes y una mediana de seguimiento de 38 meses, en donde las más comunes fueron las recurrencias, a distancia (25,5%) y local (29,4%). Por otro lado, durante el seguimiento de las pacientes incluidas dentro de esta cohorte, tres pacientes fallecieron (7,5%), dos de ellas no presentaban metastasis ganglionar paraaórtico al momento de la linfadenectomía y una paciente si lo presentaba; a diferencia del estudio de la doctora Berta Diaz-Feijoo, en donde el 31,6% de las pacientes incluidas fallecieron durante el seguimiento, o el estudio de Yohann Dabi en donde el 14,1% de las pacientes llevadas a linfadenectomía paraaórtica durante el seguimiento fallecieron.

Respecto a la morbilidad, comparativamente a otros estudios previos (Tabla suplementaria 1), debemos destacar la baja morbilidad de linfadenectomía paraaórtica de nuestra serie. En el estudio de Díaz-Feijoo (20), se incluyeron 634 pacientes con una tasa de complicaciones intraoperatorios de 3,4% y el estudio de Dabicon con una tasa de complicación 4,8%, siendo las lesiones vasculares las más comunes seguidas por lesión ureteral y de asa intestinal. En cuanto a las complicaciones posoperatorias, en nuestra serie 2 pacientes (5%) presentaron infección de vías urinarias, y 1 (2,5%) infección de sitio operatorio; algo similar a los resultados de morbilidad de Vandeperre, con 165 pacientes de las cuales 1,8% presentaron linfocele y 2,4% abscesos pélvicos, mientras que en el estudio de Gouy de 237 pacientes, de las cuales 6,7% presentaron linfocele y 8,4% presentaron colecciones pélvicas que requirieron manejo. Este tipo de complicaciones no se presentaron en nuestras pacientes.

Nuestro estudio demuestra la factibilidad y la seguridad de realizar la estadificación quirúrgica de las pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado y nuestros resultados coinciden con los de la literatura al identificar un 15% de casos con compromiso paraaórtico no reconocido previamente mediante imágenes de tomografía o resonancia, que tiene implicaciones en la extensión del campo de radioterapia, si bien no se conocen aún con claridad los efectos que esto pueda tener en el pronóstico de las pacientes.

La tasa de complicaciones fue baja (22%) y en la mayoría de los casos fueron eventos menores que no impactaron en el tiempo de inicio del tratamiento definitivo. Dentro de las limitaciones de este estudio,

dado sus características retrospectivas asociado a un número bajo de pacientes y con un seguimiento irregular de las mismas no se puede valorar el efecto de este procedimiento en la supervivencia global de estas pacientes.

En conclusión, la estadificación quirúrgica es un procedimiento factible, con baja morbilidad asociada, que permitiría un mejor abordaje postoperatorio con un adecuado tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de cuello uterino localmente avanzado. El impacto oncológico de esta estrategia debe establecerse en un estudio prospectivo para el subgrupo de pacientes con compromiso ganglionar pélvico.

Responsabilidades éticas

Según las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, Resolución No 008430 de 1993 del Ministerio de Protección Social, esta investigación se considera sin riesgo ya que no se aplica ninguna intervención a las pacientes y los datos son extraídos de las historias clínicas.

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

No aplica

Fuente de financiación

Ninguno que declarar.

Conflicto de intereses

Ninguno que declarar.

Tabla suplementaria 1. Estudios que han evaluado el rol de la estadificación quirúrgica en cáncer cervical localmente avanzado

Autor	Tipo de estudio	N	Estadios	Tipos histológicos	Compromiso ganglionar paraaórtico	Complicaciones intraoperatorias	Complicaciones POP	Os global	DFS/PFS global	Subanálisis OS	Subanálisis DFS-PFS
Chyong-Huey Lai (2003 - RCT)	Prospectivo	61	IB, III a y III B	Escamo y Adenoco	NA brazo clínico. 8 braicozo quirúrg	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado	Brazo quirúrgico vs brazo clínico p= 0,024	Diferencia p=0,003
E. Le Blanc (2011 - Series de Casos)	Retrospectivo	125	IB2-IVA	Escamo 109; Adeno14; Cél. Claras 2	21 /125 (16,8%)	Dos: Sangrado arteria lumbar y perforación de colon	Linfonele 3. Trombosis venosa profunda 1 infección pared abdominal 1	PET (-) 80%. PET (+) 38 pNO 85,3 pN1 28,6 (2 años)	No reportado	No reportado	No reportado
Sebastien Gouy (2013 - Cohorte Prospectiva)	Prospectivo	237	IB2-IVA (FIGO 2009)	Escamo 199, adeno 35, Adeno1, cél. claras, 1 Glassy 1	PA (-) 208. PA (+) ≤ a 5 mm 13 y 16 > a 5 mm.	37 pacientes con un complicación > a 1 en clasificación Clavien Dindo. 10 pacientes con 2 complicaciones > a 1	Grado 2: 9. Grado IIIA: 14. Grado III B: 2. MAS DE 6 SEMANAS: 74% pNO vs 41% pN1 a 3 años	78 meses (64-88) a 5 años	62 meses (50-72) a 5 años	3 años: pNO 89% pN1 ≤ 5 mm 100%. pN1 > a 5 mm 40%. pNO/pN1 ≤ 5 mm 89%. pN1 > 5 mm 40% pN1 un ganglio 100% pN1 ≥ 2 ganglios 56%	3 años: pNO 74%. pN1 ≤ 5 mm 21%. pN1 > 5 mm 14%. pNO/pN1 ≤ 5 mm 74%. pN1 > 5 mm 17%. pN1 un ganglio 81%. pN1 ≥ 2 ganglios 16%
Elodie Chantalat (2015 - Cohorte Retrospectiva)	Retrospectivo	115	IB1-IVB (FIGO 2009)	Escamo: 82,6 %. Adeno: 17,4%	Compromiso microscopico (<2 mm) en 4pacientes (5,1%)	No reportado	No reportado	Mejor OS en QX significancia estadística p0,31	No reportado	No reportado	No reportado
Armin Vandepierre (2015 - Cohorte Retrospectiva)	Retrospectivo	336	IB2-IVA	Escamo 288, adeno 26, adenoasca 2, cél.claras 4, cél. pequeñas 4, mesonéfrico 1	16/204 (8%)	10 pacientes con sagrado por trauma vascular retroperitoneal (1 requirió conversión a laparotomía); 2 trauma ureteral; 1 enfisema subcutáneo; 1 absceso retroperitoneal.	No reportado	No reportado	No reportado	OS a 2-5 años Qx: 78% y 58%. Rx: 68% y 49% p= 0,03. Dif. significativa en OS en Ganglios (-) x Qx vs Rx p=0,02 y Ganglios (+) x cirugía e imágenes p< 0,001	No reportado
C Pomet (2017 - Cohorte Retrospectiva)	Retrospectivo	187	IB2-IV	Escamo, Adeno, Otros	22/98 (22,4%) centro 1; 20/89 (22,5%) centro 2	No reportado	No reportado	OS 2 AÑOS 93,5% vs 78,5%, y 5 años 85,1% vs 63,8%. HR 2,55	PFS a 2 años centro 1 vs 2: 80,9% vs 57,1% y a 5 años 70,5% vs 49,2%. HR 1,93	No reportado	No reportado

(Continúa)

Autor	Tipo de estudio	N	Estadios	Tipos histológicos	Compromiso ganglionar paraaórtico	Complicaciones intraoperatorias	Complicaciones POP	Os global	DFS/PFS global	Subanálisis OS	Subanálisis DFS-PFS
E. Le Blanc (2017 - Cohorte Retrospectiva)	Retrospectivo	119	IA1-IVB	Escamoso, otros (Glassy, adenoescamo, HSIL)	17,9% en IM y 15,9% en IR p 0,77	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado
L. Chiva (2018 - Cohorte Retrospectiva)	Retrospectivo	59	IB2-IVA	Escamo: 51 Adeno: 8	8 (13,5 %)	4 pacientes: 3 linfocite y 1 absceso intraabdominal.	No reportado	75% a 2 años y 53% a 5 años	No reportado	No reportado	No reportado
Yohann Dabi (2018 - Cohorte Retrospectiva)	Retrospectivo	647	IB2-IVA	Escamo 530, Adeno 88, otros 29.	47(12,5%)	18 pacientes (4,8%), principalmente vasculares	50 pacientes (13,3%)	OS: OR 0,43 a favor de cirugía p<0,001)	DFS: OR 0,64 a favor de cirugía p=0,008	No reportado	No reportado
Jie Yang (2020 - Cohorte Retrospectiva)	Retrospectivo	105: 35 Qx y 70 Rx	IB-IIIB (FIGO 2009)	Escamo, Adeno, Adenoescamo	7/35 (20%) Qx y 20/70 Rx (17,7%) p 0,80. Se evaluaron en combinación pélvicos y paraaórticos	No reportado	Una hernia en puerto y dos linfocetes	70,2% Qx vs 70,5% Rx (HR 1,02)	62,6% para grupo quirúrgico vs 72,4% para grupo de imágenes	No reportado	No reportado
Marjolein De Cuyper (2020 - Cohorte Retrospectiva)	Retrospectivo	168	IB2-IVA (FIGO 2009)	Escamo 141 Adeno 19 Otros 8	34 (20,2) Cd vs 17 (10,1) PET	2 (1,1%)	22 (13,09) Grado IV sólo 2	No reportado	No reportado	No reportado	No reportado

(Continúa)

Autor	Tipo de estudio	N	Estadios	Tipos histológicos	Compromiso ganglionar paraaórtico	Complicaciones intraoperatorias	Complicaciones POP	Os global	DFS/PFS global	Subanálisis OS	Subanálisis DFS-PFS
Simone Marmitz (2020 - RCT)	Prospectivo	255	IIB- IVA (FIGO 2009)	Escamo, Adeno, Adenoescamo	24%	1,60%	7,30%	68% Qx vs 58% Rx.	67 y 73% respectivamente para brazo quirúrgico y 57 y 58% para brazo clínico	Se sugiere brazo quirúrgico beneficioso para estadios II B (HR 0,51)	No reportado
Berta Díaz-Feijoo (2020 - Cohorte Retrospectiva)	Retrospectivo	922	IB2-IVA (FIGO 2009)	Escamo, Adeno, Adenoescamo e indiferenciado	18% Qx. Metástasis ≤ 5 mm 20,4% de los casos	22 pacientes con complicaciones intraoperatorias.	No reportado	70% QX y 72% en control p 0,580	QX: 68,4. Grupo control 64,5 p 0,275	No reportado	No reportado

Referencias

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer today. 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>
2. Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. Anuario Estadístico 2018. Available from: <https://www.cancer.gov.co/files/libros/archivos/Anuario%20INC%202018.pdf>
3. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105(2):103-4. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet.* 2010;108(2):176. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.02.012>
4. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143(Supl.2):22-36. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12611>
5. Corrigendum to “Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri” *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;147(2):279-280. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12969>
6. Acosta J, Burbano J, Almeciga A, Velásquez JC, Suarez A, Lopez D. Linfadenectomía paraaórtica extraperitoneal por laparoscopia como método clasificatorio en pacientes con diagnóstico de carcinoma de cérvix localmente avanzado: reporte de casos. *Rev Colomb Cancerol.* 2017;137:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2017.07.002>
7. Smits RM, Zusterzeel PL, Bekkers RL. Pretreatment retroperitoneal para-aortic lymph node staging in advanced cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(6):973-83. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000177>
8. Hackett TE, Olt G, Sorosky JI, Podczaski E, Harrison TA, Mortel R. Surgical predictors of para-aortic metastases in early-stage cervical carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1995;59(1):15-9. <https://doi.org/10.1006/gyno.1995.1261>
9. Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Martinez A, Rey A, et al. Prospective multicenter study evaluating the survival of patients with locally advanced cervical cancer undergoing laparoscopic para-aortic lymphadenectomy before chemoradiotherapy in the era of positron emission tomography imaging. *J Clin Oncol.* 2013;31(24):3026-33. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.47.3520>
10. Marnitz S, Tsunoda AT, Martus P, Vieira M, Affonso Junior RJ, Nunes J, et al. Surgical versus clinical staging prior to primary chemoradiation in patients with cervical cancer FIGO stages IIB-IVA: oncologic results of a prospective randomized international multicenter (Uterus-11) intergroup study. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(12):1855-1861. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001973>
11. Zubrod CG, Schneiderman M, Frei III E, Brindley C, Gold GL, Schnider B, et al. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide. *J Chronic Dis* 1960;11:7-33. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(60\)90137-5](https://doi.org/10.1016/0021-9681(60)90137-5)
12. Common Terminology Criteria for Adverse Events versión 4.0 2009. Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf
13. R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Available from: <https://www.R-project.org/>
14. Gouy S, Morice P, Narducci F, Uzan C, Gilmore J, Kolesnikov-Gauthier H, et al. Nodal-staging surgery for locally advanced cervical cancer in the era of PET. *Lancet Oncol.* 2012;13(5):e212-20. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70011-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70011-6)
15. Ramirez PT, Jhingran A, MacApinlac HA, Euscher ED, Munsell MF, Coleman RL, et al. Laparoscopic extraperitoneal para-aortic lymphadenectomy in locally advanced cervical cancer 1. *Cancer.* 2011;117(9):1928-34. <https://doi.org/10.1002/cncr.25739>
16. Leblanc E, Gauthier H, Querleu D, Ferron G, Zerdoud S, Morice P, et al. Accuracy of 18-Fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in the pretherapeutic detection of occult para-aortic node involvement in patients with a locally advanced cervical carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(8):2302-9. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1583-9>
17. Vandepierre A, Van Limbergen E, Leunen K, Moerman P, Amant F, Vergote I. Para-aortic lymph node metastases in locally advanced cervical cancer: Comparison between surgical staging and imaging. *Gynecol Oncol.* 2015;138(2):299-303. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.05.021>
18. Frumovitz M. Surgical staging, the meaning of life, and other existential ponderings. *Int J Gynecol Cancer.* 2020;30(12):1862-3. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002174>
19. Mileschkin LR, Moore K, Barnes E, GebSKI V, Narayan K, Bradshaw N, et al. Adjuvant chemotherapy following chemoradiation as primary treatment for locally advanced cervical cancer compared to chemoradiation alone: The randomized phase III OUTBACK Trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2021;39(18_suppl) https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.LBA3
20. Díaz-Feijoo B. Prognostic Value and Therapeutic Implication of Laparoscopic Extraperitoneal Paraaortic Staging in Locally Advanced Cervical Cancer: A Spanish Multicenter Study. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(8):2829-2839. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08329-5>

ARTÍCULO ORIGINAL

Terapia intermitente con vismodegib para el CBC avanzado: experiencia en un centro de referencia oncológico en Colombia

Intermittent vismodegib therapy in advanced BCC: Experience in an oncology reference center in Colombia

Leonardo Pulido¹, María Ospina¹, Ángel O. Jaimes¹, José Carreño²

Fecha de sometimiento: 22/02/2022, fecha de aceptación: 20/04/2022

Disponible en internet: 29/12/2022

<https://doi.org/10.35509/01239015.859>

Abstract

Objective: To describe the clinical outcomes of patients with advanced basal cell carcinoma (BCC) treated with vismodegib in the Department of Dermatology-Oncology of the Instituto Nacional de Cancerología (INC), Bogotá, Colombia, between June 2014 and January 2020.

Methods: A retrospective observational case series study was conducted. The clinical, histopathological, treatment, and clinical response variables are presented in tables and described using absolute and relative frequency measures for qualitative variables and central tendency measures for quantitative variables.

Results: A total of 55 patients with a median of 9 cycles of vismodegib and 18 months of treatment duration were analyzed; 34 patients (61.8%) discontinued treatment, 21.8% due to disease progression. An objective clinical response was observed in 80% of patients, with complete response in 41.8% and partial response in 38.2%. Adverse effects were reported in 53 patients (96.4%); the most frequent types were cramps in 76.3%, dysgeusia in 63.6%, and weight loss in 54.5%. These adverse effects were predominantly grade 1 and 2, obtaining grade 3 in 8.4% of the cases and no cases in grade 4.

Conclusion: This case series of patients with BCC who received an intermittent dosing schedule with vismodegib evidenced objective response rates comparable to those reported in prospective studies with a favourable safety profile and lower rates of high-grade adverse effects and treatment suspension due to this reason.

Keywords: vismodegib, hedgehog pathway inhibitor, basal cell carcinoma.

Resumen

Objetivo: Describir los desenlaces clínicos de los pacientes con Carcinoma basocelular avanzado (CBCa), tratados con vismodegib, en el servicio de dermatología oncológica del Instituto Nacional de Cancerología (INC), entre junio de 2014 y enero de 2020.

Métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo tipo serie de casos. Las variables clínicas, histopatológicas, de tratamiento y respuesta clínica se presentan en tablas y se describen mediante medidas de frecuencia absoluta y relativa para las variables cualitativas y medidas de tendencia central para las variables cuantitativas.

Resultados: Se analizaron 55 pacientes con una mediana de 9 ciclos de vismodegib y de 18 meses de duración de tratamiento. 34 pacientes (61,8%) suspendieron el tratamiento en el 21,8% de los casos debido a progresión de la enfermedad. Se obtuvo una respuesta clínica objetiva en el 80%, con respuesta completa del 41,8% y parcial en el 38,2%. Se documentaron efectos adversos en 53 pacientes (96,4%); los tipos más frecuentes fueron calambres en el 76,3%, disgeusia en el 63,6% y pérdida de peso en el 54,5%. La graduación de esos efectos adversos fue predominantemente grado 1 y 2, obteniendo grado 3 en un 8,4% de los casos y ningún caso en grado 4.

Conclusiones: Se presenta una serie de casos de pacientes con CBCa que reciben un esquema de dosificación intermitente con Vismodegib, observando unas tasas de respuesta objetiva comparable a las reportadas en estudios prospectivos, con un perfil de seguridad favorable con menores tasas de efectos adversos de alto grado y suspensión del tratamiento por esta causa.

Palabras clave: vismodegib, inhibidor de Hedgehog, carcinoma basocelular.

¹ Unidad Funcional Dermatología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

² Grupo de Investigación Clínica y Epidemiológica del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

Introducción

El Carcinoma Basocelular (CBC) es el tumor maligno más frecuente a nivel mundial, con un incremento anual estimado en 5% en Europa y entre el 4 y 8% en Estados Unidos en las últimas 2 décadas. En Latinoamérica, Brasil tiene la mayor incidencia, con un reporte de 295 casos por 100 000 habitantes en el 2008; en Colombia se ha estimado una incidencia de 102 casos por 100 000 habitantes para el año 2020 (1-3).

Se ha reportado que entre el 1% al 10 % de los CBC pueden presentar un comportamiento localmente agresivo con un potencial metastásico entre el 0,0028% y el 0,55% (4). Para el CBC avanzado (CBCa), se puede considerar tratamiento con resección local amplia o radioterapia; sin embargo, un número importante de casos no son susceptibles de un tratamiento con intención curativa, dada la dificultad para garantizar un margen oncológico o el mayor riesgo de secuelas funcionales y/o cosméticas; por lo tanto, estos pacientes, posteriormente a una evaluación multidisciplinaria pueden ser candidatos a una terapia sistémica dirigida con intención paliativa para lograr control local, preservación de la función, supervivencia y calidad de vida (2, 5).

Alrededor del 90% de los CBC tienen mutaciones a nivel del gen PTCH1 y el 10% restante en la proteína smoothed (SMO) (2, 6). El Vismodegib fue el primer inhibidor de SMO con aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) en el 2012, para el manejo de pacientes con CBCa que no fueran candidatos a radioterapia o cirugía. En Colombia, se autorizó el registro sanitario por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) desde el 2014 para el manejo de pacientes con diagnóstico de CBCa en los que la cirugía no es adecuada. La eficacia del Vismodegib fue reportada con una respuesta objetiva del 48,5% en carcinoma basocelular metastásico (CBCm) y de 60,3% en carcinoma basocelular localmente avanzado (CBCla) en el estudio ERIVANCE, y de 68,5% para CBCla y 36,9% para CBCm en el estudio STEVIE (7-9).

Es importante resaltar que los pacientes que reciben Vismodegib presentan al menos un efecto adverso y se ha reportado que la interrupción del tratamiento es tan alta como del 92,3%, principalmente por progresión de la enfermedad en un 27,9% o eventos adversos serios en un 23,8% de los casos (1, 9, 10). En la actualidad, existen dos grandes limitantes

para el tratamiento con Vismodegib; la primera es la alta frecuencia de efectos adversos y la segunda es la resistencia al medicamento. Con el objetivo de reducir el impacto de los efectos adversos sin afectar la eficacia, se han publicado estudios con esquemas de dosificación intermitente (9-13). También se han reportado mecanismos de resistencia farmacológica que podrían tener utilidad para identificar individuos susceptibles y poder desarrollar antagonistas con perfiles antirresistencia (14, 15).

En Colombia, son pocos los centros con experiencia en el manejo del Vismodegib. El Instituto Nacional de Cancerología posee la cohorte más grande de pacientes tratados con Vismodegib a nivel nacional, en su mayoría como monoterapia y en ocasiones asociado a otras modalidades terapéuticas. Contreras, Ojeda, Pulido y colaboradores, realizaron el primer estudio nacional reportando la respuesta clínica obtenida con Vismodegib en el Instituto Nacional de Cancerología, entre enero de 2014 y noviembre de 2015, con una tasa de respuesta objetiva del 75,6% y un 18,1% de enfermedad estable (16).

Con la implementación del vismodegib hemos observado que un porcentaje considerable de nuestros pacientes, por diferentes motivos, ha recibido el medicamento de forma intermitente, con tasas de respuesta y efectos adversos variables. El objetivo de la presente serie de casos es reportar la experiencia de nuestra institución, con especial atención a los desenlaces clínicos de los pacientes con CBCa tratados con Vismodegib y poder así consolidar bases para estudios prospectivos bajo esta modalidad.

Métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo, tipo serie de casos, donde se evaluaron los desenlaces clínicos del tratamiento con vismodegib en pacientes con CBCa valorados en la Unidad Funcional de Dermatología del Instituto Nacional de Cancerología, en el periodo comprendido entre junio de 2014 y enero de 2020.

Esta investigación cumplió con los lineamientos establecidos por la declaración de Helsinki y las pautas éticas para la investigación biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) y con los parámetros establecidos por la normatividad nacional; adicionalmente, fue aprobado por el Comité

de Ética en Investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología, con código asignado IX-023490 y fue vigilado por un equipo de monitoreo independiente que verificó la validez de la información registrada en RedCap (Research Electronic Data Capture). La fuente primaria de información fue el registro de historias clínicas de SAP (Sistema Transaccional de Gestión Administrativa y Asistencial del INC) bajo los diagnósticos C443 y C449 del manual CIE10, teniendo como criterios de inclusión a pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de CBCa, que fueron evaluados en la Unidad Funcional de Dermatología del Instituto Nacional de Cancerología y que recibieron tratamiento durante al menos 4 ciclos con vismodegib en el periodo indicado.

Resultados

Se revisaron 87 registros clínicos de pacientes con CBCa, de los cuales se excluyeron 32. Se incluyó para el análisis la información de 55 pacientes que cumplieron criterios de elegibilidad (Figura 1). La mediana de edad para ambos sexos fue de 70 años (rango 30-90). Las características clínicas e histopatológicas se describen en la Tabla 1. Se identificó que la localización anatómica más frecuente del CBC fue en la región orbitaria con 30 casos (54,5%), el subtipo histológico más frecuente correspondió al CBC mixto con patrón histológico agresivo o infiltrativo con 46 casos (83,6%), y en 7 pacientes (12,1%) se documentó la presencia de metástasis.

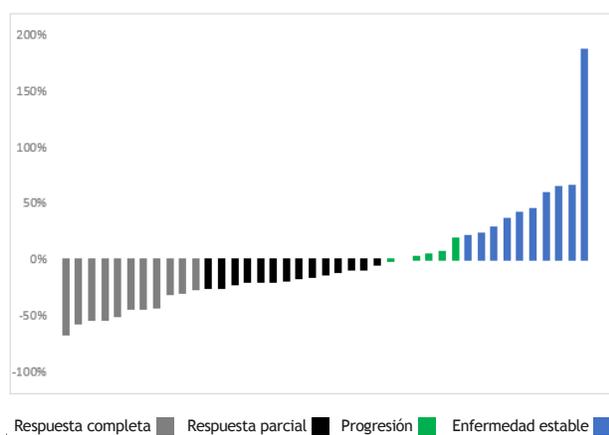


Figura 1. Tipo de respuesta clínica

Tabla 1. Características clínicas de la población

Variable	Categorías	N	%
Sexo	Femenino	23	41,8
	Masculino	32	58,2
Localización anatómica	Ocular	30	54,5
	Nariz	6	10,9
	Cuero cabelludo	4	7,3
	Frente	4	7,3
	Labio	4	7,3
	Mejilla	2	3,6
	Pabellón auricular	2	3,6
	Mentón	1	1,8
	Extremidades	1	1,8
	Tronco	1	1,8
Presencia de metástasis	No	48	87,3
	Si	7	12,7
Subtipo histológico	Mixto agresivo	46	83,6
	Trabecular	4	7,3
	Nodular	4	7,3
	Superficial	1	1,8
Invasión perineural de filete grueso	No	48	87,3
	Si	7	12,7

Las características del tratamiento y de respuesta clínica se describen en la Tabla 2. Los pacientes recibieron una mediana de 9 ciclos de Vismodegib (rango 4-74) y una mediana de duración de tratamiento de 18 meses (rango 4-78). Se documentó suspensión del tratamiento en 34 pacientes (61,8%) y las principales causas fueron por decisión médica en 14 casos (25,5%) y progresión de la enfermedad en 12 casos (21,8%); por su parte, la suspensión por decisión del paciente o toxicidad limitante se reportó en una minoría de los casos, con un 3,6% y 1,8%, respectivamente. En cuanto al tipo de respuesta clínica, en 23 pacientes (41,8%) se obtuvo una respuesta parcial y en 21 pacientes (38,2%) completa.

