

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 16, Núm. 4, JULIO-AGOSTO 2017

ISSN: 1665-9201

INDEXADA EN SCOPUS • ARTEMISA • LILACS • IMBIOMED • PERIODICA-UNAM

## EDITORIAL

Disciplina, hábitos y cáncer

## ARTÍCULOS ORIGINALES

Linfoma anaplásico de células grandes: estudio clínico-patológico e inmunohistoquímica de 20 casos clasificados de acuerdo a la revisión de la Organización Mundial de la Salud de neoplasias linfoides de 2016

Sarcoma del mediastino: serie de casos y revisión de la literatura

Tumores del estroma gastrointestinal: experiencia del grupo cooperativo de tumores del tracto digestivo y análisis de factores pronósticos

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

La medicina nuclear y el cáncer diferenciado de tiroides

Oncoterapia viral en la leucemia

## CASOS CLÍNICOS

Lipoma óseo: reporte de caso y revisión

Apnea obstructiva del sueño y linfoma extraganglionar de célula T/NK tipo nasal

Carcinoma primario de células claras de pared abdominal en cicatriz posquirúrgica



[www.smeo.org.mx](http://www.smeo.org.mx)

[www.gamo-smeo.com](http://www.gamo-smeo.com)



**PERMANYER MÉXICO**  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología  
Indexada en: Scopus, ARTEMISA, IMBIOMED, LILACS y Periódica-UNAM