Tabla 2. Características del tratamiento y de respuesta clínica

	Mediana	Rango	
Ciclos de vismodegib	9 ciclos	(4-74)	
Duración del tratamiento	18 meses	(4-78)	
		N	%
Suspensión del tratamiento	Si	34	61,8
	No	21	38,2
Causas suspensión del tratamiento	Decisión médica	14	25,5
	Progresión enfermedad	12	21,8
	No dispensación EPS	5	9,1
	Decisión paciente	2	3,6
	Toxicidad alto grado	1	1,8
Tipo de respuesta clínica	Respuesta parcial	23	41,8
	Respuesta completa	21	38,2
	Progresión	8	14,5
	Enfermedad estable	3	5,5
Tipo de respuesta imagenológica	Con dato	38	
	Respuesta parcial	12	31,6
	Respuesta completa	11	28,9
	Progresión	10	26,3
	Enfermedad estable	5	13,2
Presencia de efectos adversos	Si	53	96,4
	No	1	1,8
	Sin información	1	1,8
Tipo de efectos adversos	Calambres	42	76,3
	Disgeusia	35	63,6
	Pérdida peso	30	54,5
	Alopecia	19	34,5
	Hiporexia	17	30,9
	Nauseas	7	12,7
	Transaminitis	6	10,9
	Diarrea	4	7,2
	Vómito	2	3,6
	Anorexia	1	1,8
	Artralgias	1	1,8

La evaluación clínica o imagenológica de la respuesta se realizó tomando el diámetro tumoral inicial en milímetros y se estableció el cambio porcentual de este diámetro al final del seguimiento. Este dato se documentó en 41 pacientes, estableciendo una respuesta parcial en 16 (39,2%), completa en 10 pacientes (24,3%), progresión en 10 (24,3%) y enfermedad estable en 5 pacientes (12,2%). (Figura 2).

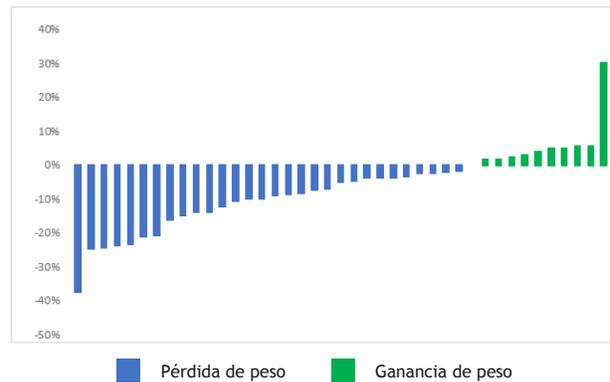


Figura 2. Efectos adversos más frecuentes

Tomando la mediana de número de ciclos de tratamiento, que fue de 9 meses, se evaluó el tipo de respuesta clínica a partir de este número y se observó respuesta completa en 11 pacientes que habían recibido menos de 9 ciclos de tratamiento y en 10 pacientes que recibieron más de 9 ciclos de tratamiento; la respuesta parcial se documentó en 13 pacientes con tratamiento menor a 9 ciclos y en 10 pacientes que recibieron más de 9 ciclos de tratamiento. Ver Tabla 3.

Tabla 3. Tipo de respuesta clínica

Tipo de respuesta clínica	Menos de 9 ciclos	Más de 9 ciclos	Total general
Enfermedad Estable	1	2	3 (5,5%)
Respuesta completa	11	10	21 (38,2%)
Respuesta parcial	13	10	23 (41,8%)
Progresión	2	6	8 (14,5%)
Total general	27 (49,1%)	28 (50,9%)	55

En cuanto a la seguridad del tratamiento, se documentaron efectos adversos en 53 pacientes (96,4%); los tipos más frecuentes fueron calambres en 42 pacientes (76,3%), disgeusia en 35 (63,6%) y pérdida de peso en 30 (54,5%) (Figura 2). Con menor frecuencia, se observó alopecia en 19 pacientes e hiporexia en 17; la graduación de esos efectos adversos se describe en la Tabla 4.

Tabla 4. Graduación efectos adversos

Efecto adverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Total	
					n	%
Calambres	24	10	8		42	25,3%
Disgeusia	28	7			35	21,1%
Pérdida peso	12	12	6		30	18,1%
Alopecia	13	6			19	11,4%
Hiporexia	13	4			17	10,2%
Nauseas	5	2			7	4,2%
Transaminitis	4	2			6	3,6%
Diarrea	4				4	2,4%
Vómito	2				2	1,2%
Anorexia		1			1	0,6%
Artralgias	1				1	0,6%
Estreñimiento	1				1	0,6%
Cefalea	1				1	0,6%
Total	108 (65,1%)	44 (26,5%)	14 (8,4%)	0	166	100%

Discusión

El Vismodegib se ha posicionado en los últimos años como una herramienta terapéutica efectiva en el tratamiento del CBCa, particularmente en pacientes en quienes la cirugía con intención curativa no se considera apropiada o no es posible garantizar un margen oncológico por la dimensión y el compromiso tumoral. Múltiples estudios prospectivos han publicado la efectividad del tratamiento, obteniendo tasas de respuesta objetiva similares; siendo de 42,9% para CBC localmente avanzado (la) y respuesta objetiva de 30,3% en CBC metastásico (m) en el estudio ERIVANCE; en el caso del estudio STEVIE, se reporta una tasa de respuesta objetiva del 68,5% con 33,4% de respuestas completas en CBCla y de 36,9% en CBCm (8, 9). Resulta notable en el estudio STEVIE que, independientemente del número de interrupciones en el tratamiento permitidas hasta por 8 semanas, no se

observó un compromiso en la eficacia del Vismodegib (9, 17). Otros estudios como el EAS (Expanded Access study) reportan tasas de respuesta objetiva de 46,4%, con respuesta completa de 10,7% en CBC a y de 30,8% en CBCm (18). El estudio regiSONIC establece una tasa de respuesta clínica de 68%, con respuestas completas del 45% y parciales del 22% (19, 20).

En nuestra serie de pacientes con CBC avanzado, observamos tasas de respuesta favorables similares a lo reportado en la literatura, con una tasa de respuesta objetiva del 60% medible en estudios de extensión con imágenes como RMN o TAC y una tasa de respuesta clínica del 79%, sin encontrar diferencias en pacientes que recibieron entre 4 a 9 ciclos y los pacientes que recibieron 9 ciclos o más.

Con relación a la seguridad del uso del Vismodegib, se ha reportado que casi todos los pacientes (98%) que reciben el medicamento presentan al menos un efecto adverso, con altas tasas de presentación en los primeros 12 meses de la terapia, siendo efectos adversos serios alrededor del 23,8% que llevan a interrupciones temporales del tratamiento o suspensión hasta en el 31% de los casos. Los eventos adversos más frecuentes reportados en los estudios descritos son los calambres, la disgeusia, alopecia y pérdida de peso, que es similar a lo observado en nuestra serie institucional, señalando que las interrupciones por toxicidad de alto grado fueron del 1,8% y por decisión del paciente en un 3,6%, lo que puede sugerir una mejor tolerancia del tratamiento (9, 17, 19, 20).

En los estudios STEVIE y ERIVANCE se reportaron 35% de efectos adversos grado 3, entre 4,5% y 12,5% grado 4 y entre 3,8% y 7,7% grado 5 (9, 17). En la presente serie de casos, del total de efectos adversos reportados observamos un menor porcentaje en grado 3 y 4 según lo reportado en la literatura, obteniendo alrededor de 8% de efectos adversos grado 3 y ninguno para efectos adversos grado 4 o 5.

En el contexto del CBC avanzado, una vez se indica el inicio de la terapia con Vismodegib, el medicamento es administrado a largo plazo hasta que se presente progresión de la enfermedad o toxicidad limitante. Sin embargo, como se ha expuesto, los efectos adversos representan un porcentaje considerable en las causas de interrupción o suspensión del medicamento. En estudios como STEVIE y EAS se estableció la posibilidad de dar manejo a la toxicidad presentada con la

interrupción temporal del medicamento hasta por 8 semanas, observando una resolución de los efectos en la mayoría de los casos, permitiendo el reinicio del tratamiento con tasas de respuesta objetiva comparables a otros estudios (9, 18).

A partir de estas observaciones, para los pacientes con CBC avanzado que requieren una terapia a largo plazo con vismodegib y que presentan toxicidad moderada a severa, se podría plantear como alternativa un esquema de dosificación intermitente con el fin de mejorar la tolerancia al tratamiento y disminuir el riesgo de suspensión del mismo. Existen estudios que han utilizado diferentes esquemas de dosificación intermitente en CBC, tales como el estudio MIKIE, que comparó dos esquemas de administración intermitente con interrupciones de 8 semanas en pacientes con CBCs múltiples, observando un porcentaje de reducción en el volumen tumoral diana de hasta el 62,7% con una actividad sostenida durante 73 semanas de tratamiento con un perfil de seguridad aceptable y con menores tasas de efectos adversos grado 3 y 4. Otros estudios también han reportado un perfil de seguridad y de eficacia comparable entre esquemas de dosificación continua e intermitente (12, 21).

En nuestra institución, un número considerable de los pacientes valorados en la clínica de CBC avanzado en dermatología oncológica proceden de áreas rurales, lo que en ocasiones representa una dificultad para su desplazamiento a los controles médicos y para el acceso a la dispensación regular del medicamento. En otros casos, también notamos retrasos en la autorización y entrega del medicamento por parte de algunas entidades promotoras de salud. Lo anterior se correlaciona con el hallazgo principal en nuestra serie de una mediana de 9 ciclos recibidos en una mediana de tiempo de 18 meses; en la mayoría de los casos, estas interrupciones oscilaban entre 8 y 12 semanas. Es notable que las tasas de efectividad que observamos no se ven afectadas por el esquema de administración intermitente. Lo anterior podría estar en concordancia con una menor tasa de efectos adversos de alto grado, así como con una menor tasa de suspensión del tratamiento por toxicidad.

Debido a las irregularidades en la continuidad del tratamiento en nuestra población, observamos que la mayoría de las causas de suspensión del tratamiento se presentaron por decisión del personal médico a partir de una junta multidisciplinaria, con

el fin de consolidar la respuesta obtenida con otras alternativas terapéuticas como radioterapia, cirugía convencional, cirugía de mohs o métodos destructivos locales, manteniendo un seguimiento estricto en los pacientes.

En Colombia, mediante la Resolución 2292 de diciembre de 2021, se incluyó al vismodegib en el listado de medicamentos financiados por el plan de beneficios de salud, lo cual podría facilitar el acceso y la continuidad del tratamiento resolviendo en parte una de las principales barreras presentadas en nuestra población; sin embargo, aún existen controversias en relación con el tratamiento con vismodegib que permitan cambios en las guías de manejo, como son la posibilidad de considerarla una alternativa de tratamiento con intención curativa como monoterapia o como tratamiento neoadyuvante, así como recomendaciones en el uso de un esquema de dosificación intermitente o de bajas dosis para mejorar la tolerancia al medicamento en escenarios paliativos.

Lo anterior se basa en observaciones reportadas en algunas instituciones que tras la suspensión después de lograr una respuesta completa no han documentado recaídas en algunos pacientes, o en otros reportes de caso donde se ha utilizado el vismodegib como terapia neoadyuvante hasta obtener una respuesta completa y se consolida el tratamiento con cirugía o radioterapia (22-24). Para mitigar los vacíos e incertidumbres sobre estas posibilidades de manejo, se requieren estudios prospectivos en diferentes grupos poblacionales a nivel global con CBCa, que permitan afianzar estos hallazgos. Recientemente se publicaron los resultados del seguimiento a 3 años del primer ensayo clínico multicéntrico fase 2, que evalúa al Vismodegib en escenario neoadyuvante en pacientes con CBC localmente avanzado, VISMONEO, en el cual se administró el medicamento de forma continua durante 4 a 10 meses antes de la cirugía programada, una vez obtenida la mejor respuesta al tratamiento. La respuesta se determinó por la reducción del estadio del tumor de acuerdo con una clasificación quirúrgica propuesta de 6 etapas relacionadas con las consecuencias estéticas y funcionales de la cirugía, observando que el vismodegib neoadyuvante permite reducir el estadio del procedimiento quirúrgico para los CBC en localizaciones anatómicas funcionalmente sensibles (25). En cuanto al manejo neoadyuvante con radioterapia, en el último año se publicó el resumen del primer ensayo clínico que propone una estrategia

de terapia combinada de inducción con vismodegib durante 12 semanas y posteriormente consolidación con radioterapia y Vismodegib concomitante durante 7 semanas, para evaluar control locorregional a 12 meses como desenlace primario, así como tasa de respuesta global y supervivencia global o libre de progresión como desenlaces secundarios, cuyo manuscrito se encuentra en elaboración (26).

Sobre la posibilidad de utilizar dosis bajas para mejorar la tolerancia al medicamento, un estudio observacional retrospectivo realizado en un centro especializado en Italia, entre enero de 2016 y enero de 2020, estableció un esquema de mantenimiento “vacacional” de 150 mg a la semana para pacientes que presentaran una respuesta completa y toxicidad al medicamento, y que aceptaran continuar tomándolo, en comparación con pacientes con una respuesta completa que por un perfil de toxicidad mayor no deseaban continuar el medicamento; se observó que en el esquema de mantenimiento no se presentaron recidivas durante el año de seguimiento con disgeusia y calambres leves en 48% y 29% de los pacientes respectivamente, mientras que en los pacientes que suspendieron definitivamente el medicamento se reportó una recurrencia del 26,6% (27).

Apoiados en las experiencias reportadas por diferentes instituciones y los resultados del trabajo actual, consideramos que se podrían realizar cada vez más estudios prospectivos que evalúen el escenario neoadyuvante o esquemas de dosificación intermitente con tiempos de seguimiento entre 2 a 5 años para consolidar esta posibilidad terapéutica y masificarla a nivel global en beneficio de los pacientes con CBCa, reduciendo costos al sistema de salud y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Las principales limitaciones de nuestra serie de casos es el carácter observacional y retrospectivo de la metodología, cuya fuente principal de información son las historias clínicas; sin embargo, destacamos que el protocolo institucional para el seguimiento está basado en los ensayos clínicos con los que el Vismodegib obtuvo su aprobación FDA inicial, y se mantuvo estable durante el tiempo de observación.

En conclusión, se presenta una serie de casos de pacientes con CBC avanzado que reciben un esquema de dosificación intermitente con Vismodegib, en su mayoría por irregularidades en la dispensación y el acceso al medicamento, observando unas tasas de

respuesta objetiva comparables a las reportadas en estudios prospectivos en pacientes con CBC avanzado, con un perfil de seguridad favorable dado por menores tasas de efectos adversos de alto grado y suspensión del tratamiento por esta causa.

Responsabilidades éticas

Según las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, Resolución No 008430 de 1993 del Ministerio de Protección Social, esta investigación se considera sin riesgo ya que no se aplica ninguna intervención a las pacientes y los datos son extraídos de las historias clínicas.

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores han obtenido el consentimiento informado de las pacientes referidas en el artículo. Este documento obra en poder del autor para correspondencia.

Fuente de financiación

No se recibió financiación para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Ninguno que declarar.

Referencias

1. Kim DP, Kus KJB, Ruiz E. Basal cell carcinoma review. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33(1):13-24. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2018.09.004>
2. Verkouteren JAC, Ramdas KHR, Wakkee M, Nijsten T. Epidemiology of basal cell carcinoma: Scholarly review. *Br J Dermatol.* 2017;177(2):359-72. <https://doi.org/10.1111/bjd.15321>
3. Sánchez G, Nova J, de la Hoz F. Factores de riesgo de carcinoma basocelular. Un estudio del Centro Nacional de Dermatología de Colombia. *Actas Dermosifiliogr.* 2012;103(4):294-300. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2011.07.012>
4. Mohan S V., Chang ALS. Advanced basal cell carcinoma: epidemiology and therapeutic innovations. *Curr Dermatol Rep.* 2014;3(1):40-5. <https://doi.org/10.1007/s13671-014-0069-y>
5. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Barker CA, Mori S, Cordova M, et al. Basal cell carcinoma: Epidemiology; pathophysiology; clinical and histological subtypes; and disease associations. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(2):303-17. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.03.060>
6. Epstein EH. Basal cell carcinomas: Attack of the hedgehog. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(10):743-54. <https://doi.org/10.1038/nrc2503>
7. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2012;366(23):2171-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113713>
8. Sekulic A, Migden MR, Lewis K, Hainsworth JD, Solomon JA, Yoo S, et al. Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(6):1021-1026.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.03.021>
9. Basset-Séguin N, Hauschild A, Kunstfeld R, Grob J, Dréno B, Mortier L, et al. Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur J Cancer.* 2017;86(2017):334-48. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.08.022>
10. Sofen H, Gross KG, Goldberg LH, Sharata H, Hamilton TK, Egbert B, et al. A phase II, multicenter, open-label, 3-cohort trial evaluating the efficacy and safety of vismodegib in operable basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol [Internet].* 2015;73(1):99-105.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.03.013>
11. Tronconi MC, Solferino A, Giordano L, Borroni R, Mancini L, Santoro A. Tailored toxicity-driven administration of vismodegib in patients with multiple or locally advanced basal cell carcinoma: A pilot analysis. *Front Oncol.* 2020;10:1-6. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.563404>
12. Chanu P, Musib L, Wang X, Cheeti S, Girish S, Bruno R, et al. Vismodegib efficacy in advanced basal cell carcinoma maintained with 8-week dose interruptions: A model-based evaluation. *J Invest Dermatol.* 2021;141(4):930-3. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.07.036>
13. Yang X, Dinehart SM. Intermittent vismodegib therapy in basal cell nevus syndrome. *JAMA Dermatology.* 2016;152(2):223-4. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.3210>
14. Gutzmer R, Solomon JA. Hedgehog pathway inhibition for the treatment of basal cell carcinoma. *Target Oncol.* 2019;14(3):253-67. <https://doi.org/10.1007/s11523-019-00648-2>
15. Zhang H, Sun Z, Liu Z, Song C. Overcoming the emerging drug resistance of smoothened: An overview of small-molecule SMO antagonists with antiresistance activity. *Future Med Chem.* 2018;10(24):2855-75. <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0200>
16. Ojeda-Rodríguez K, Contreras-Mejía F, Pulido-Prieto L, López-Daza D. Experiencia en el tratamiento del carcinoma basocelular localmente avanzado o metastásico con vismodegib en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2014 y 2015. *Rev Argentina Dermatología.* 2020;101(2):1-10. Disponible en: <http://rad-online.org.ar/wp-content/uploads/2020/10/Experiencia-en-el-tratamiento-del-carcinoma-basocelular-localmente-avanzado-o-metast%C3%A1sico-con-Vismodegib-en-el-instituto-nacional-de-cancerolog%C3%ADa-entre-los-a%C3%B1os-2014-y-2015.-1.pdf>
17. Sekulic A, Migden MR, Basset-Séguin N, Garbe C, Gesierich A, Lao CD, et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer.* 2017;17(1):1-10. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3286-5>
18. Chang ALS, Solomon JA, Hainsworth JD, Goldberg L, McKenna E, Day BM, et al. Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(1):60-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.09.012>
19. Frampton JE, Basset-Séguin N. Vismodegib: A review in advanced basal cell carcinoma. *Drugs.* 2018;78(11):1145-56. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0948-9>
20. Lacouture M, Guillen J, Kudchadkar R, Rogers G, Olencki T, Tang JY, et al. 3341 The RegiSONIC disease registry study: Safety and effectiveness of vismodegib or surgery as primary treatment in patients with locally advanced basal cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 2015;51:S679-80. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(16\)31859-7](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(16)31859-7)
21. Dréno B, Kunstfeld R, Hauschild A, Fosko S, Zloty D, Labeille B, et al. Two intermittent vismodegib dosing regimens in patients with multiple basal-cell carcinomas (MIKIE): A randomised, regimen-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):404-12. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30072-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30072-4)
22. Basset-Séguin N, Dupuy A, Saiag P, Dalac-Rat S, Guillot B, Routier E, et al. VISMONEO - a phase II study assessing vismodegib in the neoadjuvant treatment of locally advanced basal cell carcinoma - Patients characteristics. *Ann Oncol.* 2016;27(Suppl6):vi399. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw379.49>
23. Block AM, Alite F, Diaz AZ, Borrowdale RW, Clark JI, Choi M. Combination trimodality therapy using vismodegib for basal cell carcinoma of the face. *Case Rep Oncol Med.* 2015;2015:1-6. <https://doi.org/10.1155/2015/827608>

24. Gathings RM, Orscheln CS, Huang WW. Compassionate use of vismodegib and adjuvant radiotherapy in the treatment of multiple locally advanced and inoperable basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas of the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(4):e88-9. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.11.032>
25. Bertrand N, Guerreschi P, Basset-Seguin N, Saiag P, Dupuy A, Dalac-Rat S, et al. Vismodegib in neoadjuvant treatment of locally advanced basal cell carcinoma: First results of a multicenter, open-label, phase 2 trial (VISMONEO study): Neoadjuvant vismodegib in locally advanced basal cell carcinoma. *EClinicalMedicine.* 2021;35:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100844>
26. Venkatesulu BP, Hsieh CC. Proceedings of the American Radium Society®'s 103rd Annual Meeting. *American journal of clinical oncology.* 2021;44(10):S1-S145 <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000862>
27. Scalvenzi M, Cappello M, Costa C, Fabbrocini G, Luciano M, Villani A. Low-Dose vismodegib as maintenance therapy after locally advanced basal cell carcinoma complete remission: High efficacy with minimal toxicity. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020;10(3):465-8. <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00371-1>

ARTÍCULO ORIGINAL

Etiología de falsos positivos del 18F-FDG PET-CT de ganglios mediastinales e hiliares con biopsia quirúrgica en pacientes oncológicos

Etiology of false-positive 18F-FDG PET/CT of mediastinal and hilar lymph nodes with surgical biopsy in cancer patients

Carlos Carvajal¹, Mónica Naranjo², José Carreño³, Luis Chinchilla⁴, Fernando Alvarado⁵, Miguel Buitrago¹, Ana Callejas¹, Rafael Beltrán¹

Fecha de sometimiento: 9/02/2022, fecha de aceptación: 25/04/2022

Disponible en internet: 30/12/2022

<https://doi.org/10.35509/01239015.855>

Abstract

Objective: This article aimed to describe the etiology of false-positive 18F-FDG PET/CT and its associations with clinical and imaging characteristics in cancer patients undergoing surgical biopsy of mediastinal and hilar lymph nodes at the Instituto Nacional de Cancerología (INC), Bogotá, Colombia, over a period of 8 years.

Methods: Retrospective and analytical study.

Results: In this study, 93 patients were included with a median age of 64 years (IQR: 55-70), and 57% were women. 35.5% of the patients had lung cancer, followed by lymphoma in 21.5%; 43% of the patients were smokers, and 17.2% had biomass combustion exposure. Of the 93 patients, 220 mediastinal and hilar lymph node stations were biopsied; 37 (16.8%) lymph node stations corresponded to false-positive 18F-FDG PET/CT. The etiology was anthracosis in 19 (51.4%) stations, sarcoidosis in 8 (21.6%) stations, negative for malignancy in 7 (18.9%) stations, and only two stations were granulomas. A statistically significant association was found between false positives and lymph node stations in patients ≥ 65 years ($p=0.008$) and patients with a history of smoking ($p=0.021$). In addition, an association was found between true positives and enlarged lymph nodes ($p=0.033$).

Conclusion: The main etiology of false-positive 18F-FDG PET/CT was anthracosis. In contrast, granulomas were not an important etiology. An association was found between false positives and lymph node stations in patients ≥ 65 years and patients with a history of smoking. Association was also found between true positives and enlarged lymph nodes in the 18F-FDG PET/CT.

Keywords: positron emission tomography computed tomography, lymph node excision, mediastinum, anthracosis.

Resumen

Objetivo: El objetivo fue describir la etiología de los falsos positivos del 18F-FDG PET/CT y sus asociaciones con características clínicas e imagenológicas en los pacientes oncológicos sometidos a biopsia quirúrgica de ganglios mediastinales e hiliares, en el Instituto Nacional de Cancerología, en un periodo de 8 años.

Métodos: Estudio retrospectivo y analítico.

Resultados: Se incluyeron 93 pacientes con una mediana de edad de 64 años (RIQ:55-70) y 57% eran mujeres. 35,5% de los pacientes tenía cáncer de pulmón, seguido de linfoma en 21,5%. 43% de los pacientes eran fumadores y 17,2% tenían exposición por combustión de biomasa. De los 93 pacientes, se biopsiaron 220 estaciones ganglionares mediastinales e hiliares. 37 (16,8%) estaciones ganglionares correspondieron a falsos positivos del 18F-FDG PET-CT. La etiología fue antracosis en 19 (51,4%) estaciones, sarcoidosis en 8 (21,6%) estaciones, negativo para malignidad en 7 (18,9%) estaciones, y solo dos estaciones fueron granulomas. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los falsos positivos con las estaciones ganglionares de los pacientes ≥ 65 años ($P=0,008$) y pacientes con antecedente de tabaquismo ($P=0,021$). Además, una asociación entre los verdaderos positivos y las adenomegalias ($P=0,033$).

¹ Unidad Funcional Cirugía de Tórax, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

² Grupo Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

³ Grupo Investigación Clínica y Epidemiológica del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

⁴ Cirugía de Tórax, Centro Oncológico de Antioquia, Envigado, Colombia

⁵ Cirugía de Tórax, Universidad El Bosque, Bogotá, D.C., Colombia

Conclusiones: La principal etiología de los falsos positivos del 18F-FDG PET-CT fue antracosis. En cambio, los granulomas no fueron una etiología importante. Se encontró una asociación entre los falsos positivos con las estaciones ganglionares de los pacientes ≥ 65 años y pacientes con antecedente de tabaquismo. Además, se encontró la misma asociación entre los verdaderos positivos y los ganglios de las estaciones considerados adenomegalias en el 18F-FDG PET-CT.

Palabras clave: tomografía computarizada por tomografía de emisión de positrones, escisión del ganglio linfático, mediastino, antracosis

Introducción

La Tomografía de Emisión de Positrones (PET) con 18F fluoro-2-desoxi-D-glucosa (18F-FDG) detecta el aumento del metabolismo de la glucosa asociado a lesiones neoplásicas o inflamatorias. Al fusionarse con la Tomografía Computarizada (CT) permite obtener datos anatómicos y funcionales, mejorando su aproximación diagnóstica, por lo cual en la actualidad forma parte fundamental del diagnóstico y estadificación del cáncer (1). En el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Bogotá, a partir del 2012, se encuentra disponible el PET como una herramienta para el estudio y manejo de los pacientes oncológicos (2).

El mediastino constituye un espacio virtual en el tórax, con áreas potenciales para el crecimiento de ganglios o aparición de masas en relación a procesos inflamatorios, infecciosos, tumores primarios o metástasis (3). A pesar de que el 18F-FDG PET/CT se ha considerado una pieza fundamental en el estudio de estas entidades, se ha estimado que lesiones benignas no fisiológicas con captación del 18F-FDG se encuentran hasta en el 25% de los 18F-FDG PET/CT realizados en pacientes oncológicos (4). Así mismo, la sensibilidad y especificidad para el estudio de ganglios mediastinales en pacientes con cáncer de pulmón del 18F-FDG PET/CT descrita es del 77% y 86%, respectivamente (5). Sin embargo, se ha encontrado una proporción significativa de ganglios con captación del 18F-FDG en pacientes con enfermedades granulomatosas, inflamatorias o infecciosas (6). Adicionalmente a estos falsos positivos, también se han descrito los relacionados con cambios inflamatorios secundarios a cirugía, radioterapia y quimioterapia (7).

En pacientes con cáncer de pulmón, se han puntualizado algunos factores asociados a la presencia de falsos positivos en ganglios hiliares y mediastinales del 18F-FDG PET/CT como la edad >65 años, tumores bien diferenciados, un maximum standardized uptake value (SUV max) del tumor primario $\leq 4,0$, antecedente de enfermedad pulmonar y la ubicación central del primario (8, 9).

El objetivo de este estudio fue describir la etiología de los falsos positivos del 18 F-FDG PET/CT y sus asociaciones con características clínicas e imagenológicas en los pacientes oncológicos sometidos a biopsia quirúrgica de ganglios mediastinales e hiliares en el INC, en un periodo de 8 años.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo y analítico. Se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer, con 18FDG PET-CT realizado en el INC y sometidos a biopsia quirúrgica de ganglios mediastinales e hiliares entre enero del 2012 y enero del 2020. Se revisaron las historias clínicas y se excluyeron pacientes con cáncer primario desconocido. Se creó un formulario de captura en la plataforma RedCap 7.1.2 © para registrar la información. Se analizaron variables demográficas, ocupacionales, clínicas, escanográficas, del 18 F-FDG PET-CT, quirúrgicas e histopatológicas. Los datos se analizaron con SPSS 27.0 2020. Se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión para variables continuas, según la normalidad de los datos, así como frecuencias y porcentajes para describir las variables categóricas. Cada una de las estaciones ganglionares se analizó como un evento diferente, especificando su comportamiento en el 18 F-FDG PET-CT y su histopatología. Se utilizó la definición de las estaciones ganglionares descrita en la 7ª y 8ª edición del TNM.

La definición de ganglio sospechoso o sugestivo de malignidad del 18 F-FDG PET-CT se basó en la interpretación Gestalt que se basó en diferentes criterios, incluida la propia experiencia del médico nuclear. Algunos de los criterios tomados en cuenta fueron: asimetría de la captación del 18 F-FDG de las estaciones ganglionares, morfología y presencia de calcificaciones, biología tumoral, localización del tumor primario, edad y antecedentes exposicionales del paciente. No se utilizó un valor específico de corte del SUV max a partir del cual se considerara sospechoso el ganglio.

Los falsos positivos se definieron como aquellas estaciones ganglionares con reporte del 18 F-FDG PET-CT sospecho o sugestivo de malignidad y cuyo reporte de patología no fue compatible con malignidad.

Se buscaron posibles asociaciones entre las variables clínicas e imagenológicas con la etiología de los ganglios mediastinales e hiliares, y los falsos positivos mediante un análisis bivariado usando X2 de Pearson y el test de Fisher. Asociaciones estadísticamente significativas se consideraron con $P < 0,05$.

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del INC y los datos fueron revisados por el grupo de monitoría institucional.

Resultados

Entre enero del 2012 y enero del 2020 se incluyeron 93 pacientes oncológicos con una mediana de edad de 64 años (rango inter cuartílico (RIC):55-70); 53 (57%) de pacientes eran mujeres. El cáncer de pulmón representó el antecedente neoplásico más frecuente en 35,5% de los pacientes, seguido del linfoma en 21,5%. 43% de los pacientes eran fumadores y la exposición por combustión de biomasa se encontró en 17,2% de los pacientes (Tabla 1). Ninguno trabajaba en minas de carbón. La procedencia de los pacientes fue Bogotá en el 57% de la población (Tabla 2).

La mediana de tiempo entre el PET-CT y la cirugía fue de 58 días (RIC:36-107). La mediana de la cantidad de estaciones ganglionares resecaadas en el procedimiento quirúrgico por paciente fue de 2 (RIC:1-3).

De los 93 pacientes, se incluyeron 220 estaciones ganglionares mediastinales e hiliares con presencia de tejido ganglionar en la patología. De estas estaciones, 165 (75%) eran mediastinales y 55 (25%) eran hiliares. Las más biopsiadas fueron las del grupo 7, con 47 (21,4%) estaciones, seguidas del grupo 4R con 41 (18,6%) estaciones y el grupo 10 con 31 (14,1%) estaciones. La mediana del número de ganglios resecaados por estación ganglionar fue de 1 (RIC:1-3 ganglios).

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos (n=93)

Características	n (%)
Edad mediana 54 RIC(55-70)	
Género	
Femenino	53 (57)
Masculino	40 (43)
Antecedente oncológico	
Pulmón*	33 (35,5)
Linfoma	20 (21,5)
Ginecológico**	8 (8,6)
Colo-rectal	7 (7,5)
Mesotelioma	5 (5,4)
Tiroides***	4 (4,3)
Cabeza y cuello	4 (4,3)
Seno	3 (3,2)
Estómago	3 (3,2)
Melanoma	3 (3,2)
Tumor neuroendocrino	2 (2,2)
Próstata	1 (1,1)
Antecedente de tabaquismo	
Si	40 (43)
No	53 (57)
Exposición a combustión por biomasa	
Si	16 (17,2)
No	77 (82,8)
Otros antecedentes exposicionales	
Asbesto	1 (1,1)
Fundición metales	1 (1,1)
Fungicidas	1 (1,1)
Ladrillo	1 (1,1)
Látex	1 (1,1)
Materiales de obra	1 (1,1)
Pegantes	1 (1,1)
Soldadura	1 (1,1)
Tiza	1 (1,1)
Sin otro antecedente exposicional	84 (90,1)
Abordaje de biopsia quirúrgica	
Mediastinoscopia	36 (38,7)
Videotoracoscopia	36 (38,7)
Toracotomía	16 (17,2)
Mediastinotomía	3 (3,2)
Videotoracoscopia asistida por robot	2 (2,2)

*Los pacientes con al menos un segundo primario además del cáncer de pulmón se distribuyeron así: 4 con cáncer ginecológico, uno con cáncer ginecológico y cáncer de seno, otro con cáncer ginecológico y de riñón; 3 pacientes con cáncer de próstata; 2 pacientes con linfoma, de estos uno de ellos también con cáncer de próstata y riñón; 2 pacientes con cáncer de tiroides; uno con cáncer de cabeza y cuello; uno con cáncer gástrico y uno con carcinoma escamocelular de piel.

**Un paciente con mesotelioma como segundo primario.

*** Un paciente con cáncer de próstata y otra paciente con cáncer de seno como segundos primarios.

Tabla 2. Procedencia y ocupación de los pacientes incluidos (n=93)

Procedencia	n (%)
Departamento	
Bogotá, D.C.	53 (57)
Cundinamarca	16 (17,2)
Tolima	5 (5,4)
Boyacá	4 (4,3)
Casanare	4 (4,3)
Sucre	3 (3,2)
Cesar	2 (2,2)
Caquetá	1 (1,1)
Guainía	1 (1,1)
Meta	1 (1,1)
Pasto	1 (1,1)
Cauca	1 (1,1)
Magdalena	1 (1,1)
Ocupación	
Ama de Casa	32 (34,4)
Docente	10 (10,8)
Agricultor	6 (6,5)
Administrador	5 (5,4)
Aseo	4 (4,3)
Construcción	4 (4,3)
Conductor	3 (3,2)
Metalmecánica	3 (3,2)
Trabajador de la salud	3 (3,2)
Estudiante	2 (2,2)
Pensionado	2 (2,2)
Sastre	2 (2,2)
Oficios varios	2 (2,2)
Zapatería	2 (2,2)
Vendedor ambulante	2 (2,2)
Otros*	11 (11,8)

*Se incluyen ocupaciones realizadas cada una por un paciente: fumigación aérea, operaria de máquina, fábrica de ladrillos, fábrica de confecciones, independiente, ingeniero, artesana, músico, secretaria, zootecnia y técnico de aviación.

El principal hallazgo histopatológico en las estaciones ganglionares biopsiadas fue antracosis en 88 (40%) estaciones, de los cuales 16 estaban acompañadas por hiperplasia sinohistiocítica, una de infección por hongos y una de granuloma. Solo 2 estaciones ganglionares con antracosis tenían calcificaciones como hallazgo radiológico adicional. En 80 (36,4%) estaciones no se encontró ningún hallazgo histopatológico (descripción del reporte como negativo para malignidad) y 35 (15,9%) estaciones fueron positivas para malignidad. Solo dos estaciones tenían granulomas sin otro hallazgo en la patología, pero en ninguna de ellas se diagnosticó tuberculosis como su agente etiológico (Tabla 3).

Tabla 3. Características de las estaciones ganglionares biopsiadas (n=220)

Características	n (%)
Estación Ganglionar*	
2R	10 (4,5)
2L	1 (0,5)
3A	4 (1,8)
3P	1 (0,5)
4R	41 (18,6)
4L	6 (2,7)
5	15 (6,8)
6	9 (4,1)
7	47 (21,4)
8	19 (8,6)
9	12 (5,5)
10	31 (14,1)
11	22 (10)
12	1 (0,5)
13	1 (0,5)
14	0 (0,0)
Histopatología	
Antracosis:	88 (40)
Solo antracosis	70 (31,8)
Antracosis e hiperplasia sinohistiocítica	16 (7,3)
Antracosis y granuloma	1 (0,5)
Antracosis e infección por hongos	1 (0,5)
Negativo para malignidad	80 (36,4)
Malignidad**	35 (15,9)
Sarcoidosis	8 (3,6)
Hiperplasia sinohistiocítica	5 (2,3)
Infección por hongos	2 (0,9)
Granuloma	2 (0,9)

*Según la 7ª y 8ª edición del TNM.

**Se incluye un paciente con reporte de malignidad y antracosis, además de otro con malignidad y granuloma.

La mediana del SUV max de las estaciones ganglionares con etiología benigna, maligna y con antracosis fue de 4,1 (IQR:3,3-5,6), 6,7 (IQR:5,5-10) y 3,9 (IQR:3-5,2), respectivamente.

En nuestra serie, 61 (27,7%) estaciones ganglionares presentaron reportes del 18F-FDG PET-CT sugestivos o sospechosos de malignidad y 37 (16,8%) correspondieron a falsos positivos. La principal etiología de estos falsos positivos fue antracosis en 19 (51,4%) estaciones y de estas solo 5 (26,3%) fueron reportadas como adenomegalias en el TC o 18F-FDG PET-CT previos. Sarcoidosis ocupó el segundo lugar con 8 estaciones y en tercer lugar se encuentran aquellas estaciones sin ningún hallazgo histopatológico (negativo para malignidad) en 7

estaciones. Solo dos estaciones con granulomas fueron falsos positivos y una de ellas se acompañó también de antracosis (Tabla 4).

Tabla 4. Etiología de las estaciones ganglionares consideradas falsos positivos

Falsos positivos n=37	n (%)
Histopatología	
Antracosis:	19 (51,4)
Solo antracosis	16 (43,2)
Antracosis e hiperplasia sinohistiocítica	2 (5,4)
Antracosis y granuloma	1 (0,5)
Sarcoidosis	8 (21,6)
Negativo para malignidad	7 (18,9)
Hiperplasia sinohistiocítica	2 (5,4)
Granuloma	1 (2,7)

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las estaciones ganglionares de los pacientes con antecedente de tabaquismo (P=0,020) y ≥65 años (P=0,045) con aquellas estaciones ganglionares con antracosis. No se encontró asociación entre las estaciones ganglionares de los pacientes con exposición por combustión de biomasa y antracosis (P=0,450) (Tabla 5).

Tabla 5. Asociaciones de todas las estaciones ganglionares incluidas y antracosis (n=220)

Variable	No antracosis n=131 n (%)	Antracosis n=89 n (%)	P calculada por X ²
Estaciones ganglionares de pacientes ≥ 65 años	60 (45,8)	53 (59,6)	0,045
Estaciones ganglionares de pacientes con antecedente de tabaquismo	57 (43,5)	53 (59,6)	0,020
Estaciones ganglionares de pacientes con antecedente de exposición por combustión de biomasa	24 (18,3)	20 (22,5)	0,450

Al revisar solo las estaciones ganglionares con reportes del 18F-FDG PET-CT sugestivos o sospechosos de malignidad, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los falsos positivos con las estaciones ganglionares de los pacientes ≥ 65 años (P=0,008) y pacientes con antecedente de tabaquismo (P=0,021). Además, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los verdaderos positivos y si los ganglios de las estaciones ganglionares habían sido considerados adenomegalias en el 18F-FDG PET-CT (P=0,033) (Tabla 6).

Tabla 6. Asociaciones de las estaciones ganglionares con reporte de 18F-FDG PET-CT sugestivo o sospechoso de malignidad (n=61)

Variable	n (%)		P
Estaciones ganglionares de pacientes ≥ 65 años	6 (25)	22 (59,5)	0,008
Estaciones ganglionares de pacientes con antecedente de tabaquismo	7 (29,2)	22 (59,5)	0,021
Adenomegalias según reporte de 18F-FDG PET-CT	13 (92,9)	7 (53,8)	0,033*

*Test de Fisher

Discusión

Las adenopatías mediastinales en pacientes con antecedente oncológico son un problema clínico frecuente en países endémicos de tuberculosis. Un ejemplo de estos países es Turquía, en donde se llevó a cabo un estudio en el que se describió que la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y exactitud del 18F-FDG PET-CT para el estudio de ganglios mediastinales en pacientes con antecedente de cáncer extratorácico, fue de 94,7%, 35,7%, 66,6%, 83,3% y 69,6%, respectivamente; cifras que se encuentran por debajo de las descritas en países no endémicos (10).

No es despreciable la posibilidad de que en el 18F-FDG PET-CT se presenten falsos positivos por enfermedades benignas como procesos granulomatosos, inflamatorios, infecciosos, fibrosis o asociados a enfermedades exposicionales (11).

Lee y colaboradores (6), en un estudio que incluyó 388 estaciones ganglionares de pacientes con cáncer de pulmón, describieron que la tasa de falsos positivos del 18F-FDG PET-CT fue del 87% y al combinar CT de tórax contrastada con cortes cada 1 mm y el 18F-FDG PET-CT bajó a 45,4%. En nuestra serie, la tasa de falsos positivos fue del 16,8%; esta gran diferencia se puede deber a que Lee definió como positivos en el 18F-FDG PET-CT los ganglios con SUV max >2,5; en cambio, en nuestra serie los ganglios positivos se definieron como aquellos que en el reporte de medicina nuclear se catalogaron como sospechosos o sugestivos de malignidad, basado en la interpretación Gestalt según diferentes criterios, incluida la propia experiencia del médico nuclear.

En un metaanálisis que revisó 11 estudios e incluyó 139 pacientes con linfoma que fueron sometidos a biopsia por lesiones hipermetabólicas (mediastinales y otras) en el 18F-FDG PET-CT, realizado después de haber recibido tratamiento, la tasa de falsos positivos varió entre 7,7 y 90,5% y según los autores, la gran mayoría debido a cambios inflamatorios como inflamación, cambios reactivos, fibrosis, necrosis y tuberculosis. En definitiva, la tasa de falsos positivos ponderados descrita fue de 55,7% (12). En nuestra serie, que incluyó no solo linfoma sino cualquier antecedente oncológico, la tasa de falsos positivos fue de 16,8% y la principal etiología fue antracosis, al encontrarse en más de la mitad de los falsos positivos. Este hallazgo fue similar, aunque no tan contundente, al encontrado por Lu y colaboradores (13) en un estudio en Taiwán que incluyó 316 estaciones ganglionares de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña, en donde encontraron que 81 de las 82 estaciones ganglionares que fueron falsos positivos presentaban antracosis. Las posibles explicaciones de este hallazgo, dadas por los autores, son que en Taiwán las personas están acostumbradas a freír los alimentos, lo que causa contaminación al cocinar; además, la gran contaminación ambiental relacionada con el tráfico de automóviles y por último, la alta tasa de incidencia de tuberculosis. Estas tres situaciones son características que también se presentan en la población colombiana, favoreciendo que la antracosis como enfermedad secundaria a la exposición al polvo de carbón, material particulado de biomasa, cigarrillo o contaminación ambiental (14, 15, 16), sea una entidad a tener en cuenta en los pacientes con

ganglios mediastinales e hiliares con captación del 18F-FDG en nuestro país.

En una serie de Seúl, el grupo 7 (subcarinal) fue la estación ganglionar más frecuente de las descritas como falsos positivos, seguida de la estación del grupo 4R (paratraqueal inferior derecho) (6); estos hallazgos fueron similares a los encontrados en nuestra serie de casos, hallazgo que puede estar relacionado con el hecho de que estas estaciones ganglionares fueron las más frecuentemente biopsiadas de toda la serie.

Kirchner y colaboradores (14), en su serie que incluyó 143 estaciones ganglionares, reportaron que hasta un cuarto de los ganglios con antracosis tenían calcificaciones en su interior; este hallazgo fue diferente al encontrado en el presente estudio, en donde solo dos estaciones ganglionares con antracosis tenían calcificaciones en su interior.

Lee y colaboradores (6) encontraron una asociación estadísticamente significativa entre las estaciones ganglionares de pacientes con cáncer de pulmón consideradas falsos positivos y aquellos pacientes mayores de 65 años, histología escamocelular y pacientes con neumoconiosis. De estas características, en nuestra serie solo encontramos asociación entre las estaciones ganglionares que fueron falsas positivas y los pacientes ≥ 65 años.

Otra asociación con los falsos positivos encontrada en nuestra serie fue con el antecedente de tabaquismo; esto puede ser explicado por el hecho de que también se encontró asociación entre el antecedente de tabaquismo y aquellas estaciones ganglionares con antracosis, que fue el hallazgo histopatológico más frecuente de los ganglios incluidos en la serie.

Adicionalmente, se encontró una asociación entre los verdaderos positivos con el aumento de tamaño de los ganglios de la estación ganglionar en el 18F-FDG PET-CT, información que concuerda con la reportada por Kirchner y colaboradores, quienes encontraron que adenomegalias de etiología maligna tenían una media del eje corto y largo mayores en el CT de tórax con respecto a las adenomegalias por antracosis (14).

Por último, Saydam y colaboradores reportaron que la sensibilidad y especificidad de la estadificación mediastinal de pacientes trabajadores en minas de carbón con cáncer de pulmón de célula no pequeña

era de 75% y 90%, respectivamente. Además, concluyó que el 18F-FDG PET-CT es insuficiente para la estadificación mediastinal en estos trabajadores por la alta tasa de falsos positivos debido a la presencia de pneumoconiosis (17). En nuestra serie, ninguno de los pacientes incluidos era trabajador de minas de carbón; a pesar de esto, la principal etiología de los falsos positivos fue la antracosis.

Las limitaciones de este estudio incluyen las propias de un estudio retrospectivo, llevado a cabo en una sola institución. Así mismo, al obtener los datos de los reportes de patología, se encontró un número significativo de patologías informadas como negativas para malignidad sin que se pueda determinar si estas estaciones ganglionares tenían hallazgos de patologías benignas o si se trataba de un ganglio normal. Adicionalmente, hay que anotar que la población incluida es bastante heterogénea debido a que se incluyeron pacientes con cualquier tipo de cáncer llevados a biopsia quirúrgica de ganglios mediastinales, pero muestra de forma general las posibles etiologías de los falsos positivos y sus asociaciones en un país endémico de tuberculosis como Colombia.

Conclusiones

La principal etiología de los falsos positivos del 18F-FDG PET-CT de los pacientes con antecedente oncológico sometidos a biopsia quirúrgica en el INC fue antracosis; la población incluida era procedente de múltiples departamentos de Colombia y a pesar de esto la enfermedad granulomatosa no fue una etiología importante en un país endémico de tuberculosis como el nuestro. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre los falsos positivos con las estaciones ganglionares de los pacientes ≥ 65 años y pacientes con antecedente de tabaquismo, así como también entre los verdaderos positivos y los ganglios de las estaciones considerados adenomegalias en el 18F-FDG PET-CT, por lo que consideramos que se deben tener en cuenta estas características en el momento de tomar decisiones en el manejo de nuestros pacientes oncológicos.

Referencias

1. Calderón A, Cuéllar D. 2018. PET/CT 18F-FDG en carcinomatosis peritoneal: revisión de la fisiopatología y presentación de dos casos. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2018;22(2):92-5. Disponible en: <https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/view/167>
2. Instituto Nacional de Cancerología ESE. Medicina del cáncer, ciencia y humanismo. Historia del Instituto Nacional de Cancerología. Primera edición. Bogotá, D.C.: Instituto Nacional de Cancerología ESE, 2020.
3. Ugalde PA, Pereira ST, Araujo C, Irion KL. Correlative anatomy for the mediastinum. *Thorac Surg Clin*. 2011;21(2):251-72. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2010.12.008>
4. Culverwell AD, Scarsbrook AF, Chowdhury FU. False-positive uptake on 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) in oncological imaging. *Clin Radiol*. 2011;66(4):366-82. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2010.12.004>
5. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e211S-e250S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2355>
6. Lee J, Kim YK, Seo YY, Choi EK, Lee DS, Kim YS, et al. Clinical characteristics of false-positive lymph node on chest CT or PET-CT confirmed by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in lung cancer. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2018;81(4):339-46. <https://doi.org/10.4046/trd.2017.0121>
7. D'souza MM, Jaimini A, Bansal A, Tripathi M, Sharma R, Mondal A, et al. FDG-PET/CT in lymphoma. *Indian J Radiol Imaging*. 2013;23(4):354-65. PMID: [24604942](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24604942/)
8. Kaseda K, Watanabe K, Asakura K, Kazama A, Ozawa Y. Identification of false-negative and false-positive diagnoses of lymph node metastases in non-small cell lung cancer patients staged by integrated (18F-) fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography: A retrospective cohort study. *Thorac Cancer*. 2016;7(4):473-80. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12358>
9. Li S, Zheng Q, Ma Y, Wang Y, Feng Y, Zhao B, et al. Implications of false negative and false positive diagnosis in lymph node staging of NSCLC by means of ¹⁸F-FDG PET/CT. *PLoS One*. 2013;8(10):e78552. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078552>
10. Ozgül MA, Cetinkaya E, Tutar N, Ozgül G, Onaran H, Bilaceroglu S. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for the diagnosis of intrathoracic lymphadenopathy in patients with extrathoracic malignancy: A study in a tuberculosis-endemic country. *J Cancer Res Ther*. 2013;9(3):416-21. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0393OC>

11. Chang JM, Lee HJ, Goo JM, Lee HY, Lee JJ, Chung JK, et al. False positive and false negative FDG-PET scans in various thoracic diseases. *Korean J Radiol.* 2006;7(1):57-69. PMID: [16549957](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16549957/)
12. Adams HJA, Kwee TC. Proportion of false-positive lesions at interim and end-of-treatment FDG-PET in lymphoma as determined by histology: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2016;85(11):1963-70. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.08.011>
13. Lu YY, Wang HY, Hsia JY, Lin WY. FDG PET/CT for the preoperative nodal staging of non-small cell lung cancer in a tuberculosis-endemic country: Are maximum standardized uptake values useful? *Thorac Cancer.* 2013;4(3):273-79. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12009>
14. Kirchner J, Broll M, Müller P, Pomjanski N, Biesterfeld S, Liermann D, et al. CT differentiation of enlarged mediastinal lymph node due to anthracosis from metastatic lymphadenopathy: a comparative study proven by endobronchial US-guided transbronchial needle aspiration. *Diagn Interv Radiol.* 2015;21(2):128-33. <https://doi.org/10.5152/dir.2014.14112>
15. Hewitt RJ, Wright C, Adeboyeke D, Ornelas D, Berry M, Wickremasinghe M, et al. Primary nodal anthracosis identified by EBUS-TBNA as a cause of FDG PET/CT positive mediastinal lymphadenopathy. *Respir Med Case Rep.* 2013;10:48-52. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2013.09.005>
16. Yilmaz Demirci N, Alici IO, Yilmaz A, Demirağ F, Tatci E, Erdoğan Y. Risk factors and maximum standardized uptake values within lymph nodes of anthracosis diagnosed by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Turk J Med Sci.* 2015;45(4):984-90. <https://doi.org/10.3906/sag-1409-99>
17. Saydam O, Gokce M, Kilicgun A, Tanriverdi O. Accuracy of positron emission tomography in mediastinal node assessment in coal workers with lung cancer. *Med Oncol.* 2012;29(2):589-94. <https://doi.org/10.1007/s12032-011-9879-y>

ARTÍCULO ORIGINAL

Frecuencia de las mutaciones en los genes *JAK2*, *MPL* y *CALR* en las neoplasias mieloproliferativas crónicas *BCR::ABL1* negativas, en dos instituciones hospitalarias de la ciudad de Medellín, durante el periodo 2020-2021

Frequency of mutations in the *JAK2*, *MPL*, and *CALR* genes in *BCR::ABL1*-negative chronic myeloproliferative neoplasms in patients from two hospitals in the city of Medellín, Colombia, during 2020-2021

Erika Pino¹, Paola Acevedo¹, Kenny Gálvez², Beatriz Aristizábal³

Fecha de sometimiento: 28/02/2022, fecha de aceptación: 23/05/2022

Disponible en internet: 30/12/2022

<https://doi.org/10.35509/01239015.861>

Abstract

Background: In the 2016 WHO classification, the subgroup of *BCR::ABL1* negative chronic myeloproliferative neoplasms (MPNs) is made up of three entities: polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET), and primary myelofibrosis (PMF), which are characterized by mutations in the *JAK2*, *MPL*, and *CALR* genes with important diagnostic and prognostic value.

Objective: To determine the frequency of mutations in the *JAK2*, *MPL*, and *CALR* genes in *BCR::ABL1* negative chronic MPNs and to explore the association between the type of *BCR::ABL1* negative chronic MPNs, mutational status, and blood count parameters in patients from two hospitals in the city of Medellín, Colombia, during 2020-2021.

Methods: Cross-sectional descriptive observational study, which included patients with a diagnosis of *BCR::ABL1*-negative MPNs. *JAK2*, *MPL*, and *CALR* genes were assessed by massive sequencing using the illumina® TruSight One panel. A descriptive analysis was performed by estimating relative and absolute frequencies or summary measures (central tendency, dispersion, or position) depending on the nature of the variables.

Results: A total of 24 patients were included in the study; 37.5% of the cases corresponded to patients with ET. The distribution according to mutational status was non-mutated or triple negative in 13 cases (54.2%) and mutated in 11 cases (45.8%). The pathogenic mutations found in order of frequency were *JAK2* (82%), *MPL* (9%), and *CALR* (9%).

Conclusion: Our study is consistent with what has been reported in the world literature, with *JAK2* V617F being the most frequent mutation in *BCR::ABL1*-negative MPNs. Lower frequencies for *CALR* and *MPL* may be influenced by the sample size.

Keywords: myeloproliferative disorders, *BCR-ABL1*, *JAK2*, *MPL*, *CALR*

Resumen

Antecedentes: En la clasificación de la OMS del año 2016, el subgrupo de neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) *BCR::ABL1* negativas está constituido por 3 entidades: policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP), las cuales se caracterizan por presentar mutaciones en los genes *JAK2*, *MPL* y *CALR* con un valor diagnóstico y pronóstico importante.

¹ Grupo Hematopatología Molecular, Universidad De Antioquia, Medellín, Colombia

² Servicio de Hematología y Trasplante de Médula Ósea, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

³ Laboratorio Unidad de Investigación Genética Molecular (UNIGEM), Medellín, Colombia

Objetivo: Determinar la frecuencia de las mutaciones en los genes *JAK2*, *MPL* y *CALR* en las neoplasias mieloproliferativas crónicas *BCR::ABL1* negativas y explorar la asociación entre los tipos de neoplasias mieloproliferativas crónicas negativas, el estado mutacional y los parámetros del hemograma en pacientes provenientes de dos instituciones hospitalarias de la ciudad de Medellín durante el periodo 2020-2021.

Métodos: Estudio observacional descriptivo transversal, donde se incluyeron pacientes con diagnóstico de NMPC *BCR::ABL1* negativa. Se evaluaron los genes *JAK2*, *MPL* y *CALR* mediante secuenciación masiva utilizando el panel TruSight One de illumina®. Se realizó un análisis descriptivo a través de la estimación de frecuencias relativas y absolutas o medidas de resumen (tendencia central, dispersión o posición) según la naturaleza de las variables.

Resultados: Un total de 24 pacientes fueron incluidos en el estudio, el 37,5% de los casos correspondieron a pacientes con TE. La distribución de acuerdo con el estado mutacional fue: No mutados o triple negativos 13 casos (54,2%) y mutados 11 casos (45,8%). Las mutaciones patogénicas encontradas en orden de frecuencia fueron *JAK2* 82%, *MPL* 9% y *CALR* 9%.

Conclusión: Nuestro estudio es consistente con lo reportado en la literatura mundial, siendo *JAK2* V617F la mutación más frecuentemente encontrada en NMPC *BCR::ABL1* negativa. Las frecuencias menores para *CALR* y *MPL* pueden estar influenciadas por el tamaño de la muestra.

Palabras clave: trastornos mieloproliferativos, *BCR::ABL1*, *JAK2*, *MPL*, *CALR*

Introducción

Las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC) son trastornos clonales de las células madres hematopoyéticas, caracterizadas por la proliferación excesiva, expansión y acúmulo de una o más de las líneas mieloides en médula ósea, con efectiva maduración hematopoyética e incremento en el número de granulocitos, eritrocitos y/o plaquetas en la sangre periférica (1-2). Con el descubrimiento del gen de fusión *BCR::ABL1* o cromosoma filadelfia t(9;22), estas entidades se subdividieron en dos grupos principalmente: *BCR::ABL1* positiva que comprende la leucemia mieloide crónica (LMC) y *BCR::ABL1* negativa que incluye 3 tipos de enfermedades, policitemia vera (PV), trombocitemia esencial (TE) y mielofibrosis primaria (MFP) (3-4).

Las NMPC *BCR::ABL1* negativa ocurren generalmente en adultos de edad media o avanzada con una mediana de 65 años para PV, 68 años para TE y 70 años para MFP (5). Las características clínicas incluyen síntomas inespecíficos, como diaforesis, dolores óseos y prurito (1). La esplenomegalia y la hepatomegalia son características comunes en este tipo de enfermedades, debido al secuestro de las células sanguíneas o proliferación de células hematopoyéticas anormales (3), y las complicaciones más frecuentes son la trombosis y la hemorragia (1,3). Los pacientes con PV y TE tienen posibilidad de evolucionar hacia mielofibrosis, mientras que las tres entidades pueden

transformarse en leucemia mieloide aguda (LMA) y en casos muy raros en síndrome mielodisplásico (SMD) (6). A nivel mundial la incidencia varía entre 0,47-1,03 por cada 100.000 habitantes (7-8). En Colombia se desconoce esta información, los datos más actualizados corresponden a los reportes del anuario estadístico del Instituto Nacional de Cancerología (INC), que para el año 2019 reportaron un total de 789 casos nuevos de tumores de los tejidos hematopoyético y linfoide, en donde sólo 7 casos correspondieron a estas entidades (seis casos de TE y uno de PV) (9).

Hasta el año 2006, el diagnóstico de estas neoplasias se centró principalmente en signos clínicos y características morfológicas e inmunofenotípicas en sangre periférica y en médula ósea; gracias al advenimiento de la biología molecular, en los últimos años, ha sido posible la identificación de diferentes marcadores genéticos de gran utilidad para determinar el diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Estas mutaciones se conocen como conductoras “drivers”, porque están directamente implicadas en el desarrollo del fenotipo mieloproliferativo; además se utilizan como criterios diagnósticos mayores de acuerdo a la clasificación actual establecida por OMS en el año 2016. Las principales mutaciones que han sido reportadas, se encuentran en los genes: Janus quinasa 2 (*JAK2*), calreticulina (*CALR*) y el receptor de la trombopoyetina, también conocido como proteína de leucemia mieloproliferativa o CD110 (*MPL*), con rango de presentación y variabilidad

importante. Wu *et al.* (2014) encontraron una frecuencia de *JAK2* (V617F) entre el 56-82%, *CALR* 25-32% y *MPL* 5-6% (10), por su parte, Labastida *et al.* (2015) encontraron las mismas mutaciones con una frecuencia similar del 62%, 25% y 7% respectivamente (2). La frecuencia alta de estas mutaciones ha puesto en evidencia que su detección debería constituir una práctica fundamental en los laboratorios clínicos para el diagnóstico de estas entidades.

En nuestro país se han realizado algunos estudios que han descrito, en cierta forma, la frecuencia de dichas mutaciones. Por ejemplo, Solano *et al.* (2012) y Abello *et al.* (2017) encontraron que la frecuencia mutacional para *JAK2* V617F fue del 0% y 53,5% respectivamente (6, 11). A la fecha del desarrollo de esta investigación no se encontraron artículos publicados en donde se investigará la presencia de las otras mutaciones. La escasez de estudios en nuestro medio y la limitación marcada en la detección de potenciales mutaciones, que tienen valor clínico en la era actual, plantea varias preguntas que se deberían resolver: ¿Cuál es el perfil mutacional para aquellos pacientes que son negativos para *JAK2* V617F?, ¿cuál es la proporción de pacientes triple negativos en nuestro medio? Los argumentos anteriores reflejan la importancia de estudiar estas mutaciones con el propósito de realizar un perfilamiento más completo de estas entidades, esto permitirá explorar asociaciones clínicas con el fin de evitar o disminuir la presentación de las complicaciones y así instaurar conductas terapéuticas adecuadas.

Objetivo general

Determinar la frecuencia de las mutaciones en los genes *JAK2*, *MPL* y *CALR* en las neoplasias mieloproliferativas crónicas *BCR::ABL1* negativas y explorar la asociación entre los tipo de neoplasias mieloproliferativas crónicas *BCR::ABL1* negativas, el estado mutacional y los parámetros del hemograma en pacientes provenientes de dos instituciones hospitalarias de la ciudad de Medellín durante el periodo 2020-2021.

Metodología

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal, en pacientes con NMPC *BCR::ABL1* negativa desde enero de 2020 hasta mayo de 2021, atendidos en dos instituciones hospitalarias de la ciudad de Medellín (Hospital Pablo Tobón Uribe y Clínica el Rosario). El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética de la Sede Investigación Universitaria -SIU- y de las diferentes instituciones hospitalarias participantes del proyecto. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado y los procedimientos se desarrollaron de acuerdo a las pautas establecidas en la resolución 2378 de 2008 sobre buenas prácticas clínicas (BCP).

Muestras y extracción de ADN:

Para la detección de las mutaciones en *JAK2*, *MPL* y *CALR*, se extrajo un volumen de 10 mL de sangre periférica en tubos con anticoagulante EDTA por cada paciente. Para la extracción del ADN se empleó el kit *QIAmp® DNA blood mini kit* (Qiagen, Hilden, Germany) y se siguieron las recomendaciones del fabricante. La pureza y la cantidad de ADN extraído se midieron mediante espectrofotometría.

Detección de mutación *JAK2*, *MPL* y *CALR*:

Las mutaciones fueron detectadas a partir de secuenciación masiva, empleando el panel TruSight One de illumina®, que cubre 12 Mb de contenido genómico, incluye 4813 genes asociados con fenotipos clínicos específicos, 62 000 exones blancos aproximadamente, profundidad de cobertura mínima >20x (el 95% de las regiones objetivo generalmente cubren >20x) y cobertura promedio >100x.

Análisis bioinformático:

Las lecturas pareadas obtenidas fueron alineadas contra el genoma de referencia de “The Genome Reference Consortium” en su versión 37 (GRCh37), por medio del software Barrow Wheelers Aligner (BWA). El procesamiento de las lecturas alineadas se llevó a cabo según las recomendaciones del Genome Analysis Toolkit (GATK). Primero, se procedió a excluir las duplicaciones de PCR por medio del software PICARD; se detectaron regiones con varias lecturas de baja calidad y se

realizó un realineado local con el fin de detectar posibles deleciones o inserciones pequeñas. Luego, se detectó si había diferencias entre las lecturas obtenidas y el genoma de referencia, en un proceso denominado “llamado de variantes” (del inglés “variant calling”) mediante la herramienta “Haplotype Caller” de GATK. A partir de la información de calidad de las variantes se realizó un filtro para detectar y excluir variantes de baja calidad usando el protocolo “Hard Filtering”, según las recomendaciones detalladas por GATK. Finalmente, se procedió a anotar el VCF (vincular las variantes con datos biológicos) con información externa de bases de datos utilizando el paquete de software SnpEff/SnpSift. Para ello se utilizaron las siguientes fuentes: dbSNP, ExAC, 1000 Genomas para frecuencia poblacional, Clinvar para la relevancia clínica y Polyphen, SIFT y MutationTaster para las predicciones de patogenicidad. El análisis del archivo de variantes (VCF) se realizó con el software “Bitgenia B-platform”.

Plan de análisis: Se realizó un análisis descriptivo a través de la estimación de frecuencias relativas y absolutas o medidas de resumen (tendencia central, dispersión o posición) según la naturaleza de las variables. Se exploró la asociación entre el tipo de condición clínica y los parámetros del hemograma a través de las pruebas H de Kruskal Wallis o Anova de un factor, en el caso de significación estadística, se realizaron análisis de comparaciones múltiples mediante las pruebas HSD de Tukey o U de Mann Whitney con corrección de Bonferroni. La asociación entre el estado mutacional con los parámetros del hemograma y el tipo de NMPC *BCR::ABL1* negativa se exploró a través de las pruebas t Student para muestras independientes, U de Mann Whitney o Chi cuadrado de Pearson. En los casos en que aplicó, se realizó la verificación previa del cumplimiento de los supuestos de distribución normal y homogeneidad de las varianzas con los estadísticos de Shapiro Wilk y Levene respectivamente.

Todos los análisis se realizaron en el software IBM® SPSS 26 y se tomó un valor p de significación estadística menor a 0,05 como criterio de aceptación o rechazo de la hipótesis nula.

Resultados

Se estudiaron un total de 24 pacientes con diagnóstico de neoplasia mieloproliferativa crónica clásica *BCR::ABL1* negativa captados desde febrero del 2020 hasta marzo del 2021. Para la muestra poblacional la media de edad al momento de diagnóstico fue de 55,6 años, con un rango de 23 a 89 años. El 54,2% de los casos correspondieron al sexo masculino, la patología más frecuente fue TE con el 37,5 % de los casos y el 54,2% de los casos no presentaron ninguna de las mutaciones patogénicas rastreadas por este estudio denominados “triple negativos” Es importante mencionar que en dos pacientes se realizó una reclasificación diagnóstica, incluyéndose finalmente estos pacientes en la categoría de poliglobulia (exceso de glóbulos rojos) (Tabla 1).

Tabla 1. Descripción de las características demográficas y clínicas de la población con NMPC *BCR::ABL1* negativas (n=24)

Variables		n	%
Sexo	Masculino	13	54,2
	Femenino	11	45,8
Tipo de NMPC	TE	9	37,5
	PV	8	33,5
	MFP	5	20,8
	Poliglobulia	2	8,3
Estado Mutacional	No mutado	13	54,2
	Mutado	11	45,8

Se detectaron un total de 174 variantes (agrupadas en 43 variantes diferentes), de las cuales 3 son consideradas mutaciones patogénicas. Las mutaciones presentes en *JAK2* fueron las más frecuentes con los 53,5% de los casos, seguidas de *MPL* y *CALR* con el 32,5% y 14,0% respectivamente. De acuerdo con el tipo de mutación, las clasificadas como intrónicas correspondieron a unos 55,8%, seguidas por las de cambio de sentido con 16,3%, mientras que las menos frecuentes fueron aquellas clasificadas como sin sentido y cambio en marco de lectura, ambas con el 2,3% de los casos.

El 72,1% de las mutaciones presentaron un genotipo heterocigoto y el 67,4% de las variantes fueron categorizadas como benignas (Tabla 2). En la Tabla 3 se describe la distribución absoluta y relativa de las 43 variantes diferentes encontradas de acuerdo al gen, tipo de mutación e interpretación clínica.

Tabla 2. Distribución de las mutaciones de acuerdo al gen, tipo de mutación, genotipo e interpretación clínica (n=43)

Característica	n	%	JAK2	MPL	CALR
			23 (53,5)	14 (32,5)	6 (14,0)
			n (%)	n (%)	n (%)
Tipo de mutación					
Función de secuencia	3	7,0	0 (0)	0 (0)	3 (50,0)
Cambio de sentido	7	16,3	2 (8,7)	5 (35,7)	0 (0)
Sin sentido	1	2,3	0 (0)	1 (7,1)	0 (0)
Sinónima	5	11,6	4 (17,4)	0 (0)	1 (16,7)
Cambio en marco de lectura	1	2,3	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)
Región de empalme	2	4,7	0 (0)	2 (14,3)	0 (0)
Intrónica	24	55,8	17 (73,9)	6 (42,9)	1 (16,7)
Genotipo					
Heterocigoto	31	72,1	13 (56,5)	12 (85,7)	6 (100)
Homocigoto	2	4,7	2 (8,7)	0 (0)	0 (0)
Heterocigoto/Homocigoto	10	23,3	8 (34,6)	2 (14,3)	0 (0)
Interpretación clínica					
Patogénica	3	7,0	1 (4,3)	1 (7,1)	1 (16,7)
Benigna	29	67,4	19 (82,6)	7 (50,0)	3 (50,0)
De significado incierto	10	23,3	3 (13,0)	6 (42,9)	1 (16,7)
Probablemente Benigna	1	2,3	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)

Tabla 3. Distribución de mutaciones en los genes *JAK2*, *MPL* y *CALR* en pacientes con NMPC *BCR::ABL1* negativas (n=174)

Gen	Mutación	Interpretación Clínica	n	%
JAK2	p.Val617Phe c.1849G>T	Patogénica	9	5,2
	c.1514-88G>A	Benigna	17	9,8
	c.1993-20T>C	De significado incierto	1	0,6
	c.2571+107_2571+108delGA	Benigna	2	1,1
	c.2572-113_2572-109delAAAAA	Benigna	1	0,6
	c.2572-110_2572-109delAAA	De significado incierto	1	0,6
	c.2572-112_2572-109delAAAAA	Benigna	1	0,6
	c.2886+71G>A	Benigna	6	3,4
	c.3059+23A>T	Benigna	14	8,0
	c.3059+61_3059+63delGTT	Benigna	13	7,5
	c.3060-72A>G	Benigna	8	4,6
	c.3060-8231C>T	Benigna	4	2,3
	c.3060-8262T>C	De significado incierto	1	0,6

Gen	Mutación	Interpretación Clínica	n	%
JAK2	c.3060-8481A>C	Benigna	4	2,3
	c.3060-8482G>A	Benigna	4	2,3
	c.3291+96T>G	Benigna	1	0,6
	c.614+79C>T	Benigna	3	1,7
	c.936+131C>T	Benigna	5	2,9
	p.Arg1063His c.3188G>A	Benigna	1	0,6
	p.Asn643Asn c.1929T>C	Benigna	1	0,6
	p.His163His c.489C>T	Benigna	15	8,6
	p.Leu830Leu c.2490G>A	Benigna	19	10,9
	p.Ser428Ser c.1284T>C	Benigna	1	0,6
MPL	p.Trp515* c.1544G>A	Patogénica	1	0,6
	c.1308+168C>T	Benigna	1	0,6
	c.1309-69G>T	De significado incierto	1	0,6
	c.1468+43G>T	De significado incierto	1	0,6
	c.1469-70T>C	Benigna	12	6,9
	c.1565+5C>T	Benigna	1	0,6
	c.391+47C>T	Benigna	1	0,6
	c.981-41G>A	Benigna	12	6,9
	p.Ala622Asp c.1865C>A	De significado incierto	1	0,6
	p.Asp128Tyr c.382G>T	De significado incierto	1	0,6
	p.Gln208Leu c.623A>T	De significado incierto	1	0,6
	p.Glu230Glu c.690A>G	Benigna	1	0,6
	p.Ser226Tyr c.677C>A	Benigna	1	0,6
	p.Trp515Arg c.1543T>A	De significado incierto	1	0,6
CALR	p.Leu367fs c.1099_1150delCTTAAGGAGGAGGAAGAA-GACAAGAAACGCAAAGAGGAGGAGGAGGCAGAGG	Patogénica	1	0,6
	c.193+41delC	Benigna	1	0,6
	c.193+45G>C	Benigna	1	0,6
	c.193+47_193+48insG	Benigna	1	0,6
	c.91+45G>T	De significado incierto	1	0,6
	p.Pro250Pro c.750C>G	Probablemente benigna	1	0,6

Para la asociación entre el tipo de condición clínica y los parámetros del hemograma, encontramos que los promedios de concentración de hemoglobina y porcentaje de hematocrito evidenciaron diferencias estadísticamente significativas. Quienes padecían policitemia vera, presentaron mayor promedio de hemoglobina y porcentaje de hematocrito comparado con aquellos que padecían MFP (diferencia de medias >6,4 g/dL; $p<0,01$) y (diferencia de medias >17,99%; $p<0,01$) respectivamente. (Tabla 4 y Figura 1). En relación al recuento de plaquetas, se encontró diferencias significativas entre pacientes con MFP y TE, observándose recuentos más altos en este último grupo ($p=0,012$) (Tabla 4 y Figura 2). El recuento de glóbulos blancos no se encontró asociado al tipo de NMPC *BCR::ABL1* de los pacientes incluidos.

Tabla 4. Parámetros del hemograma versus tipo de NMPC *BCR::ABL1* negativas

Tipo de NMPC	Hemoglobina (g/dL)		Hematocrito (%)	
	Media	DE	Media	DE
PV	17,3	1,3	52,0	4,5
TE	13,6	2,2	41,2	5,5
MFP	10,8	3,0	34,0	8,7
Poliglobulia	17,7	0,8	52,3	4,5
Valor p*	<0,001		<0,001	

Tipo de NMPC	Recuento de glóbulos blancos (103/ μ L)		Recuento de plaquetas (109/L)	
	Mediana	Mínimo-Máximo	Mediana	Mínimo-Máximo
PV	8,9	6,3- 96,0	379	66 - 795
TE	8,6	5,1- 104,0	746	322 - 1259
MFP	21,9	4,6- 169,6	302	80 - 402
Poliglobulia	9,1	7,3 - 10,8	269	247 - 291
Valor p**	0,843		0,012	

PV: Policitemia Vera; TE: Trombocitemia Esencial; MFP: Mielofibrosis Primaria
 *Anova de 1 factor; ** H de Kruskal Wallis.

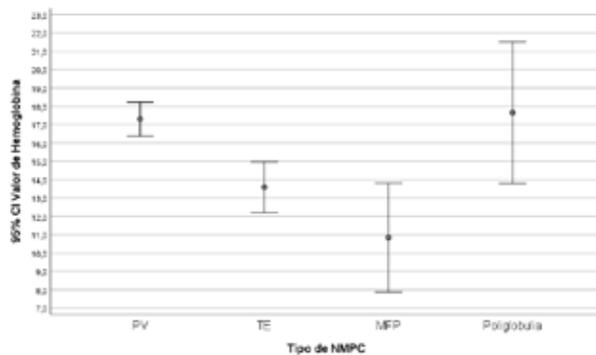


Figura 1. Promedio de hemoglobina según tipo de NMPC. Se realizó Anova de 1 factor y comparaciones múltiples con la HSD de Tukey, IC del 95% (para el promedio de hemoglobina según la condición clínica)

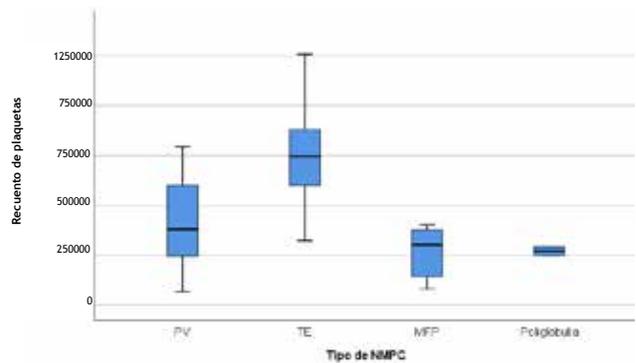


Figura 2. Recuentos de plaquetas según tipo de NMPC. Se realizó prueba H de Kruskal Wallis con comparaciones múltiples a través de U de Mann Whitney con corrección de Bonferroni

La distribución de acuerdo con el estado mutacional fue: No mutados o triple negativos 13 casos (54,2%) y mutados 11 casos (45,8%). Las mutaciones encontradas en orden de frecuencia para los casos mutados fueron: *JAK2* 82%, *MPL* 9% y *CALR* 9%, mientras que para la población de NMPC *BCR::ABL1* negativas fue: *JAK2* 37,5%, *MPL* 4,2% y *CALR* 4,2%. Las mutaciones en el gen *JAK2* correspondieron en su totalidad a p.Val617Phe c.1849G>T, que se caracteriza por ser de tipo cambio de sentido o contrasentido, en *CALR* una mutación tipo I (p.Leu367fsc.1099_1150) y en *MPL* a una mutación sin sentido en el codón 515 (p.Trp515* c.1544G>A). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el estado mutacional y los parámetros del hemograma (Tabla 5). Entre las características demográficas (sexo) descritas en la población de estudio, no se encontró asociación entre los casos mutados versus no mutados (Vp $\chi^2 = 0,973$); de forma similar, tampoco se evidenciaron diferencias significativas en los recuentos de plaquetas (Vp t student = 0,073) y glóbulos blancos (Vp U de MannWhitney = 0,173), ni en los valores de hemoglobina y hematocrito (Vp t student > 0,820) (Tabla 5).

Tabla 5. Parámetros del hemograma versus estado mutacional.

	Estado Mutacional	Media	DE	Valor p
Hemoglobina (g/dL)	Mutado	14,6	3,8	0,970*
	No Mutado	14,6	2,8	
Hematocrito (%)	Mutado	44,7	11,2	0,826*
	No Mutado	43,8	7,4	
Rcto de plaquetas (mm ³ de sangre)	Mutado	375963,6	226122,8	0,073*
	No Mutado	597076,9	328362,5	
		Mediana	Min-Max	
Recuento de Blancos (mm ³ de sangre)	Mutado	8770	7480 - 169600	0,173**
	No Mutado	8600	4600 - 104000	

*t Student; ** U de Mann Whitney

De las mutaciones patogénicas identificadas, se observó una mayor frecuencia de estas en el grupo de pacientes con PV (45,5%), en personas con MFP la frecuencia fue 36,4%, la menor frecuencia se encontró en el grupo con TE (18,2%) y ninguna mutación patogénica fue identificada en los pacientes

que presentaron poliglobulia. Las diferencias entre las frecuencias comparadas no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,073$) (Figura 3). Por último, en la Figura 4 ilustramos la frecuencia de las mutaciones *JAK2*, *MPL* y *CALR* en pacientes con PV, TE y MFP por técnica de secuenciación masiva.

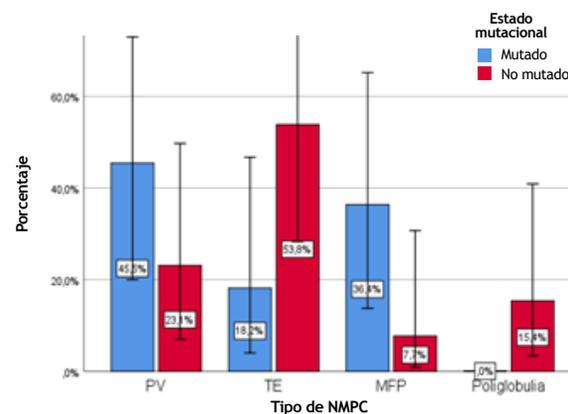


Figura 3. Estado mutacional según tipo de NMPC. Mutado: Se refiere a la presencia de alteraciones genómicas patogénicas en cualquiera de los 3 genes evaluados

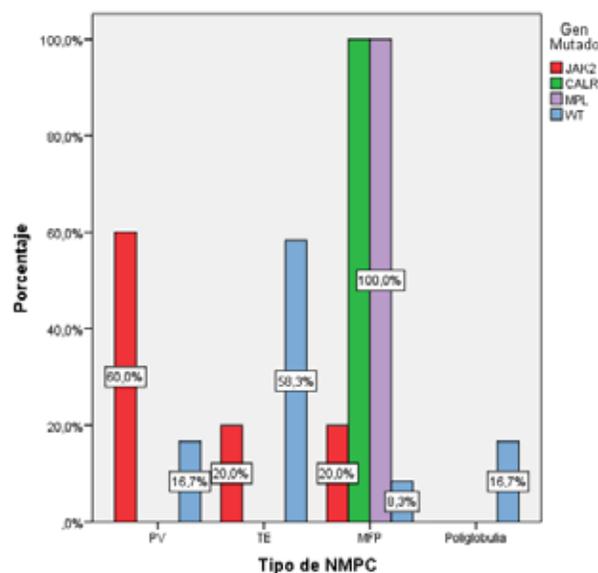


Figura 4. Gen Mutado según Tipo de NMPC. El 100% de las mutaciones en los genes *MPL* y *CALR* se presentaron en pacientes con MFP

Discusión

En Colombia, la información reportada acerca de las NMPC *BCR::ABL1* negativas y del comportamiento de las mutaciones en los genes *JAK2*, *MPL* y *CALR* es escasa. En nuestro medio, hasta la fecha y hasta la redacción de este manuscrito, solo se cuenta con 3 estudios publicados, en los cuales se ha realizado únicamente la búsqueda de la mutación V617F en el gen *JAK2* con resultados de frecuencias que oscilan alrededor del 52% (6, 11-12), mientras que para el caso de las mutaciones en los genes *CALR* y *MPL* no se cuenta con ningún estudio publicado que refleje la frecuencia de las mismas. Pese a las limitaciones de nuestro estudio, debido principalmente al tamaño muestral, este trabajo aporta información valiosa acerca del estado mutacional de los pacientes con NMPC *BCR::ABL1* negativas, toda vez que incorpora el análisis completo de los tres genes y por consiguiente de las mutaciones conductoras “drivers”, gracias a la aplicación de la técnica de secuenciación masiva.

En nuestro estudio la TE fue la entidad más frecuente, seguida de PV y MFP; resultados similares fueron reportados por estudios locales (6,11) y latinoamericanos (2,13). Por el contrario, países como Estados Unidos (14) y Jordania (15), han observado una frecuencia mayor de MFP y PV respectivamente, mientras que en China se han reportado frecuencias similares para los casos de PV y TE (10). La distribución de los casos de PV, TE y MFP por sexo, dependerá del tipo de población estudiada, mientras que en nuestro estudio observamos un ligero predominio de PV en hombres y de TE en las mujeres, países como Suiza reportan un mayor número de casos de PV en mujeres (16). La media de edad de los pacientes en este estudio y los hallazgos del hemograma de acuerdo al tipo de NMPC, fueron similares a los publicados por otros investigadores (14,16-17). Se encontraron niveles de hemoglobina y hematocrito más altos en pacientes con PV comparado con MFP, recuentos de plaquetas elevados en TE comparado con MFP y recuento de glóbulos blancos sin diferencias estadísticamente significativas en las tres entidades, resultados consistentes a lo reportado por otras investigaciones, (14,16-17).

Es importante mencionar que los hallazgos encontrados anteriormente demuestran que desde la clínica (signos y síntomas, resultados del hemograma y médula ósea y exámenes complementarios) se ha realizado un adecuado diagnóstico clínico.

El objetivo principal del estudio fue determinar la frecuencia de las mutaciones conductoras en las NMPC *BCR::ABL1* negativas. Las mutaciones patogénicas en *JAK2* exón 14, *MPL* exón 10 y *CALR* exón 9 se presentaron de manera excluyente en cada individuo. *JAK2* V617F, fue la mutación más frecuente en 5 casos de PV y 2 casos en igualdad para TE y MFP, con frecuencias de presentación por debajo a las reportadas por otros países como Marruecos (18), Estados Unidos (14) y Argentina (19), pero mucho más alta comparada con el estudio local realizado en la ciudad de Bogotá por Solano et al. (2012), en donde incluyeron 34 pacientes con NMPC *BCR::ABL1* negativa, sólo a 8 (cinco con TE, dos con MFP y uno con PV) se les realizó análisis mutacional para *JAK2* V617F, con un 100% de negatividad, resultados que llaman la atención teniendo en cuenta que esta mutación es la más frecuente en estas entidades, ante estos resultados, ellos concluyen que “No es posible analizar la presencia de las mutaciones tirosina-kinasas, ya que son herramientas de reciente ingreso al panel diagnóstico y cuyo impacto como factor pronóstico o terapéutico se encuentra en estudio” (6). Sin embargo, consideramos que estos resultados tal vez pudieran estar influenciados por la pequeña cantidad de pacientes analizados mutacionalmente (8/34) y por el tipo de NMPC elegida para dicho análisis (teniendo en cuenta que la mutación *JAK2* V617F se presenta en el 95% de los pacientes con PV, creemos que el número de pacientes analizados mutacionalmente con PV debió ser mucho mayor).

La afirmación anterior la sustentamos teniendo en cuenta los resultados de otro estudio realizado en la misma ciudad y hospital por León et al. (2019), el estudio incluía 64 pacientes con NMPC *BCR::ABL1* negativa, todos los pacientes fueron analizados mutacionalmente para *JAK2* V617F, encontrando una frecuencia general de mutación del 52%, siendo los pacientes con PV aquellos que presentaron la positividad más alta con un 75%. Referente al estudio de las otras mutaciones los autores manifiestan “No se realizaron estudios para mutación del exón 12, *CALR* ni *MPL*. En nuestro país existen dificultades en el acceso a la realización estandarizada de estudios moleculares confirmatorios de las mutaciones relacionadas que también puede modificar la prevalencia descrita en nuestra cohorte” (12).

Similarmente a lo ocurrido en *JAK2* V617F, la presentación de mutaciones en los genes *CALR* y *MPL* en general, fue mucho menor a la reportada en la

literatura (19); los casos se presentaron en pacientes con MFP (con un caso para cada gen). No se hallaron mutaciones en los genes *CALR* y *MPL* para TE, a pesar de ser la entidad más incidente en nuestro medio según reportes del Instituto Nacional de Cancerología (9), incluso fue la neoplasia que obtuvo el porcentaje más alto de casos triple negativos (53,8%). Estos hallazgos pueden estar influenciados por el tamaño muestral y por la reclasificación de estas entidades con alteraciones tipo eritrocitosis y trombocitosis reactiva; en nuestro caso, se reclasificaron dos pacientes con diagnóstico presuntivo previo de PV a poliglobulia, quienes se caracterizan por ser *JAK2* negativo (acorde con nuestros resultados). Otro posible hallazgo relacionado al menor porcentaje de detección de las mutaciones conductoras “drivers”, puede deberse a que nuestra población posee características diferentes a las otras poblaciones estudiadas, encontramos que la única mutación patogénica detectada en *MPL* consiste en un cambio sin sentido, mientras que otros estudios y la literatura reportan que en este gen la mutación W515L, es la más frecuente, y se caracteriza por ser de tipo cambio de sentido (13, 20-22). Esta situación puede estar influenciada posiblemente por factores ambientales y genéticos, este último derivado de la heterogeneidad poblacional que tenemos en el país debido a la mezcla de diferentes etnias, por consiguiente, realizar nuevos trabajos donde se explore todo el panorama molecular en estos pacientes son necesarios.

Más de la mitad de los pacientes (54,2%) no presentaron ninguna variante patogénica rastreada por este estudio en los genes *JAK2*, *MPL* y *CALR*, estos resultados no descartan el diagnóstico de PV, TE y MFP, debido a que en ausencia de estas mutaciones y en cumplimiento de los otros criterios establecidos por la OMS puede establecerse un diagnóstico de estas entidades. De los 24 pacientes, cinco pacientes (20,8%) presentaron progresión de la enfermedad; uno con TE y uno con PV evolucionaron a MF, dos pacientes con MFP y uno con TE se transformaron a LMA (dos de ellos fallecieron, uno presentaba mutación en *JAK2* V617F y el otro era triple negativo). Estudios publicados reportan que las causas más frecuentes de muerte son las complicaciones trombóticas, hemorrágicas y la transformación a leucemia (23). De acuerdo con lo anterior, el alto porcentaje de pacientes triple negativos pone en manifiesto el origen poligénico de estas enfermedades, por consiguiente investigaciones futuras podrían encaminarse a la búsqueda de otro tipo de mutaciones, como es el caso de aquellas

denominadas cooperadoras y dilucidar si además de desempeñar un papel importante en el proceso de transformación neoplásica y progresión de la enfermedad, están involucradas en el desarrollo del fenotipo mieloproliferativo.

Conclusión

De acuerdo con la revisión bibliográfica realizada, este estudio sería el primero en nuestro país en donde se evalúan las 3 mutaciones conductoras en pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas *BCR::ABL1* negativas empleando el método de secuenciación masiva. Nuestros resultados evidencian que *JAK2* V617F es la mutación más frecuente en nuestro ciudad tanto para PV, TE y MFP. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los grupos mutados y no mutados versus las variables demográficas y los parámetros del hemograma; este hallazgo podría cambiar con el desarrollo de estudios multicéntricos que permitan la inclusión de un mayor número de pacientes.

Agradecimientos

Hospital Pablo Tobón Uribe y Clínica el Rosario, por contribuir como escenarios para el desarrollo de esta investigación.

Laboratorio Unidad de Investigación Genética Molecular (UNIGEM), por el apoyo para la realización y análisis de las pruebas de secuenciación. También por la oportunidad laboral ofrecida durante 18 meses, tiempo en el cual adquirí conocimientos y experiencia en el área de la biología molecular.

Mónica Mejía Ochoa (Bacterióloga Laboratorio Médico de Referencia), Gonzalo de Jesús Vásquez Palacio (Docente Universidad de Antioquia), por su compromiso en la captación de los pacientes durante la fase inicial del proyecto.

Angélica María Jiménez Mejía (Docente Universidad de Antioquia) por sus aportes en el desarrollo del proyecto y elaboración del manuscrito.

Fondo de Becas de Maestría de la Universidad de Antioquia, por la financiación de los derechos de matrícula para los semestres 2, 3 y 4.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado con este trabajo.

Referencias

1. Jiménez SI. Neoplasias mieloproliferativas: De la clínica a la biología molecular. *Acta Médica Colomb.* 2017;42(1):15-7. Disponible en: https://www.scielo.org/co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=50120-24482017000100015
2. Labastida-Mercado N, Galindo-Becerra S, Garcés-Eisele J, Colunga-Pedraza P, Guzman-Olvera V, Reyes-Núñez V, et al. The mutation profile of *JAK2*, *MPL* and *CALR* in Mexican patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2015;8(1):16-21. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2014.12.002>
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Leri SAP, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4 edición. 2017. 586 p. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>
4. Videla YP, Quintana S, Pérez Maturo J, Di Gerónimo V, Martín N, Pagani F. Mutaciones en *JAK2*, *MPL* y *CALR* en neoplasias mieloproliferativas: análisis de disociación de alta resolución. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam.* 2017;51(4):629-36. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53554497009>
5. Srour SA, Devesa SS, Morton LM, Check DP, Curtis RE, Linet MS, et al. Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001-2012. *Br J Haematol.* 2016;174(3):382-96. <https://doi.org/10.1111/bjh.14061>
6. Solano JC, Casas CP, Abello V, Solano MH. Características clínicas y paraclínicas de las neoplasias mieloproliferativas crónicas cromosoma filadelfia negativas. *Acta Médica Colomb.* 2012;37(2):66-73. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=163124275004>
7. Mehta J, Wang H, Iqbal SU, Mesa R. Epidemiology of myeloproliferative neoplasms in the United States. *Leuk Lymphoma.* 2014;55(3):595-600. <https://doi.org/10.3109/10428194.2013.813500>
8. Titmarsh GJ, Duncombe AS, McMullin MF, O'Rourke M, Mesa R, De Vocht F, et al. How common are myeloproliferative neoplasms? A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2014;89(6):581-7. <https://doi.org/10.1002/ajh.23690>
9. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Anuario estadístico 2019. Bogotá, D. C.: INC; 2021. Disponible en: <https://www.cancer.gov.co/conozca-sobre-cancer-1/publicaciones/anuario-estadistico-2019>
10. Wu Z, Zhang X, Xu X, Chen Y, Hu T, Kang Z, et al. The mutation profile of *JAK2* and *CALR* in Chinese Han patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *J Hematol Oncol.* 2014;7(1):1-10. <https://doi.org/10.1186/s13045-014-0048-6>
11. Abello V, Quintero G, Espinosa D, Solano MH, Casas CP, Saavedra D, et al. Descripción de las características clínicas de las neoplasias mieloproliferativas crónicas (NMPC). Primer informe del registro colombiano de NMPC. *Acta Médica Colomb.* 2017;42(1):35-41. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-886337>
12. León-Basantes G, Abello-Polo V, Casas-Patarroyo CP, Espinosa-Redondo D, Solano-Trujillo MH. Calidad de vida en pacientes con neoplasias mieloproliferativas crónicas Filadelfia negativas. *Acta Médica Colomb.* 2019;44(2):82-90. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=163162170005>
13. Sieza Y, Camilo I Di, Mazziotta L, Archuby ML, Riva ME, Orellano L. Distribución de mutaciones en *JAK2*, *MPL* y *CALR* en pacientes con sospecha de neoplasias mieloproliferativas crónicas Phi negativas provenientes de hospitales públicos de la provincia de Buenos Aires. *Rev Hematol.* 2018;22(2):151-6. Disponible en: <https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/20>
14. Song J, Hussaini M, Zhang H, Shao H, Qin D, Zhang X, et al. Comparison of the mutational profiles of primary myelofibrosis, polycythemia vera, and essential thrombocytosis. *Am J Clin Pathol.* 2017;147(5):444-52. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqw222>
15. Jaradat SA, Khasawneh R, Kamal N, Matalka I, Al-Bishtawi M, Al-Sweedan S, et al. Analysis of *JAK2V617F* mutation in Jordanian patients with myeloproliferative neoplasms. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2015;8(4):160-6. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2015.07.004>
16. Lundberg P, Karow A, Nienhold R, Looser R, Hao-Shen H, Nissen I, et al. Clonal evolution and clinical correlates of somatic mutations in myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2014;123(14):2220-8. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-11-537167>
17. Soliman EA, El-Ghban S, El-Aziz SA, Abdelaleem A, Shamaa S, Abdel-Ghaffar H. *JAK2*, *CALR*, and *MPL* mutations in Egyptian patients with classic Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2020;20(10):e645-51. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2020.05.011>
18. Benmoussa A, Dehbi H, Fehri S, Quessar A, Nadifi S. *JAK2-V617F* mutation in Moroccan patients with myeloproliferative disorders: Contribution, diagnosis and therapeutic prospects. *Pathol Biol.* 2011;59(4):2009-12. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2009.06.005>
19. Ojeda MJ, Bragós IM, Calvo KL, Williams GM, Carbonell MM, Pratti AF. *CALR*, *JAK2* and *MPL* mutation status in Argentinean patients with *BCR-ABL1*- negative myeloproliferative neoplasms. *Hematology.* 2018;23(4):208-11. <https://doi.org/10.1080/10245332.2017.1385891>

20. Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2017;129(6):667-79. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-10-695940>
21. Vannucchi AM, Antonioli E, Guglielmelli P, Rambaldi A, Barosi G, Marchioli R, et al. Clinical profile of homozygous *JAK2* 617V>F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood*. 2007;110(3):840-6. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-12-064287>
22. Pikman Y, Lee BH, Mercher T, McDowell E, Ebert BL, Gozo M, et al. MPLW515L is a novel somatic activating mutation in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *PLoS Med*. 2006;3(7):1140-51. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030270>
23. Speletas M, Katodritou E, Daiou C, Mandalab E, Papadakis E, Kioumi A, et al. Correlations of *JAK2*-V617F mutation with clinical and laboratory findings in patients with myeloproliferative disorders. *Leuk Res*. 2007;31(10):1053-1062. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2006.09.005>

ARTÍCULO ORIGINAL

Protección radiológica en terapias con ^{177}Lu DOTATOC: tiempo de aislamiento, estimaciones de dosis a personas representativas y recomendaciones al paciente

Radiation protection in ^{177}Lu -DOTATOC therapies: Isolation time, dose estimates to representative persons, and patient recommendations

Nathaly Barbosa¹, Franklin Niño², Lorena Sandoval¹, Erika Cely²

Fecha de sometimiento: 13/12/2021, fecha de aceptación: 06/06/2022

Disponible en Internet: 29/12/2022

<https://doi.org/10.35509/01239015.842>

Abstract

Background: ^{177}Lu -DOTA-peptide has shown efficacy in the treatment of neuroendocrine tumors, leading to an increase in the number of therapies at the Instituto Nacional de Cancerología (INC), Bogotá, Colombia. National and international regulations do not currently have protocols associated with the discharge of patients treated with ^{177}Lu .

Objective: This study aims to establish discharge recommendations for patients treated with ^{177}Lu -DOTATOC that guarantee safety conditions and radiation protection for caregivers and family members based on the evaluation of effective doses to this representative group.

Materials and methods: Retrospective analysis of ^{177}Lu -DOTATOC therapy administered to 9 patients with neuroendocrine tumors treated at the INC. Internal dosimetry was performed, and the dose rate was estimated for times after administration. Situations were modeled in representative people (patients and public) for effective dose estimation. Calculation includes doses after eight days and four cycles after treatment.

Results: Fast and slow effective half-life times were found to be 4.96 ± 0.94 h and 61.02 ± 4.14 h, respectively, with estimated dose rate at 1 m from the patient at 6 h of $25.5 \mu\text{Sv/h}$ and $9.0 \mu\text{Sv/h}$ at 24 h d. In representative individuals, a higher effective dose is found at sleeping with a partner for eight hours at 0.3 meters. The results are 10 % below the annual public limit and about 80 % below the limit for caregivers.

Conclusion: Except for clinical conditions, ^{177}Lu -DOTATOC therapy can be safely performed as outpatient treatment, with at least 6 hours of isolation after administration, or with a dose rate lower than $25.5 \mu\text{Sv/h}$, without affecting the existing radiation safety conditions for companions or caregivers, occupationally exposed personnel, and the public when the radiation protection recommendations suggested in this study are maintained.

Keywords: ^{177}Lu -DOTATOC, caregivers, radiation exposure, radiation protection

Resumen

Introducción: El ^{177}Lu -DOTA-péptido ha mostrado eficacia en el tratamiento de tumores neuroendocrinos, conllevando un aumento de terapias en el Instituto Nacional de Cancerología ESE. La normatividad nacional e internacional no cuenta actualmente con protocolos asociados al alta de pacientes tratados con ^{177}Lu .

Objetivo: El propósito de este estudio es establecer recomendaciones de alta de pacientes tratados con ^{177}Lu -DOTA-TOC que garanticen las condiciones de seguridad y protección radiológica a los cuidadores y familiares a partir de la evaluación de las dosis efectivas a este grupo representativo.

¹ Grupo Medicina Nuclear, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

² Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

Materiales y métodos: Análisis retrospectivo de terapias con ^{177}Lu -DOTATOC administradas a 9 pacientes con tumores neuroendocrinos. Se realizó dosimetría interna y se estimó la tasa de dosis para tiempos posteriores a la administración. Se modelaron situaciones a personas representativas (pacientes y público) para estimación de dosis efectiva para los cuatro ciclos de tratamiento.

Resultados: Se encontraron tiempos de semivida efectivo, rápido y lento de $4,96 \pm 0,94$ y $61,02 \pm 4,14$ horas, con tasa de dosis estimada a un 1 m del paciente a las 6 horas de $25,5 \mu\text{Sv/h}$ y de $9,0 \mu\text{Sv/h}$ a las 24 horas. En personas representativas se encuentra una mayor dosis efectiva a dormir con la pareja durante ocho horas a 0,3 m. Los resultados están 10% por debajo del límite de público anual y cerca de 80% por debajo del límite a cuidadores.

Conclusión: Salvo condiciones clínicas, las terapias con ^{177}Lu DOTATOC se pueden dar de alta de forma segura luego de 6 horas de aislamiento posteriormente a su administración, o con una tasa de dosis inferior a $25,5 \mu\text{Sv/h}$, sin afectar las condiciones de seguridad radiológica para acompañantes o cuidadores, personal ocupacionalmente expuesto y público en general, mientras se mantengan las recomendaciones de protección radiológica sugeridas en el presente estudio.

Palabras clave: ^{177}Lu DOTA-TOC, público, cuidadores, exposición, protección radiológica, dosimetría, tumores neuroendocrinos

Introducción

Los estudios clínicos con ^{177}Lu -DOTA-péptidos han permitido incluir estos radiofármacos como una opción terapéutica para pacientes con tumores neuroendocrinos (TNE) (1, 2). Debido a la evidencia clínica reciente, el número de terapias administradas ha aumentado en un 40% en los últimos dos años. Esto representa un reto para los centros de medicina nuclear, ya que estos suelen contar con un número reducido de cuartos dedicados a las terapias radiometabólicas, además de representar un aumento en la exposición de los trabajadores de la salud con el incremento del número de procedimientos por semana.

El ^{177}Lu tiene una semivida de 6,73 días, emite partículas beta con una energía máxima de 0.498 MeV y emisiones gamma con abundancias bajas de aproximadamente 6% para fotones de 113 keV y 10% para fotones de 208 keV (3). Las emisiones gamma permiten emplear gammagrafía con el fin de rastrear órganos y lesiones de interés; sin embargo, estas emisiones contribuyen en la exposición al cuidador y el público, lo que implica que los pacientes que reciben terapia con ^{177}Lu deben ser hospitalizados en habitaciones especialmente diseñadas con el fin de garantizar la protección radiológica del personal de salud, familiares y público en general (4). La normatividad nacional e internacional no cuenta con protocolos asociados al alta de pacientes tratados con ^{177}Lu ; por tanto, se suele acoger la guía 8.39 de la Comisión de Regulación Nuclear de

U.S., en la cual se dan las pautas para liberación de pacientes a los cuales se les administra material radiactivo (5), a las condiciones de exposición del Organismo Internacional de Energía Atómica (6), y finalmente, a la normatividad nacional en la que se debe tener en cuenta la posible exposición de público y cuidadores, las cuales no deben superar 1 mSv/año y 5 mSv/episodio, respectivamente (7). Adicionalmente, se debe considerar que los estudios reportados a la fecha han utilizado ^{177}Lu -DOTA-TATE y no ^{177}Lu -DOTA-TOC en el estudio de las condiciones de alta a pacientes (1, 4, 15, 18, 25, 27 y 28).

El propósito de este estudio es establecer un periodo mínimo de aislamiento para pacientes tratados con ^{177}Lu -DOTA-TOC, garantizando las condiciones de seguridad y protección radiológica del paciente, cuidadores y familiares.

Metodología

El radiofármaco ^{177}Lu -DOTA-TOC y la mezcla de aminoácidos para protección renal son preparados en la radiofarmacia del INC, según protocolo institucional, el día programado para la administración de la terapia. El paciente es hospitalizado en habitaciones diseñadas para garantizar la protección radiológica de los trabajadores, los pacientes y el medio ambiente; el proceso es dirigido por el médico nuclear, y el

radiofármaco es administrado por el tecnólogo de terapias: todo el proceso cuenta con el apoyo del personal de enfermería. Se inicia con la administración de antieméticos y la infusión de aminoácidos durante 30 minutos, al cabo de los cuales se da comienzo a la aplicación del radiofármaco mediante una bomba de infusión blindada durante de 1 hora. La infusión de aminoácidos continúa durante 3,5 horas más, para un total de 4 horas. Una vez finalizada la administración del medicamento, el personal de enfermería controla los signos vitales del paciente. El paciente pernocta al menos una noche tras la administración de la terapia y durante este tiempo el profesional de medicina nuclear sigue el estado del paciente, los eventos adversos a la terapia o a los aminoácidos, así como la presencia de síntomas carcinoides (8). La administración del ^{177}Lu -DOTA-TOC se realiza cada 6 semanas hasta administrar de 4 a 6 ciclos de tratamiento. El protocolo institucional fue reportado previamente (9).

Protocolo de atención y de dosimetría interna

Análisis retrospectivo a 9 pacientes con TNE gastroenteropancreáticos, a quienes fue administrada terapia metabólica con ^{177}Lu -DOTA-TOC durante el primer semestre del año 2020, de acuerdo con el protocolo institucional (9). Se midió y registró la actividad administrada (A_0) de ^{177}Lu -DOTA-TOC para cada paciente. Finalizada la infusión, se midió la tasa de dosis en las posiciones anterior y posterior a 0,3 y 1 m a la altura del hipocondrio derecho y epigastrio. Se usó un detector Geiger Müller Ludlum 14C, previamente calibrado.

Como parte del protocolo institucional en el primer ciclo de tratamiento, se realiza una dosimetría interna con el fin de calcular la dosis absorbida recibida en médula ósea, riñones, hígado y otros órganos de interés, al igual que para las lesiones tumorales de mayor avidez y tamaño. Fueron adquiridas una serie de imágenes planares con un SPECT-CT GE Discovery 670® doble cabezal, cristal de yoduro de sodio 3/8", colimador de mediana energía (MEGP), ventana del 20% en 208 keV con ventanas para dispersión del 6% a ambos lados del fotópico en modo continuo y velocidad de camilla de 16 cm/min. Las imágenes fueron adquiridas para todos los pacientes en

tiempos aproximados de 24, 48, 72 y 144 horas. Las imágenes son procesadas en el software libre FIJI (10). Se define una región de interés (ROI, por sus siglas en inglés) que cubra todo el cuerpo del paciente (WB) y una ROI de fondo rectangular en una región del FoV (campo de visión, por sus siglas en inglés) que no incluya el ROI del cuerpo del paciente; se determinó el número de píxeles y las cuentas medias en la ROI. Con esta información, se calcula el número de cuentas en la proyección anterior (IA) y en la proyección posterior (IP).

La actividad se calcula en cada punto de medición $A_{retenida}(t)$ mediante el método de las vistas conjugadas (11), siguiendo la formulación:

$$A_{retenida}(t) = \sqrt{I_A(t) * I_P(t)} * C$$

Donde el factor de calibración C se determinó previamente a la obtención de las imágenes, usando maniqués con actividades conocidas y en técnicas de adquisición similares a las ya descritas.

Cálculo de la actividad retenida y tiempo de semivida efectivo

Las curvas de actividad retenida-tiempo ($A_{retenida}(t)$ vs t) fueron ajustadas a una biexponencial, considerando una eliminación temprana asociada al compartimento sanguíneo y una eliminación tardía propia de los órganos con retención del radiofármaco (12, 13). Se encontraron los tiempos de semivida efectivos de eliminación rápida ($T_{\frac{1}{2}corto}$) y lenta ($T_{\frac{1}{2}largo}$). Se estimó la actividad retenida al momento del alta $A_{alta}(6h, 24h)$, para el tiempo total de hospitalización ($t = 6$ y 24 horas) y los parámetros del ajuste (a, c), como:

$$A_{alta}(6h, 24h) = A_0 \left(a \cdot e^{-\ln(2) \frac{t}{T_{\frac{1}{2}corto}}} + c \cdot e^{-\ln(2) \frac{t}{T_{\frac{1}{2}largo}}} \right)$$

Estimación de dosis a personas representativas

La estimación de la dosis efectiva recibida por la persona representativa en un tiempo efectivo de exposición al paciente $D(t_{\text{exposición}})$, a una distancia efectiva entre el paciente y la persona (d) y un factor de ocupación T, se obtiene mediante la relación:

$$D(t_{\text{exposición}}) = \frac{\Gamma \cdot T \cdot \int_0^{t_{\text{exposición}}} A_{\text{alta}}(6h, 24h) \cdot dt}{d^2} \quad (\text{Ecuación 1})$$

Se utilizó una constante gamma, Γ , a 0,3 m de $4.0 \times 10^{-3} \pm 1.3 \times 10^{-3} \frac{\mu\text{Sv}}{\text{h} \cdot \text{MBq}}$ y a 1 m de $6.0 \times 10^{-3} \pm 0.7 \times 10^{-3} \frac{\mu\text{Sv}}{\text{h} \cdot \text{MBq}}$, determinadas previamente.

Siguiendo reportes similares encontrados en la literatura, se contemplaron las siguientes situaciones para la estimación de dosis (14, 15):

- El paciente duerme con su pareja, después de 6 horas de salir del INC: 8 horas a 0,3 m; 8 horas a 1 m.
- Suponiendo que el paciente es el padre o cuidador principal de un infante, se aplicaron los siguientes patrones de contacto, dependiendo de la edad del infante:
 1. Infante menor de 1 año: el paciente pasará 3 horas por día a 0,3 m; 6 periodos de 30 min por día a 1 m.
 2. Infante entre 1 a 2 años: el paciente pasará 4 periodos de 25 minutos a 0,3 m; 3 horas a 1 m.
 3. Infante entre 2 a 5 años: el paciente pasará 2 horas a 0,3 m; 5 horas a 1 m del niño.
 4. Infante entre 5 a 11 años: el paciente pasará 1 hora a 1 m; 5 horas a 1 m del niño.
 5. Infante mayor de 11 años: el paciente pasará 1 hora a 0,3 m; 4 horas a 1 m del niño.

- Se supone una permanencia de 8 horas a 1 m del compañero de trabajo, al siguiente día de recibir la terapia.
- Si el paciente trabaja con niños, se asumen 3 horas a 1 m y 3 horas a 0,3 m, al siguiente día de recibir la terapia.

Para las situaciones de protección radiológica descritas, fueron calculadas las dosis efectivas a las personas representativas (familiares, cuidadores y acompañantes). La dosis efectiva fue calculada bajo el esquema actual de 24 horas de hospitalización; se calculó y comparó la dosis para las mismas situaciones asumiendo el egreso del paciente a las 6 horas post administración.

Resultados

Se incluyeron en el estudio los datos de 9 pacientes con TNE gastroenteropancreáticos, 6 mujeres y 3 hombres, con edades entre 40 y 69 años. Para los nueve pacientes del estudio, el promedio de la actividad administrada de $^{177}\text{Lu-DOTA-TOC}$ fue $7322,5 \pm 405,6$ MBq. A través de la adquisición de los rastreos cuantitativos realizados con la gammacámara, se determinó la actividad retenida en cuerpo completo en un lapso de 0-120 horas. La Figura 1 muestra un ajuste bi-exponencial para la retención de los pacientes ($A_{\text{retenida}}/A_{\text{administrada}}$), donde los valores del ajuste muestran que el tiempo de semivida corto es de $T_{1/2\text{Corto}} 4,96 \pm 0,94$ h y el tiempo largo $T_{1/2\text{Largo}}$ es de $61,02 \pm 4,14$ h para la muestra de pacientes. Con los valores del ajuste se estima la actividad retenida a las 6 horas pos-administración $A_{\text{retenida}}(6h) = 3491,8 \pm 855,6$ MBq, y a las 24 h $A_{\text{retenida}}(24h) = 1075,4 \pm 94,3$ MBq, lo que representa una disminución del 69% en la actividad retenida y por tanto, en las tasas de dosis para este intervalo de tiempo.

Finalmente, con las actividades estimadas a las 6 y 24 h, y los valores de las constantes gamma, se calculan las tasas de dosis promedio a estas mismas horas, encontrando a 1 m de distancia una tasa de dosis de 43,8, 25,5 y 9,0 $\mu\text{Sv/h}$, a las 0, 6 y 24 horas respectivamente; los rangos y valores a 0,3 m pueden verse en la Tabla 1.

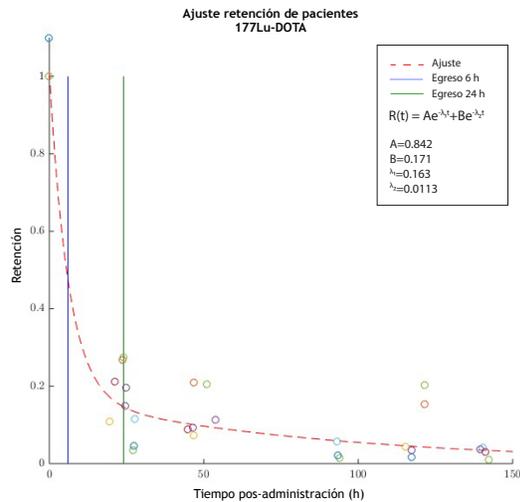


Figura 1. Curva de ajuste de retención postterapia en cuerpo completo normalizada a la actividad administrada. La línea azul vertical indica un egreso a las 6 horas y la verde a las 24 horas.

Tabla 1. Percentil 75 y rango de las tasas de dosis medidas, a 0,3 y 1 m, de los pacientes tras la administración de terapia con ¹⁷⁷Lu-DOTATOC. A las 0 h, se realiza una medición directa de la tasa de dosis; a las 6 y 24 h, se estimaron con base en la actividad retenida en esos tiempos.

	Tiempo (h)	(μSv/h)	
		0,3 m	1,0 m
¹⁷⁷ Lu-DOTATOC	0	324,4 [282,7 - 329,8]	43,8 [38,2 - 44,5]
	6	188,8 [124,5 - 197,1]	25,5 [16,8 - 26,6]
	24	66,8 [12,4 - 88,5]	9,0 [1,7 - 12,0]

Estimación de dosis a personas representativas

La Figura 2 presenta cuatro de las nueve situaciones consideradas para la estimación de dosis recibida, resaltando la situación en la cual el paciente es padre o cuidador de un niño de 1 a 2 años, los cuales requieren mayor atención y contacto con el paciente. Las barras muestran el valor de dosis para cada una de las cuatro situaciones; en cada caso se graficó la dosis hasta por ocho días posteriores a la administración, asumiendo el caso

más conservador en el cual la situación persiste todos los días evaluados en la misma frecuencia e intensidad para un ciclo de tratamiento. Puede observarse una disminución de hasta el 80% en las dosis recibidas en el octavo día, comparadas con las del día del egreso.

Asumiendo que:

- 1) El tiempo de semivida media efectivo no cambia entre ciclos (16);
- 2) La exposición es idéntica los ocho días posteriores a la terapia;
- 3) La exposición es idéntica en los cuatro ciclos de tratamiento;
- 4) La exposición a radiación es debida solamente a irradiación externa en las 9 situaciones mencionadas en la sección “Estimación de dosis a personas representativas”.

Se estimó la dosis más conservadora a 1 y 0,3 m mediante la Ecuación 1, para el alta a las 6 y 24 horas post administración (ver Tabla 2). Se evidencia que la situación que presenta una mayor dosis efectiva con el egreso a las 6 horas es dormir con la pareja durante 8 horas a 0,3 m, mientras que, en el contacto con niños de 5 a 11 años, a 1 m durante una hora, la exposición es significativamente menor que las otras situaciones.

Discusión

La excreción del ¹⁷⁷Lu-DOTA-TOC no ligado fue medida indirectamente determinando la actividad retenida dentro del paciente, en diferentes tiempos, con ayuda de imágenes adquiridas con gammacámara. Los resultados muestran que la eliminación del ¹⁷⁷Lu tiene dos fases, una rápida de 4,96 h y una lenta de 61,02 h, con lo que, en las primeras 6 horas pos-administración, se retiene una actividad entre 45-50%, coincidiendo con valores similares reportados en la literatura para terapias peptídicas con ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE (17, 18). La similitud puede entenderse si se considera que estudios dosimétricos que compararon el ¹⁷⁷Lu-DOTA-TOC con el ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE, mostraron un aclaramiento sanguíneo del ¹⁷⁷Lu-DOTA-TOC ligeramente más rápido que el del ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE, pero sin significación estadística (prueba ANOVA p>0,05) (19). Sin embargo, el mismo estudio

mostró que la actividad acumulada excretada en la orina fue mayor para ¹⁷⁷Lu-DOTA-TOC que para ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE. Se encuentra además que mantener al paciente en aislamiento durante al menos 6 horas permite gestionar ese 55% de la actividad excretada, como residuos radiactivos líquidos,

los cuales son almacenados para decaimiento y posteriormente diluidos, garantizando que su concentración de actividad está por debajo del nivel de dispensa en concentración de actividad de 7,40 E+02 Bq/L por mes (20).

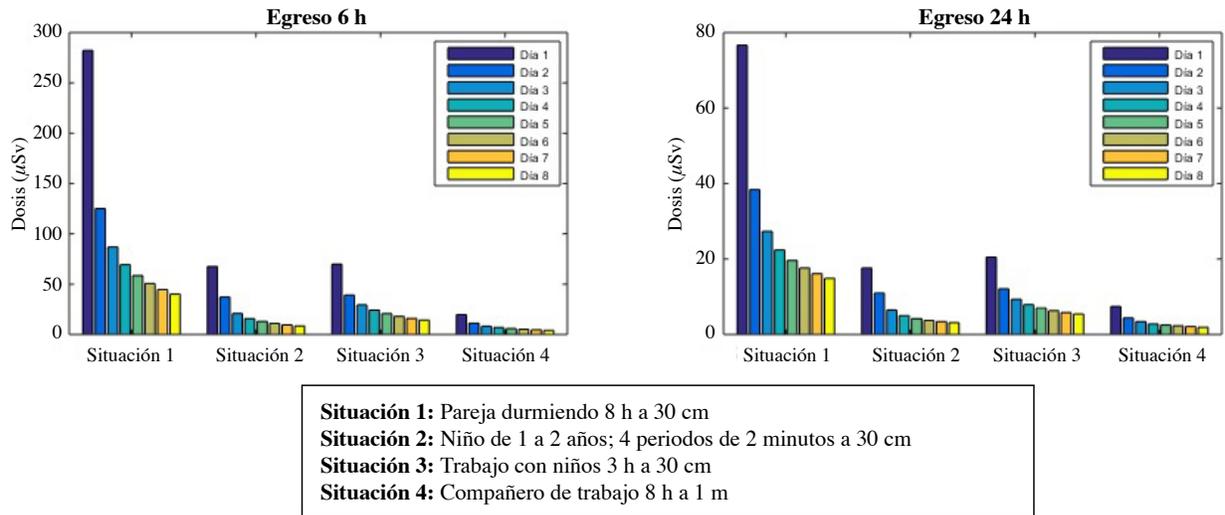


Figura 2. Dosis efectiva estimada para cuatro de las situaciones modeladas asumiendo egreso del paciente a las 6 y 24 horas, durante los 8 días post administración para un ciclo de tratamiento.

Tabla 2. Dosis calculadas a familiares, cuidadores y acompañantes durante ocho días posteriores a la terapia con salida a las 6 y 24 horas, para un tratamiento completo (cuatro ciclos). En los escenarios de exposición con niños de 1-2 años y <1 año, se asumen exposiciones fijas que se repiten seis y cuatro veces al día, respectivamente.

Situación	Distancia (m)	Tiempo de exposición	Dosis estimada (6 h) [µSv]		Dosis estimada (24 h) [µSv]	
Transporte al momento del alta	1	2h	40,8	± 6,3	13,0	± 6,6
	0,3	2h	382,6	± 59,3	96,4	± 48,5
Pareja o cuidador	1	8h/día	322,8	± 50,0	125,7	± 63,3
	0,3	8h/día	3029,9	± 469,7	931,6	± 468,9
Niño < 1 año	1	3h	144,5	± 22,7	53,4	± 27,7
	0,3	30 min x 6	1374,5	± 213,1	408,2	± 205,4
Niño [1-2] años	1	3h	146,4	± 22,7	55,1	± 27,7
	0,3	25 min x 4	733,1	± 113,6	217,6	± 109,6

En Colombia, la normativa vigente no establece criterios para la hospitalización o aislamiento institucional por medidas de protección radiológica diferentes al ^{131}I . La Resolución 181434 (21) se acoge a las recomendaciones del OIEA, en las que se establece como condición de egreso una actividad retenida de 1100 MBq de ^{131}I , correspondiente a una tasa de dosis de aproximadamente 70 $\mu\text{Sv/h}$ a 1 m, y con la que no se superaran las dosis a cuidadores en más de 5 mSv/episodio. Realizando la analogía con el ^{177}Lu , se encontró, que incluso con una actividad de 7322,5 MBq, la tasa de dosis a 1 m del paciente era de 43,8 $\mu\text{Sv/h}$, siendo muy inferior a los 70 $\mu\text{Sv/h}$. Lo anterior claramente conlleva a modificaciones en las recomendaciones de protección radiológica asociadas, ya que no es útil el criterio de 70 $\mu\text{Sv/h}$ con el fin de mantener las dosis a cuidadores por debajo de los límites normativos. Otros países han definido el criterio de alta para ^{177}Lu partiendo de las tasas de exposición a 1 m, en lugar de la actividad retenida; este es el caso de Australia, en donde el criterio de alta corresponde a una tasa de dosis de 25 $\mu\text{Sv/h}$ a 1 m (17). En nuestro estudio se encuentra una tasa de dosis de $25,5 \pm 3,5$ $\mu\text{Sv/h}$ a las 6 h, siendo mayor que lo reportado en tres de los nueve pacientes estudiados. Particularmente en Alemania, el procedimiento para el alta está claramente definido: la tasa de dosis al momento del alta debe ser medida y documentada individualmente. Luego, se asume una reducción mono-exponencial de la tasa de dosis, y la dosis al público en el ambiente del paciente se estima integrando la tasa de dosis, y dependerá también de la distancia con el paciente (22, 23). Si bien el procedimiento está descrito para el ^{131}I puede ser aplicado para las terapias peptídicas con ^{177}Lu -DOTA-TOC-DOTA-TATE de TNE.

La metodología empleada en el estudio, a diferencia de los demás reportados en la literatura, incluye el decaimiento de la actividad a lo largo de los días, el tiempo de permanencia con las personas representativas y la contribución de todos los ciclos de tratamiento. Se evidencia que –si el paciente es dado de alta a las 6 horas pos-administración, y asumiendo los criterios más conservadores para el cálculo de las dosis, incluso si no se siguen ninguna de las recomendaciones de protección radiológica en casa–:

- El cuidador o pareja tienen un mayor riesgo radiológico, ya que la dosis efectiva acumulada durante los cuatro ciclos de tratamiento será de 40 - 323 μSv a 1 m, y de 382 - 3030 μSv a 0,3 m. Este resultado está tan solo 10% por debajo del límite de público anual y cerca de 80% por debajo del límite a cuidadores. Los resultados reportados a 1 m son comparables con el estudio de Calais, *et al.*, 2014 (17), en que la dosis media monitoreada con dosímetros digitales a 25 cuidadores hasta por 5 días, fue de 40 μSv , en un rango de 10 - 470 μSv por los 4 ciclos de tratamiento.
- Las situaciones en las que se puede llegar a superar el límite de dosis al público son: el contacto con niños < 1 año, o con niños de 2-5 años y/o el trabajo con niños, todas a 0,3 m.
- En el transporte al momento del egreso, considerando un viaje de 2 horas desde la institución hasta la residencia del paciente, si el familiar o cuidador permaneciera en contacto (0,3 m), recibiría una tercera parte del límite de dosis para personal del público.

Por lo anterior, resulta evidente que el paciente debe contar con recomendaciones al alta para minimizar las dosis de exposición de las personas representativas mencionadas. En el caso del egreso a 24 h, no se supera el límite de dosis al público (incluido el transportista), siendo así posible el alta sin restricciones en casa; sin embargo, se recomienda mantener las restricciones con niños teniendo en cuenta que corresponden a situaciones significativas en el escenario de alta a las 6 horas. Además, deberá tenerse el criterio clínico para el *alta médica* relacionado con lo descrito en el protocolo institucional, donde se muestra que la mayoría de los efectos adversos fueron de toxicidad grado I a II y se presentaron 24 a 48 horas después de la infusión del radiofármaco (9).

Basándonos en los resultados encontrados es importante aclarar que, al mantener las restricciones de protección radiológica, se garantiza que las dosis estén por debajo de las calculadas en este estudio. Las recomendaciones sugeridas son:

- No dormir con la pareja durante la primera

noche tras la administración de la terapia.

- Mujeres embarazadas y niños menores de 10 años no podrán visitar al paciente.
- Si convive con niños menores de 10 años, dejará que otra persona se encargue de su cuidado. De no ser posible, deje que los niños se alojen en otra parte.
- Si el paciente trabaja con niños menores de 5 años, se le deberá dar una incapacidad médica durante 3 a 6 días, a criterio del médico tratante.

Debido a los resultados favorables reportados en los nuevos ensayos clínicos con ^{177}Lu -DOTA-TATE/ DOTA-TOC y ^{177}Lu -PSMA, se espera un aumento significativo en la prescripción de terapias con ^{177}Lu en el país. Un incremento en el número de terapias supone el aumento de la dosis ocupacional del personal que se encarga de la preparación y administración de esta (24, 25, 26). El alcance del presente trabajo no incluyó la estimación de las dosis por los trabajadores del Instituto. Como una aproximación, se toman las dosis efectivas reportadas por paciente, recibidas por el personal de enfermería, radiofarmacia y medicina/física, de 5 μSv , 4 μSv y 2 μSv , respectivamente (26, 27). Las dosis mostradas son bajas, pero se debe considerar que, aumentar el número de pacientes se genera un incremento en la exposición de trabajadores. Por ejemplo, con 5 pacientes atendidos por semana, podría ser de hasta 1,3 mSv/año. Esta dosis sería acumulativa con las dosis que reciba el trabajador realizando otras actividades en medicina nuclear con exposición a radiación ionizante.

Perspectivas

Considerando que el estudio fue retrospectivo y basado en la actividad retenida estimada a través de imágenes cuantificables, las tasas de dosis fueron estimadas usando la constante gamma de exposición; sin embargo, la diferencia en los biotipos de los pacientes puede influir en este cálculo y, por tanto, en la dosis efectiva estimada a cuidadores, personal de salud y tiempos de alta del paciente. En tal sentido, se recomienda contemplar el cálculo de la constante

gamma específica por biotipos, con el objetivo de establecer la correlación existente entre el biotipo, la dosis efectiva y tiempo de alta.

Este estudio podría ser extrapolable a pacientes que sean tratados con ^{177}Lu -PSMA, teniendo en cuenta la similitud en la tasa de dosis de un paciente tratado con ^{177}Lu -DOTA y ^{177}Lu -PSMA, que los tiempos de semivida efectivos son similares ya que el aclaramiento en sangre es más rápido para el PSMA que para el DOTA (22).

Conclusión

Salvo condiciones clínicas, las terapias con ^{177}Lu DOTATOC se pueden dar de alta de forma segura luego de 6 horas de aislamiento tras la administración, o con una tasa de dosis inferior a 25,5 $\mu\text{Sv/h}$, sin afectar las condiciones de seguridad radiológica para acompañantes o cuidadores, personal ocupacionalmente expuesto y público en general, siempre y cuando se cumpla con las recomendaciones de protección radiológica sugeridas en el presente estudio.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Ninguno que declarar.

Referencias

1. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, *et al.* Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2017;376(2):125-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427>
2. Kaltsas GA, Papadogias D, Makras P, Grossman AB. Treatment of advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogues. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12(4):683-99. <https://doi.org/10.1677/erc.1.01116>
3. Radionuclide half-life measurements. NIST. 2009 [citado 20 de noviembre de 2021]. Available from: <https://www.nist.gov/pml/radionuclide-half-life-measurements>
4. Abuqbeith M, Demir D, Uslu-Bešli L, Yeyin N, Sönmezoğlu K. Blood clearance and occupational exposure for ¹⁷⁷Lu-DOTATATE compared to ¹⁷⁷Lu-PSMA radionuclide therapy. *Radiat Environ Biophys.* 2018;57(1):55-61. <https://doi.org/10.1007/s00411-017-0721-6>
5. U.S. nuclear regulatory commission. Introduction A. Release of patients administered radioactive materials. 1997. Available from: <https://www.nrc.gov/docs/ML0833/ML083300045.pdf>
6. La Agencia para la Energía Nuclear de la Organización de Cooperación y Desarrollo Económicos (AEN/OCDE) el Organismo internacional de energía atómica (OIEA). Normas básicas internacionales de seguridad para la protección contra la radiación ionizante y para la seguridad de las fuentes de radiación. Colección seguridad N° 115. 1997 [citado 20 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://www.ilo.org/global/topics/safety-and-health-at-work/resources-library/publications/WCMS_154389/lang-es/index.htm
7. ICRP. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. Publication 103. Ann. ICRP. 37(2-4):1-332. Available from: <https://www.icrp.org/publication.asp?id=ICRP%20Publication%20103>
8. Kwekkeboom DJ. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: Toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol.* 2008;26(13):2124-30. <https://doi.org/10.1200/jco.2007.15.2553>
9. De los Reyes A, Llamas-Olier A, Martí A, Fierro F, Rojas L, Martínez MC, *et al.* Eficacia de lutecio-177 DOTATATE/TOC en pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados en estado avanzado. Ensayo clínico fase II. *Rev Colomb Cancerol.* 2021;25(1):13-24. <https://doi.org/10.35509/01239015.132>
10. Schindelin J, Arganda-Carreras I, Frise E, Kaynig V, Longair M, Pietzsch T, *et al.* Fiji: An open-source platform for biological-image analysis. *Nat Methods.* 2012;9(7):676-82. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2019>
11. Siegel JA, Thomas SR, Stubbs JB, Stabin MG, Hays MT, Koral KF. MIRD pamphlet No. 16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates. *J Nucl Med.* 1999;40(2):375-61S. PMID: [10025848](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10025848/)
12. Kabasakal L, Toklu T, Yeyin N, Demirci E, Abuqbeith M, Ocak M, *et al.* Lu-177-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen inhibitor therapy in patients with castration-resistant prostate cancer: Stability, bio-distribution and dosimetry. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2017;26(2):62-8. <https://doi.org/10.4274/mirt.08760>
13. EMA. EndolucinBeta. European Medicines Agency. 2018 [citado 20 de noviembre de 2021]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/endolucinbeta>
14. Barrington SF, Kettle AG, O'Doherty MJ, Wells CP, Somer EJ, Coakley AJ. Radiation dose rates from patients receiving iodine-131 therapy for carcinoma of the thyroid. *Eur J Nucl Med.* 1996;23(2):123-30. <https://doi.org/doi:10.1007/BF01731834>
15. Levart D, Kalogianni E, Corcoran B, Mulholland N, Vivian G. Radiation precautions for inpatient and outpatient ¹⁷⁷Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours. *EJNMMI Phys.* 2019;6(1):7. <https://doi.org/10.1186/s40658-019-0243-1>
16. Garske U, Sandström M, Johansson S, Sundin A, Granberg D, Eriksson B, *et al.* Minor changes in effective half-life during fractionated ¹⁷⁷Lu-Octreotate therapy. *Acta Oncol.* 2012;51(1):86-96. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2011.618511>
17. Calais PJ, Turner JH. Radiation safety of outpatient ¹⁷⁷Lu-octreotate radiopeptide therapy of neuroendocrine tumors. *Ann Nucl Med.* 2014;28(6):531-9. <https://doi.org/10.1007/s12149-014-0843-8>
18. Fitschen J, Knoop B, Behrendt R, Knapp WH, Geworski L. Äußere strahlenexposition und effektive halbwertszeit bei therapie mit Lu-177-dota-tate. *Z Für Med Phys.* 2011;21(4):266-73. <https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2011.05.001>
19. Esser JP, Krenning EP, Teunissen J, Kooij PPM, van Gameren AL, Bakker WH, *et al.* Comparison of [(¹⁷⁷)Lu-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate and [(¹⁷⁷)Lu-DOTA(0),Tyr(3)] octreotide: Which peptide is preferable for PRRT? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33(11):1346-51. <https://doi.org/10.1007/s00259-006-0172-9>
20. Colombia. Ministerio de Minas y Energía, Resolución 41178 de 2016. Diario Oficial No. 50.079. Disponible en: <https://faolex.fao.org/docs/pdf/col162160.pdf>
21. Colombia. Ministerio de Minas y Energía, Resolución 181434 de 2002. Diario Oficial No. 45.027. Disponible en: <https://sequimed.com.co/wp-content/uploads/2018/07/RESOLUCION-18-1434-DE-2002.pdf>
22. Olmstead C, Cruz K, Stodilka R, Zabel P, Wolfson R. Quantifying public radiation exposure related to lutetium-177 octreotate therapy for the development of a safe outpatient treatment protocol. *Nuclear Medicine Communications.* 2015;36:129-34. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000232>
23. Kurth J, Krause BJ, Schwarzenböck SM, Stegger L, Schäfers M, Rahbar K. External radiation exposure, excretion, and effective half-life in ¹⁷⁷Lu-PSMA-targeted therapies. *EJNMMI Res.* 2018;8:32. <https://doi.org/10.1186/s13550-018-0386-4>

24. Fitschen J, Knoop B, Behrendt R, Knapp WH, Geworski L. External radiation exposure and effective half-life in Lu-177-Dota-Tate therapy. *Z Med Phys.* 2011;21(4):266-73. <https://doi.org/10.1016/j.zemedi.2011.05.001>
25. Raharja CD. Assessing dose administration of Lu-177 Dotatate therapy: Quantifying the residual dose. *CRPA-ACRP Bulletin.* 2018 [citado 20 de noviembre de 2021]. Available from: <https://crpa-acrp-bulletin.ca/fr/2018/11/07/assessing-dose-administration-of-lu-177-dotatate-therapy-quantifying-the-residual-dose/>
26. Erwin W. External radiation exposures from lutetium-177 DOTATATE therapy patients. *J Nucl Med.* 2015;56(supl.3):1246. Available from: https://jnm.snmjournals.org/content/56/supplement_3
27. Bakker WH. Practical aspects of peptide receptor radionuclide therapy with [¹⁷⁷Lu][DOTA0, Tyr3]octreotate. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;50(4):265-71. PMID: [17043624](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17043624/)

REPORTE DE CASO

Tumores renales de pacientes con riñones en herradura: reporte de 2 casos clínicos

Kidney tumors in patients with horseshoe kidneys: Report of two clinical cases

Luis M. Becerra^{1,2}, Cristina Domínguez³, Gustavo Ramos¹, Marino Cabrera², Jorge A. Forero², Angie Ramírez², Rodolfo Varela²

Fecha de sometimiento: 22/09/2020, fecha de aceptación: 16/03/2021

Disponible en internet: 30/12/2022

<https://doi.org/10.35509/01239015.727>

Abstract

Horseshoe kidney (HSK) is the most common congenital renal fusion anomaly. Incidence of renal cell tumor in horseshoe kidney is similar to that of patients with normal-structure kidneys; however, the risk of developing transitional cell cancer increases 2 to 6 times. The presence of any renal malformation may change the surgical treatment plan, where an organ-sparing surgery is sought. Two clinical cases of tumors (clear cell renal carcinoma and urothelial carcinoma) in horseshoe kidneys are described, which underwent open and laparoscopic radical heminephrectomy.

Keywords: Horseshoe kidneys, renal cell carcinoma, urothelial carcinoma

Resumen

El riñón en herradura (RH) es la anomalía congénita de fusión renal más común. La incidencia del tumor de células renales en riñón en herradura es similar a la de los pacientes con riñones de estructura normal; en cambio, el riesgo de desarrollar cáncer de células transicionales aumenta entre 2 a 6 veces. La presencia de cualquier malformación renal puede cambiar el plan de tratamiento quirúrgico y se busca realizar una cirugía con preservación de órgano. Se describen 2 casos clínicos de tumores (carcinoma renal de células claras y tumor urotelial) en riñones en herradura llevados a heminefrectomía radical abierta y laparoscópica.

Palabras clave: riñones en herradura, carcinoma de células renales, tumor urotelial

Introducción

El riñón en herradura (RH) es la anomalía congénita de fusión renal más común; se presenta aproximadamente en el 0,25% de la población, con una incidencia en hombres 2:1 frente a las mujeres. Los pacientes a menudo son asintomáticos y la anomalía se descubre durante los estudios de imagen realizados por otros motivos; sin embargo, cuando los síntomas están presentes, se relacionan con hidronefrosis, infección o la formación de cálculos (1-6).

La incidencia del tumor de células renales en riñón en herradura es similar a la de los pacientes con riñones de estructura normal, en cambio, el riesgo de desarrollar cáncer de células transicionales aumenta entre 2 a 6 veces (1). Debido a su escasa movilidad y forma anormal de vasculatura, los cirujanos deben prestar mucha atención a todas estas variaciones anatómicas. Se presentan 2 casos de tumores en pacientes con riñón en herradura: el primero, corresponde a un tumor de células renales; el segundo, a un tumor urotelial.

¹ Urología Oncológica, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia

² Unidad Funcional Urología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

³ Urología, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

Caso 1

Mujer de 53 años con cuadro de dolor lumbar derecho, pélvico y hematuria macroscópica. Examen físico con dolor en hipogastrio, sin irritación peritoneal ni masas palpables.

En las imágenes, se documentan por tomografía axial computarizada de abdomen, riñones en herradura con una masa de 8 cm dependiente del riñón derecho (Figura 1), con estudios de extensión negativos para metástasis.

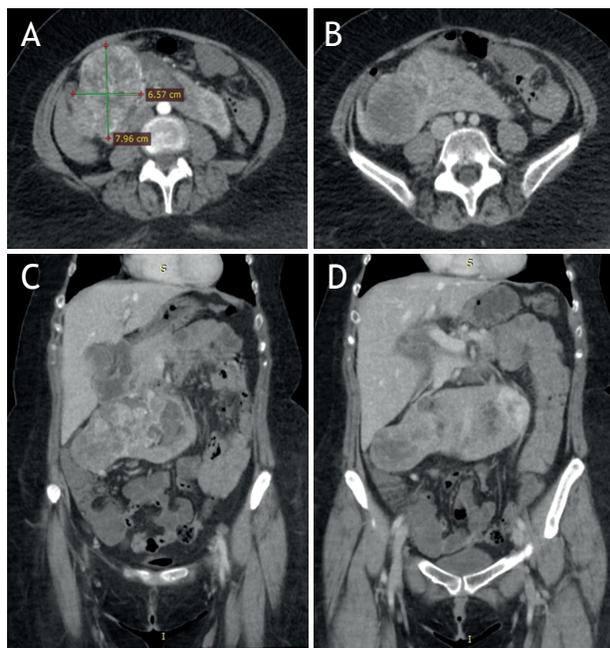


Figura 1. Tomografía axial computarizada contrastada preoperatoria, A) Corte axial en fase arterial B) Corte axial más caudal a imagen A en fase venosa C y D) Reconstrucciones coronales en fase arterial. En todas las imágenes, reemplazado toda la unidad derecha del riñón en herradura se identifica una masa de morfología irregular, contornos bien definidos, con realce heterogéneo que mide 6.57x7.96x6.23 cm

A la paciente se le realiza una heminefrectomía radical derecha vía abierta, con incisión de laparotomía mediana, donde se identifican riñones en herradura, con una masa renal en la unidad derecha de aproximadamente 8 cm de diámetro mayor. Se encuentra una arteria y vena renal única en cara anterior y superior del riñón. Se completa

la liberación renal, ligadura y sección del uréter, vena gonadal e hilio renal sin complicaciones. Se confirma isquemia del istmo renal por donde se secciona y se sutura con vycril 3-0 dejando surgicell en el tejido cruento (Figura 2). El tiempo quirúrgico fue de 180 minutos, sangrado aproximado de 800 cc sin complicaciones.

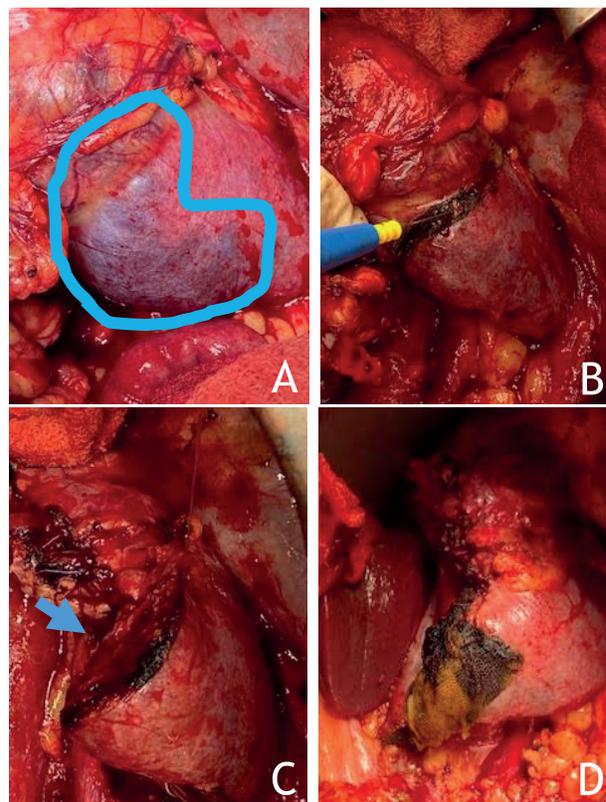


Figura 2. A) Delimitado en azul, zona de isquemia del istmo posterior a ligadura y corte del hilio renal. B) Sección con electrocauterio del istmo en área delimitada por la necrosis. C) Adecuada perfusión y sangrado posterior a sección de hemiriñón derecho. D) Lecho quirúrgico con adecuado control hemostático, surgicell en posición

La patología del espécimen quirúrgico demuestra un carcinoma de células renales tipo células claras WHO/ISUP 4, tamaño tumoral de 9x8cm y con presencia de características sarcomatosas en un 10%, márgenes negativos. Clasificándolo como un pT2 N0 M0 R0.

La paciente presenta un adecuado control postoperatorio al mes de seguimiento.

Caso 2

Hombre de 65 años, con antecedente de adenocarcinoma de próstata cT1c Nx M0, PSA <10, Gleason grado grupo 1, tratado con radioterapia externa y posteriores controles negativos por 14 años. Consulta por dolor lumbar derecho, documentándose una ureterolitiasis derecha con riñones en herradura. Es llevado a ureterolitotomía endoscópica derecha, con hallazgo de lesión tumoral en pelvis renal, de la cual se toma biopsia. El reporte de patología evidencia carcinoma urotelial papilar de bajo grado.

Se realiza angioresonancia nuclear magnética de abdomen, evidenciando riñones en herradura con dilatación de cálices superiores derechos, engrosamiento urotelial de aspecto infiltrativo en cálices superiores, en la pelvis y el uréter proximal derecho (Figura 3). Cistoscopia que evidencia tumor papilar retro trigonal derecho, por lo que es llevado a resección transuretral de tumor vesical con reporte de histopatología de tumor urotelial de alto grado, compromiso de tejidos subepiteliales no musculo invasivo. Tomografía de Tórax sin alteraciones. Creatinina: 0,84. Cistoscopia de control sin lesiones.

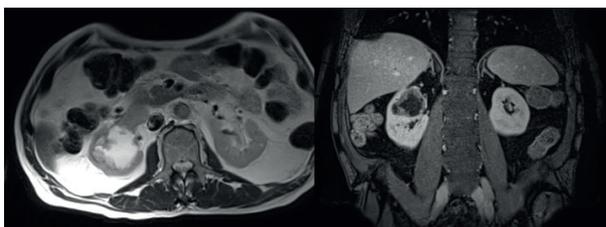
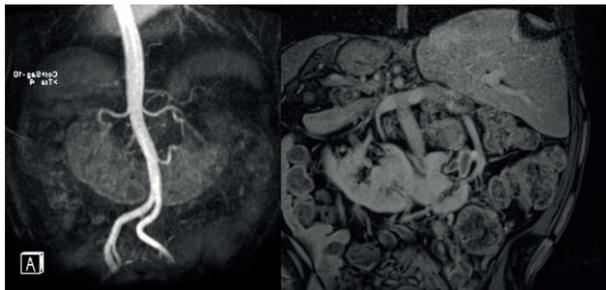


Figura 3. Dilatación de cálices superiores derechos, engrosamiento urotelial de aspecto infiltrativo en cálices superiores pelvis y uréter proximal derecho. Riñones en herradura

Llevado luego a heminefroureterectomía derecha más cuña vesical y linfadenectomía retroperitoneal por abordaje laparoscópico con puerto único (gelpoint®), mediante una incisión de 5 cm suprapúbica: abordaje intravesical por único puerto para la realización de la cuña vesical con resección del uréter distal hasta la evidencia grasa periureteral, colocación de hemolock en uréter distal y cierre de vejiga con sutura V-Loc 3-0; se aborda la unidad renal en herradura por este mismo puerto, se controla el pedículo renal, y mediante 2 trocares de 10-12 mm y 2 de 5 mm se realiza hemine-froureterectomía radical derecha con corte de istmo renal. Se realiza linfadenectomía para cava e interoaortocava. Se extrae la pieza quirúrgica por incisión de supra púlica de único puerto.

Los hallazgos histopatológicos muestran un riñón de 11x6x5 cm, se observa una lesión tumoral de 6x4 cm confinada a la pelvis renal, no se reconoce compromiso macroscópico del parénquima renal adyacente; en el uréter, se reconoce extensión tumoral, con obstrucción de la luz en sus dos tercios proximales, sin reconocerse infiltración de la pared ureteral; sin extensión macroscópica a vena renal ni grasa perirrenal. Cuña vesical libre de tumor. Ganglios linfáticos hiliares, perihiliares, precavos, paracavos, paraaórticos negativos. Se clasifica como carcinoma urotelial de la pelvis renal derecha pT1N0M0 alto grado.

Durante la evolución postoperatoria, que es adecuada y sin complicaciones, se da egreso al tercer día posoperatorio con sonda uretral Foley 20 Fr. El seguimiento a 6 meses es satisfactorio, sin evidencia de recidiva tumoral.

Discusión

El riñón en herradura se considera una de las alteraciones más comunes del desarrollo del riñón. Embriológicamente, entre la cuarta y quinta semanas, los riñones metanefricos se encuentran cerca uno del otro en la pelvis, en posición ventral respecto al sacro. A medida que el abdomen y la pelvis crecen, los riñones ascienden gradualmente para situarse en el abdomen y luego se separan. Usualmente, durante el ascenso los riñones atraviesan la raíz de la arteria mesentérica

inferior; en el riñón en herradura se sitúan juntos, de manera que, al pasar por la bifurcación arterial, sus polos se fusionan. Usualmente se unen los polos inferiores en el 90% de los casos y el 10% por el polo superior (2, 3, 4). El riñón en herradura fue descrito por primera vez por Decarpi en 1521, dado su hallazgo incidental durante una autopsia (2).

El riñón en herradura puede presentarse asintomático; sin embargo, es susceptible a infecciones, hidronefrosis, litiasis y tumores renales. Buntley presentó, en 1976, 111 casos de tumores malignos en riñones en herradura, dentro de los cuales se asoció en un 50% el carcinoma de células renales, 25% el carcinoma urotelial y el 25% restante se asoció con el tumor de Willms (4-5). Sin embargo, se ha demostrado que la incidencia de cáncer renal es igual a la de la población general, y su pronóstico depende del estadio y no de la anomalía como tal. (6). Cabe resaltar que los carcinomas de células transicionales son más comunes en el riñón en herradura, probablemente debido a infecciones crónicas del tracto urinario (7-8). Los hallazgos imagenológicos y patológicos de nuestros casos son consistentes con los casos previos reportados en la literatura.

Dentro de los factores predisponentes más comúnmente relacionados en el desarrollo de carcinoma de células uroteliales se encuentran: estasis urinaria, susceptibilidad a la nefrolitiasis, infección crónica de las vías urinarias, exposición a químicos que contienen aminas aromáticas y el tabaco. Se estima que este último incrementa el riesgo de presentar un carcinoma urotelial de 2,5 a 7, en relación con las nitrosaminas presentes con la combustión del tabaco (1, 2, 5, 9).

Los riñones en herradura tienen características anatómicas únicas que hacen que la cirugía sea técnicamente desafiante (10), tanto para la cirugía abierta como la cirugía mínimamente invasiva. Los parámetros para el procedimiento quirúrgico deben estar basados en su anatomía, considerándose 3 factores principalmente: la localización anatómica del órgano, la vasculatura aberrante y el istmo renal (11-12). Se presenta un mayor riesgo de sangrado intraoperatorio debido a la vasculatura aberrante (13) y el istmo tiene suministro sanguíneo doble por una arteria específica para cada mitad. En la vasculatura de nuestros pacientes, se encontró una única arteria que logra la irrigación renal, al tumor

y al istmo; por consiguiente, al realizar ligadura de la arteria, la necrosis delimita el margen del istmo con respecto al lado contralateral.

Tkocz y Kupajski reportaron 5 casos de tumores en riñones en herradura, donde se emplearon diferentes tratamientos quirúrgicos que incluyeron desde heminefrectomía hasta cirugía preservadora de nefronas, tanto laparoscópica como por cirugía abierta. Ellos sugieren que se debe tener presente en especial variables tales como tamaño tumoral, localización tumoral, claridad en la morfología vascular y relaciones con respecto al sistema colector. Se recomienda tener así la misma precaución con respecto a la presencia de un istmo grueso y posibles vasos aberrantes (1).

Se prefiere realizar un abordaje mínimamente invasivo; sin embargo, en el caso de la paciente con tumor renal de células claras, el tiempo quirúrgico, el sangrado y el control del istmo se realizaron sin complicaciones con cirugía abierta, teniendo esta opción válida como alternativa de manejo quirúrgico.

Dentro de los casos de tumores en riñón en herradura reportados por Tkocz y Kupajski, encontraron que en tan solo el 30% de los casos había presencia de una arteria renal para cada riñón; en el resto de los casos, hallaron múltiples anormalidades en la vasculatura del riñón y del istmo (1). En nuestros casos, había presencia de una sola arteria renal.

En cuanto al istmo, su anatomía vascular puede ser proveniente de la aorta, las arterias renales, la arteria mesentérica superior, la arteria iliaca común o las arterias sacras. Por tanto, el manejo del istmo renal debe ser individualizado dependiendo de su grosor e irrigación, haciendo especial énfasis en el control vascular previo a la istmoidectomía (2, 5, 14); en cuanto a nuestros casos, la vasculatura del istmo dependía de la arteria renal.

Blake y Kurt reportan un caso similar al nuestro, de un riñón en herradura con carcinoma urotelial invasivo manejado mediante heminefroureterectomía laparoscópica asistida por la mano e istmoidectomía con escisión endoscópica en bloque del uréter distal y cuña vesical, destacando los excelentes resultados de utilizar esta técnica mínimamente invasiva y haciendo hincapié en que la complejidad del procedimiento estará basada en el manejo de los vasos aberrantes y la realización de la istmoidectomía, por lo cual se debe tener un adecuado equipo para el manejo

del istmo (5). En nuestro caso, que se realizó por abordaje mínimamente invasivo, se pudo efectuar por un único puerto, sin ninguna complicación. Usualmente, la cirugía laparoscópica ha sido limitada para tumores benignos o de cierto tamaño; sin embargo, autores como Araki et al. y Rebouças et al., presentan 2 casos de procedimientos exitosos mediante laparoscopia de tumores renales en riñones en herradura de 10 y 11 cm respectivamente, evidenciando que la presencia de un tumor de gran tamaño no puede ser motivo para excluir un manejo mínimamente invasivo (11, 15).

Nosotros describimos el primer caso de nefroureterectomía laparoscópica y resección en cuña vesical por puerto único en un riñón en herradura, por un carcinoma urotelial papilar de alto grado.

Se considera que esta es una vía de abordaje mínimamente invasiva y satisfactoria con la que se puede realizar un manejo adecuado de este tipo de casos. Es importante resaltar la caracterización vascular que se debe realizar dada la presencia de vasculatura aberrante.

En el reporte de caso de Yamamichi (16), se presenta un paciente con tumor renal izquierdo cT1aN0M0 con un puntaje de nefrometría de 10a, en riñones en herradura. Fue llevado a nefrectomía parcial asistida por robot con un tiempo de duración de 339 minutos, tiempo de consola 93 minutos y tiempo de isquemia caliente de 36 minutos. Presentó adecuada evolución postoperatoria y el resultado de patología fue un tumor renal de células claras Furhman 2 pT1a R0. A los 4 meses de seguimiento, la tomografía no evidencia signos de recaída o metástasis (16). Se considera que el abordaje mínimamente invasivo asistido por robot es una alternativa de abordaje para estos pacientes. La cirugía robótica es más sencilla que la cirugía laparoscópica, ya que es más fácil la resección y la sutura debido a las ventajas de la visión 3D y la tecnología EndoWrist del robot (Intuitive Surgical Inc.), y muchas articulaciones son útiles para realizar el procedimiento en un espacio estrecho.

La complejidad de realizar procedimientos laparoscópicos en el riñón en herradura está dada por las características anatómicas únicas que hace que la técnica quirúrgica cambie. Por esto, se deben tener en cuenta factores cruciales

del procedimiento, tales como la localización anormal del riñón, la identificación y manejo de múltiples vasos aberrantes, y la realización de la istmoidectomía, así como la diferente colocación de los puertos (15, 5).

Conclusión

El riñón en herradura presenta un reto quirúrgico por su variante anatómica y diferente vasculatura; la incidencia de tumores renales es igual para la población general, encontrando con mayor frecuencia los tumores de células claras, seguidos por los tumores uroteliales. El diagnóstico de los tumores en riñones en herradura se basa en las mismas imágenes que se realizan cuando un paciente tiene un riñón normal. Es factible realizar un manejo quirúrgico por abordaje tanto abierto como mínimamente invasivo, con excelentes resultados oncológicos.

Referencias

1. Tkocz M, & Kupajski M. Tumour in horseshoe kidney - different surgical treatment shown in five example cases. *Contemporary Oncology*. 2012;16(3):254-57. <https://doi.org/10.5114/wo.2012.29295>
2. Serrano A, Caicedo JI, Medina C. Cirugía preservadora de nefronas en riñón en herradura: presentación de dos casos y revisión de la literatura. *Revista Urología Colombiana*. 2012;XXI(2):48-55. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=149124681006>
3. Motta GA, Ortiz JL, Aguilar R, Escobedo R, Castillo JA. Malformaciones congénitas del sistema urinario: abordaje radiológico y por imagen con análisis de la terminología aplicada. *An Radiol Mex*. 2008;7(4):259-78. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaradmex/arm-2008/arm084h.pdf>
4. Buntley D. Malignancy associated with horseshoe kidney. *Urology*. 1976;8:146-48. [https://doi.org/10.1016/0090-4295\(76\)90344-7](https://doi.org/10.1016/0090-4295(76)90344-7)
5. Palmer BW, Strom K, Wong C. Hand-assisted laparoscopic nephroureterectomy with cystoscopic en-bloc excision of the distal ureter and bladder cuff and isthmusectomy in a horseshoe kidney for invasive urothelial carcinoma of the renal pelvis. *JSLs*. 2011;15(3):412-15. <https://doi.org/10.4293/108680811X13125733357197>
6. Dhillon J, Mohanty SK, Kim T, Sexton WJ, Powsang J, Spiess PE. Spectrum of renal pathology in adult patients with congenital renal anomalies - a series from a tertiary cancer center. *Ann Diagn Pathol*. 2014;18(1):14-7. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2013.10.002>

7. Stimac G, Dimanovski J, Ruzic B, Spajic B, Kraus O. Tumors in kidney fusion anomalies report of five cases and review of the literature. *Scand J Urol Nephrol*. 2004;38(6):485-9. <https://doi.org/10.1080/00365590410018684>
8. Tijani KH, Ojewola RW, Orakwe DE, Oliyide AE. Renal cell carcinoma in a horseshoe kidney: Report of a rare disease. *Niger Postgrad Med J*. 2016;23(4):232-4. <https://doi.org/10.4103/1117-1936.196268>
9. Andrade PJD, Castellano OM, Carcinoma urotelial del tracto urinario superior. Experiencia en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González". *Rev Mex Urol*. 2007; 67(4):206-11. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=29125>
10. Kim TH. Renal cell carcinoma in a horseshoe kidney and preoperative superselective renal artery embolization: A case report. *Korean J Radiol*. 2005;6(3):200-3. <https://doi.org/10.3348/kjr.2005.6.3.200>
11. Rebouças RB, Monteiro RC, Souza TN, Barbosa PF, Pereira GG, Britto CA. Pure laparoscopic radical heminephrectomy for a large renal-cell carcinoma in a horseshoe kidney. *Int Braz J Urol*. 2013;39(4):604-5. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.04.23>
12. Qi X, Liu F, Zhang Q, Zhang D. Laparoscopic heminephrectomy of a horseshoe kidney with giant renal cell carcinoma: A case report. *Oncol Lett*. 2014;8(5):2040-2. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2455>
13. Kongnyuy M, Martínez D, Park A, McCormick B, Parker J, Hall M. A Rare case of a renal cell carcinoma confined to the isthmus of a horseshoe kidney. *Case Rep Urol*. 2015;2015:126409. <https://doi.org/10.1155/2015/126409>
14. Bhayani SB, Andriole GL. Pure laparoscopic radical heminephrectomy and partial isthmusectomy for renal cell carcinoma in a horseshoe kidney: Case report and technical considerations. *Urology*. 2005;66(4):880. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.03.056>
15. Araki M, Link BA, Galati V, Wong C. Hand-assisted laparoscopic radical heminephrectomy for renal-cell carcinoma in a horseshoe kidney. *J Endourol*. 2007;21(12):1485-7. <https://doi.org/10.1089/end.2007.0024>
16. Yamamichi G, Nakata W, Tsujimura G, Tsujimoto Y, Nin M, Tsujihata M. Renal cell carcinoma in a horseshoe kidney treated with robot-assisted partial nephrectomy. *Urol Case Rep*. 2019;25:100902. <https://doi.org/10.1016/j.eucr.2019.100902>

CASE REPORT

Isolated central nervous system blast crisis in chronic myeloid leukemia under treatment with dasatinib. A case report and literature review

Crisis blástica aislada del sistema nervioso central en la leucemia mieloide crónica en tratamiento con dasatinib. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Humberto Martínez-Cordero^{1,2}, Roberto Ramos-Córdoba², Rafael Gaitán-Aroca², Andrea García-B.², Sandra Chinchilla³, Giovana Bedón³, Isabella Novoa-Caicedo¹

Fecha de sometimiento: 27/11/2021, fecha de aceptación: 18/01/2022

Disponible en internet: 30/12/2022

<https://doi.org/10.35509/01239015.836>

Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) is a disease that occurs in three phases: chronic, accelerated, and blast crisis. Blast crisis is diagnosed when there are 20% or more blasts in the bone marrow or extramedullary blast infiltration, frequently in the form of myeloid sarcoma. Isolated central nervous system blast crisis is very rare and even more in patients treated with dasatinib, which has good penetrance at this level. We present the case of a 61-year-old patient with a long-term diagnosis of CML under treatment with dasatinib, maintaining a major molecular response, who consulted for headaches and seizures, ruling out anatomical and infectious causes. CSF analysis showed the presence of blasts with a normal bone marrow biopsy, which led to the diagnosis of isolated central nervous system blast crisis. Dasatinib treatment continued at a higher dose, and an intrathecal chemotherapy regimen with Ommaya reservoir was established, with excellent results. Isolated central nervous system blast crisis is rare; most cases have been reported under treatment with imatinib, which has low penetrance at this level. There is only one case in the literature of blast crisis treated with dasatinib, and it has lymphoid origin. Management is not well established due to limited literature on the subject. Multicenter studies are required to delineate an adequate treatment in this case type.

Keywords: blast crisis, chronic myeloid leukemia, central nervous system

Resumen

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una enfermedad que se presenta en tres fases: crisis crónica, acelerada y blástica. El diagnóstico de crisis blástica se establece cuando hay 20% o más de blastos en la médula ósea o infiltración extramedular de blastos, frecuentemente en forma de sarcoma mieloide. La crisis blástica aislada del SNC es muy rara y más aun en pacientes tratados con dasatinib que tiene buena penetrancia a este nivel. Presentamos el caso de un paciente de 61 años con diagnóstico a largo plazo de LMC, en tratamiento con dasatinib, manteniendo una respuesta molecular mayor, que consultó por cefalea y convulsiones, descartando causas anatómicas e infecciosas. El análisis de LCR mostró la presencia de blastos con una biopsia de médula ósea normal que llevó al diagnóstico de crisis blástica aislada del sistema nervioso central. Se continuó el tratamiento con dasatinib a una dosis más alta y se estableció un régimen de quimioterapia intratecal con reservorio de Ommaya con excelentes resultados. La crisis blástica aislada del sistema nervioso central es rara, en la mayoría de los casos se ha notificado bajo tratamiento con imatinib, que tiene baja penetrancia a este nivel. Solo hay un caso en la literatura de crisis blástica tratada con dasatinib y es de origen linfóide. El manejo no está bien establecido debido a la literatura limitada sobre el tema. Se requieren estudios multicéntricos para delinear un tratamiento adecuado en este tipo de casos.

Palabras clave: crisis blástica, leucemia mielógena crónica, sistema nervioso central

¹ El Bosque University, Bogotá, D.C., Colombia

² Hematology and Bone Marrow Transplantation Unit, National Cancer Institute, Bogotá, D.C., Colombia

³ Hematopathology Department, National Cancer Institute, Bogotá, D.C., Colombia

Introduction

Chronic myeloid leukemia (CML) is a disease characterized by the translocation between chromosomes 9 and 22, which is called the Philadelphia chromosome, and can be diagnosed at the onset in a chronic phase, an accelerated phase, or a blast crisis (1, 2). The necessary criteria for the diagnosis of blast crisis are either an infiltration greater than or equal to 20% in the bone marrow or extramedullary blast proliferation, such as a myeloid sarcoma. The cellular origin can be myeloid, lymphoid, and others that are less frequent (2, 3, 4). Progression to blast crisis is exotic in patients who achieve and maintain a major molecular response, with central nervous system (CNS) involvement being very rare in this context. Nevertheless, when it occurs, it does so in the context of systemic relapse, often of lymphoid cellular origin (5). The majority of cases have been reported in patients treated with imatinib (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12). There is only one case reported in the literature of a patient treated with dasatinib as an exclusive relapse of the central nervous system, after having presented a first blast crisis of lymphoid origin (13).

Herein we present the first case reported in the literature of an isolated central nervous system blast crisis of myeloid cellular origin in a patient treated with dasatinib.

The patient's relatives signed the informed consent to provide their data, and the institutional Ethics Committee authorized the publication of the clinical case.

Case description

A 61-year-old woman with a history of hypothyroidism managed with levothyroxine (50 micrograms a day) and Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia since 2001. She received initial treatment with hydroxyurea and interferon, then initiated imatinib treatment at a dose of 400 mg from 2004 to 2008 when she developed loss of hematological response and subsequent myeloid blast crisis that required treatment with conventional 7 + 3 chemotherapy (7 days of cytarabine and 3 days of idarubicin), returning to the chronic phase of the disease without having

documented secondary CNS involvement at that time. She started treatment with dasatinib 100 mg per day since 2009 with an adequate hematological response, achieving a greater molecular response and maintaining it to date (Figure 1).

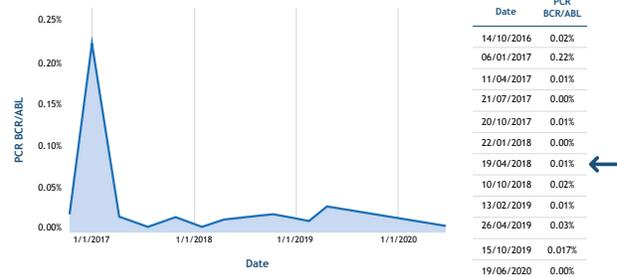


Figure 1. Behavior of the BCR/ABL1 transcription showing the achievement and maintenance of a major molecular response to date. Blue arrow indicates the date of diagnosis of isolated central nervous system blast crisis.

She consulted the emergency department on April 24, 2018, complaining of holocranial headache of 20 days duration, emesis, and dysarthria. During evaluation at the emergency unit, she presented a convulsive state managed with benzodiazepines and phenytoin. Orotracheal intubation and transfer to the intensive care unit were necessary due to seizures.

Simple CT scan of the central nervous system was normal without meningeal enhancement, and complete blood count and blood chemistry on admission showed no alterations. A CNS MRI described extensive leptomenigeal infiltration of supratentorial and infratentorial locations due to a history of suspected relapse of chronic myeloid leukemia versus meningitis (Figure 2).

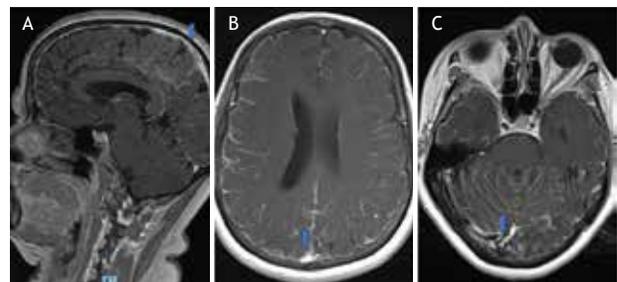


Figure 2. Cerebral MRI with DWI and ADC sequences showing extensive diffuse leptomenigeal enhancement with involvement of both cerebral hemispheres and the cerebellum (Blue arrows). Panel A: Sagittal; Panel B and C: Axial.

A cerebrospinal fluid study was carried out in which no microbiological isolation was found. Nevertheless, the Wright stain showed a hypercellular sample, infiltrated by numerous large immature cells (Figure 3), confirming the myeloid origin by flow cytometry (Figure 4).

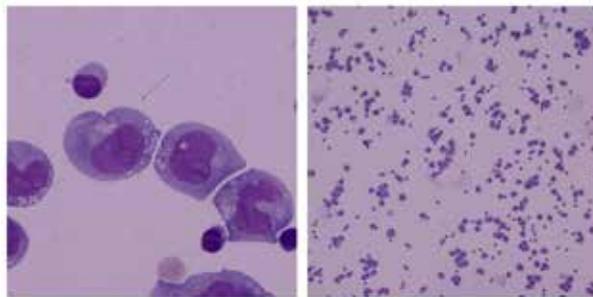


Figure 3. CSF cytological study showed the presence of immature cells with blast appearance. Arrow in the left frame shows a monoblastic cell in CSF. Wright stain 100X in the left frame and 10X in the right frame.

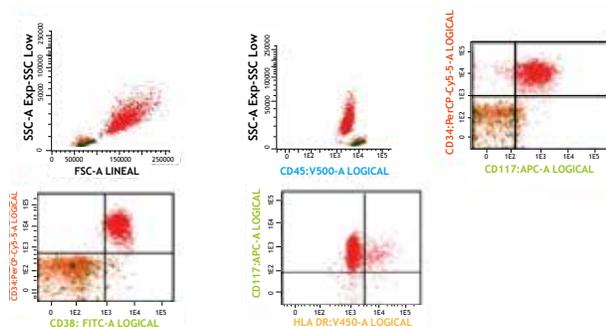


Figure 4. CSF flow cytometry showed the presence of 80.5 immature myeloid cells/microliter suggestive of myeloblasts (red events) with expression of CD117, CD34, CD38, partial expression of HLA DR, and weak CD45.

Therefore, it was established that the patient had isolated central nervous system blast crisis of myeloid origin.

It was decided to continue with dasatinib therapy but increasing the dose to 140 mg per day, associated with intrathecal chemotherapy with methotrexate 15 mg and cytarabine 40 mg twice weekly through Ommaya reservoir, until CNS remission was achieved during hospitalization (Figure 5).

The patient was discharged on June 25, 2018, continuing with weekly intrathecal chemotherapies for one month and then monthly until completing one year of treatment through Ommaya reservoir. She developed moderate to severe white matter alteration and hydrocephalus for which she required ventriculoperitoneal bypass.

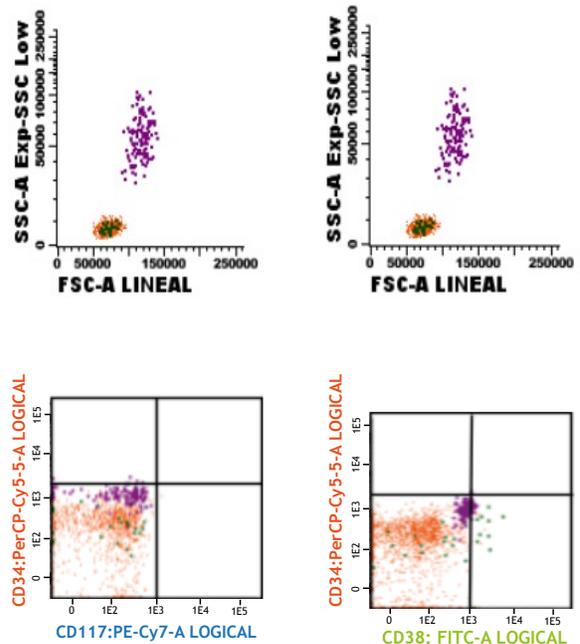


Figure 5. CSF flow cytometry, where no immature myeloid population is detected after treatment with intrathecal chemotherapy, denoting complete remission of the disease.

Currently the patient is alive and completed 32 months of remission (major molecular response and negative CSF during the last controls), with moderate functional dependence.

Discussion

CML is a triphasic disease that can be detected in a chronic phase, an accelerated phase, or blast crisis (1). The criteria for blast crisis consist of an infiltration greater than or equal to 20% in the bone marrow or extramedullary blast proliferation, such as a myeloid sarcoma, where the vast majority (at least 70%) are of myeloid cellular origin and up to 30% are usually of lymphoid origin (2). We have previously reported another rarer origin, which is myelomastocytic (3).

The mechanisms responsible for the transition from chronic phase to blast crisis in CML are not clearly delineated, although it might be reasonable to think that an increased BCR/ABL1 activity in hematopoietic stem cells is responsible for this transformation. It is not clear how this can occur exclusively in the CNS (4).

Progression to blast crisis is exotic in patients who achieve and maintain a major molecular response. When it occurs, it is suggested by the presence of signs and symptoms characteristic of acute leukemia (nocturnal diaphoresis, weight loss, fever, bone pain, symptoms related to anemia and bleeding) (5).

CNS involvement is rare in blast crisis, but when it occurs, it does so in the context of a systemic relapse, often of lymphoid cellular origin (5).

Cases have been reported in children and most adults treated with imatinib, which is possible due to the limited penetration of this drug into CSF given the presence of P-glycoprotein in the blood-brain barrier and the non-use of prophylactic intrathecal chemotherapy in patients who have had a first blast crisis (6-12). There is only one case reported in the literature of a patient treated with dasatinib as an exclusive relapse of the central nervous system, after having presented a first blast crisis of lymphoid origin, which may be plausible due to the cellular origin (13).

Our clinical case is the first in the literature of an isolated central nervous system blast crisis of myeloid cellular origin, possibly as a relapse of a first myeloid blast crisis 10 years earlier.

The presentation of this clinical picture is reported in the scarce literature with larval neurological symptoms, such as headache, cranial nerve involvement, and other less frequent signs such as seizures (6-11). Our patient presented with an aggressive behavior, leading the patient to having a seizure status that required sedative treatment and ventilatory support in the intensive care unit. Treatment is not well established and may include the use of systemic chemotherapy, holocranial radiotherapy, and exclusive intrathecal chemotherapy (12,13). In our case, it was decided to increase the dose of dasatinib given the achievement and maintenance of molecular

remission, and the use of intrathecal methotrexate and cytarabine twice a week until blast clearance, once a week for a month, and then every month for up to one year using an Ommaya reservoir. Two years after finishing treatment, the patient is having a moderate functional dependence but an adequate quality of life and is in remission of the disease. The development of hydrocephalus needing ventriculoperitoneal bypass was probably associated with blast infiltration (14).

In conclusion, isolated central nervous system blast crisis is extremely rare in a patient who has molecular remission. Its form of presentation can vary from symptoms as general as headache to seizures, which can reach convulsive state. Simple imaging may not show changes; thus, it may be necessary to perform a contrast nuclear magnetic resonance imaging to identify masses or meningeal enhancement. A complete cerebrospinal fluid study that includes a cytological study and flow cytometry is necessary, and it is also important to rule out systemic relapse.

Treatment is not well established due to the lack of literature; however, it may involve systemic chemotherapy, holocranial radiotherapy, or exclusive intrathecal chemotherapy, depending on the type of compromise, which can be parenchymal, leptomeningeal, or cranial nerve paralysis.

The fact that an isolated central nervous system blast crisis has occurred as a relapse of a first systemic blast crisis opens the door for a discussion of the need to evaluate the use of prophylactic intrathecal chemotherapy regardless of the lymphoid or myeloid cell origins.

Special thanks to the hematopathology and radiology services of the Instituto Nacional de Cancerología (15, 5).

References

1. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, revised 4th edition, Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds), International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon 2017. Available from: <https://www.iarc.who.int/news-events/who-classification-of-tumours-of-haematopoietic-and-lymphoid-tissues-2/>
2. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1999;340(17):1330-40. <https://doi.org/10.1056/NEJM199904293401706>
3. Martínez-Cordero H, Patiño-Escobar B, Enciso L, Otero D, Spirko P. Myelomastocytic blast cell crisis in resistant tyrosine kinase inhibitor chronic myelogenous leukemia: Case report and review of literature. *Cureus.* 2019;11(5):e4703. <https://doi.org/10.7759/cureus.4703>
4. Radich JP. The Biology of CML blast crisis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007;1:384-91. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2007.1.384>
5. Hehlmann R. How I treat CML blast crisis. *Blood.* 2012;120(4):737-47. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-03-380147>
6. Rajappa S, Uppin SG, Raghunadharao D, Rao IS, Surath A. Isolated central nervous system blast crisis in chronic myeloid leukemia. *Hematol Oncol.* 2004;22(4):179-81. <https://doi.org/10.1002/hon.737>
7. Jin M, Xuan C, Gao J, Han R, Xu S, Wang L, et al. Chronic myeloid leukemia extramedullary blast crisis presenting as central nervous system leukemia: A case report. *Medicine.* 2018;97(45):e13131. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013131>
8. Porkka K, Koskenvesa P, Lund'an T, Rimpiläinen J, Mustjoki S, Smykla R et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood.* 2008;112(4):1005-12. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-02-140665>
9. Boudiaf H, Ezziane K, Rouis N O, Himrane M, Hakem S, Benchabane H, et al. Isolated blast crisis relapse in the central nervous system of a patient treating for a chronic myelogenous leukemia. *Pan Afr Med J.* 2020;36:142. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.142.24155>
10. Radhika N, Minakshi M, Rajesh M, Manas BR, Deepak Kumar M. Central nervous system blast crisis in chronic myeloid leukemia on imatinib mesylate therapy: Report of two cases. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2011;27(1):51-4. <https://doi.org/10.1007/s12288-011-0055-5>
11. Abuelgasim KA, Alshieban S, Almubayi NA, Alhejazi A, Jazieh AR. An atypical initial presentation of chronic myeloid leukemia with central nervous system and lymph node blast crises. *Case Rep Oncol.* 2016;9(2):415-21. <https://doi.org/10.1159/000447711>
12. Lindhorst SM, Lopez RD, Sanders RD. An unusual presentation of chronic myelogenous leukemia: A review of isolated central nervous system relapse. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11(7):745-9. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2013.0097>
13. Zhou HS, Dai M, Wei Y, Wang Q, Xu N, Yin C, et al. Isolated central nervous system relapse in patient with blast-crisis chronic myeloid leukemia in durable complete cytogenetic remission on dasatinib treatment: Pharmacokinetics and ABL mutation analysis in cerebrospinal fluid. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(7):1557-9. <https://doi.org/10.3109/10428194.2012.745933>
14. De Reuck J, De Coster W, vander Eecken H. Communicating hydrocephalus in treated leukemic patients. *Eur Neurol.* 1979;18(1):8-14. <https://doi.org/10.1159/000115047>

NOTA TÉCNICA

Bisturí de doble hoja: una opción para la técnica en espagueti con inclusión en parafina para lentigo maligno

Double-blade scalpel: an option for the spaghetti technique with paraffin-embedding for lentigo maligna

Leonardo Pulido-Prieto¹ , Ángel O. Jaimes^{1,2} , Juan C. Barrera^{1,2} 

Fecha de sometimiento: 01/07/2020, fecha de aceptación: 13/10/2020

Disponible en internet: 30/12/2022

<https://doi.org/10.35509/01239015.705>

Resumen

El abordaje quirúrgico del lentigo maligno es un desafío para los dermatólogos, dada la dificultad para delimitar los bordes de la lesión. En el manejo quirúrgico del lentigo maligno, se ha empleado la escisión de los bordes visibles mediante la técnica en espagueti con inclusión en parafina para el análisis histopatológico de los bordes antes de la resección definitiva del tumor.

Se expone el uso de la técnica de bisturí de doble hoja para optimizar el tiempo quirúrgico y obtener una pieza más homogénea, usando los materiales ya disponibles y sin aumentar los costos.

Palabras claves: peca melanótica de Hutchinson, cirugía de Mohs, márgenes de escisión

Abstract

The surgical approach to lentigo maligna is a challenge for dermatologists, given the difficulty in delimiting the edges of the lesion. The excision of visible borders with the spaghetti technique and paraffin-embedded sections has been used in the surgical management of lentigo maligna for a histopathological analysis of the edges before definitive tumor resection. The double-blade scalpel technique is proposed to optimize surgical time and obtain a more homogeneous sample, using the already available materials without increasing costs.

Keywords: Hutchinson's melanotic freckle, Mohs surgery, excision margins

Introducción

La cirugía micrográfica de Mohs con inclusión en parafina fue descrita en 1979 cuando se informó el primer caso de un histiocitoma fibroso maligno de la variedad mixoide (1). El lentigo maligno es el subtipo más común (75%) del melanoma in situ y afecta principalmente a personas entre los 60 y los 80 años de edad (2). Por otra parte, el lentigo maligno melanoma es la forma invasiva del lentigo maligno y corresponde del 4% al 15% de todos los melanomas malignos (2). Se estima que el riesgo de progresión de lentigo maligno a lentigo maligno

melanoma, varía entre el 5% y el 20% (3). Esta transición se produce lentamente, en un lapso que varía entre los 5 y los 50 años (3).

Históricamente, la escisión estándar local amplia ha sido la forma más popular de tratamiento quirúrgico para el lentigo maligno y el lentigo maligno melanoma (2). La forma tradicional de esta técnica permite analizar histológicamente menos del 1% del área de la superficie de la muestra, con secciones verticales en *tajada de pan* de un grosor de 2 a 4 mm (4). La extensión subclínica de las células atípicas es frecuente en el lentigo maligno,

¹ Unidad Funcional Dermatología, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D.C., Colombia

² Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D.C., Colombia

razón por la cual se suelen encontrar márgenes positivos en 5% a 20% de los tumores tratados con esta técnica (2).

La escisión quirúrgica por etapas se desarrolló básicamente para enfrentar este desafío. En esta técnica quirúrgica se evalúan las escisiones con secciones permanente que son examinadas por un dermatopatólogo, después de lo cual el paciente regresa para someterse a etapas adicionales de escisión, como sucede en la cirugía micrográfica de Mohs (2).

En la cirugía micrográfica de Mohs se utilizan secciones de tejido congelado para el análisis histopatológico. Cualquier tumor que se encuentre en los márgenes superficiales o profundos durante el análisis histopatológico, implica una etapa adicional de escisión de tejido circundante al margen positivo. Este proceso se repite hasta que se obtengan márgenes sin apariencia tumoral (5, 6).

La gran extensión subclínica del lentigo maligno exige métodos terapéuticos que permitan reseca los márgenes histológicos sugestivos, como se hace en la cirugía de Mohs o en sus variaciones con inclusión en parafina. La cirugía micrográfica de Mohs con inclusión en parafina para el tratamiento del lentigo maligno se implementó en el Instituto Nacional de Cancerología en el año 2000, la cual es una modificación de la cirugía de Mohs de tipo lento (7).

Antes de practicar esta variedad de cirugía, se delimitan los bordes del tumor por inspección clínica y mediante dermatoscopia, y se establece el margen de seguridad de la escisión. Los bordes del tumor se identifican alfabéticamente en el sentido de las manecillas del reloj, comenzando a las 12 horas con la letra A para el segmento superior derecho. De esta manera, se levanta un mapa de la pieza quirúrgica con la orientación correspondiente.

Johnson, *et al.*, modificaron la técnica de Mohs lento por etapas en 1997, y la llamaron técnica del cuadrado; también usaron un bisturí de doble hoja en la descripción original (8), también conocida como técnica perimetral, dado que consiste en marcar la lesión en la periferia con el fin de obtener fragmentos de 2 a 3 mm de ancho que sean representativos de cada lado del tumor. Los

fragmentos se orientan, se marcan con colores y se grafican, para luego ser incluidos verticalmente en parafina. La herida que queda se cierra en forma primaria. Si el estudio de histopatología demuestra tumor residual en alguna zona, se repite el procedimiento solo en esa zona hasta que se pueda garantizar la ausencia de tumor en los bordes.

Una alternativa en los casos de lentigo maligno es la técnica en *espagueti*, en la cual una banda estrecha de piel -en forma de espagueti- se reseca más allá de los bordes clínicos del lentigo maligno y es examinada por el dermatopatólogo. El procedimiento se repite en los segmentos que se encuentren positivos hasta que se obtenga un perímetro libre de tumor. En la segunda fase, se reseca la parte central del lentigo maligno y se hace la reconstrucción definitiva (9). Las recaídas con esta técnica disminuyen significativamente, llegando a ser de menos del 7% (10).

Al analizar el tiempo total de quirófano, se ha encontrado que el tiempo quirúrgico real es en realidad tan solo el 60%, mientras que el 21% corresponde a tiempos muertos o de acondicionamiento del quirófano y, en el 19% restante, no se efectúa ningún tipo de actividad, pues corresponde especialmente a retrasos en el inicio de la jornada y a finalizaciones antes de la hora prevista (11). El bisturí de doble hoja acorta los tiempos de cirugía, pero no lo hace a expensas de los tiempos muertos, sino a expensas del tiempo en que el cirujano usa el bisturí, pues le permite lograr el mismo resultado con la mitad de los cortes que haría con un bisturí sencillo.

Se ha demostrado que, al coordinar las actividades del quirófano, se reducen de forma significativa los tiempos de inactividad, especialmente en los procesos quirúrgicos de dos o menos horas de duración (12).

Schultz y Roenigk describieron por primera vez el uso de un bisturí de doble hoja en cirugía oncológica en 1982, en una serie de 12 pacientes con tumores pequeños (13). También, se ha reportado su uso para el tratamiento del dermatofibrosarcoma *protuberans* (13).

Descripción de la técnica

Los insumos necesarios para fabricar un bisturí de doble hoja son los siguientes: dos mangos de bisturí N°3, dos hojas de bisturí N°15 y bandas elásticas estériles, que se pueden obtener de los guantes quirúrgicos de látex.

El proceso de ensamble consta de dos pasos: 1) se colocan las hojas de bisturí en sus respectivos mangos. Se recomienda que una de estas hojas se ensamble al contrario de lo que normalmente se hace, para permitir que las hojas queden frente a frente (en espejo) con una distancia de 2 a 3 mm entre ellas (Figura 1).



Figura 1. Insumos para fabricar un bisturí de doble hoja: dos mangos de bisturí N°3, dos hojas de bisturí N°15 y bandas elásticas estériles

Con las bandas elásticas se inmovilizan los dos mangos de bisturí, fijándolos en su parte superior e inferior para que queden firmes. Esto permite fijar y cortar los tejidos adecuadamente (Figura 2). Tras comprobar que los mangos y las hojas estén fijados firmemente, se procede a cortar la tira de piel y tejido celular subcutáneo, para luego continuar con el proceso mediante la técnica micrográfica de Mohs con inclusión en parafina (Figura 3).



Figura 2. Bisturí de hoja doble. Fijado en su parte superior e inferior



Figura 3. Corte de la tira de piel y tejido celular subcutáneo, para continuar la técnica micrográfica de Mohs

Discusión

El bisturí doble se puede emplear para retirar la tira de piel y tejido celular subcutáneo con la técnica en espagueti y sus variantes. En los tumores grandes, esta técnica sirve para ahorrar tiempo en la delimitación quirúrgica e histológica del tumor, lo cual facilita la extracción de una pieza quirúrgica más uniforme al requerirse un solo corte.

Los tiempos quirúrgicos se pueden reducir con la incorporación de nuevas tecnologías, mejoradas, o aprovechando el instrumental y los materiales disponibles en cualquier sala de procedimientos menores, con lo cual también se reducen los costos. Otra ventaja de esta técnica es la disponibilidad del instrumental, ya que los mangos de bisturí hacen parte de los equipos básicos de cirugía y son conocidos ampliamente por el personal de instrumentación y por los auxiliares de enfermería.

Conclusión

El uso del bisturí de doble hoja ensamblado con materiales de fácil consecución, facilita la escisión de las lesiones y es una opción en la técnica en espagueti con inclusión en parafina para el tratamiento del lentigo maligno. Además, permite ahorrar tiempo, extraer una pieza quirúrgica más uniforme para el estudio histopatológico y disminuir los costos.

Referencias

- Barlow RJ, Ramnarain N, Smith N, Mayou B, Markey AC, Walker NPJ. Excision of selected skin tumours using Mohs' micrographic surgery with horizontal paraffin-embedded sections. *Br J Dermatol*. 1996;135(6):911-17. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.1996.d01-1094.x>
- Sharma AN, Foulad DP, Doan L, Lee PK, Mesinkovska N. Mohs surgery for the treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma - a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2021;32(2):157-63. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1690624>
- Hazan C, Dusza SW, Delgado R, Busam KJ, Halpern AC, Nehal KS. Staged excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: A retrospective analysis of 117 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):142-48. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.09.023>
- Kimyai-Asadi A, Katz T, Goldberg LH, Ayala GB, Wang SQ, Vujevich JJ, et al. Margin involvement after the excision of melanoma in situ: The need for complete en face examination of the surgical margins. *Dermatologic Surg*. 2007;33(12):1434-41. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2007.33313.x>
- Abide JM, Nahai F, Bennett RG. The meaning of surgical margins. *Plastic and reconstructive surgery*. 1984;73(3):492-96. <https://doi.org/10.1097/00006534-198403000-00030>
- Ariza SA, Acosta de Hart A. Lentigo maligno: clínica, histopatología y tratamiento. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2008;16(2):135-42. Disponible en: https://revistasocolderma.org/sites/default/files/volumen_16_numero_2_abril_junio_2008.pdf
- Ariza SA, Acosta de Hart A, Rolon MC. Cirugía micrográfica de Mohs en parafina, otra alternativa para el lentigo maligno. *Rev Colomb Cancerol*. 2008;12(3):143-50. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-504056>
- Johnson TM, Headington JT, Baker SR, Lowe L. Dermatologic surgery usefulness of the staged excision for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: The "square" procedure. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(5):758-64. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(97\)70114-2](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(97)70114-2)
- Patel AN, Perkins W, Leach IH, Varma S. Johnson square procedure for lentigo maligna and lentigo maligna melanoma. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39(5):570-6. <https://doi.org/10.1111/ced.12363>
- Mateus MJ, Duarte V, Baptista C, Araujo C, Simão T, Piñeiro JM. Contoured technique for lentigo maligna. *An Bras Dermatol*. 2015;90(1):111-3. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153083>
- Ricketts D, Hartley J, Patterson M, Harries W, Hitchin D. An orthopaedic theatre timings survey. *Ann R Coll Surg Engl*. 1994;76(3):200-4. PMID: [8017817](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8017817/)
- Harders M, Malangoni MA, Weight S, Sidhu T. Improving operating room efficiency through process redesign. *Surgery*. 2006;140(4):509-16. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2006.06.018>
- Schultz BC, Roenigk, HH. The double scalpel and double punch excision of skin tumors. *J Am Acad Dermatol*. 1982;7(4):495-9. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(82\)70131-8](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(82)70131-8)



Instituto Nacional
de Cancerología-ESE
Colombia

Por el control del cáncer

www.cancer.gov.co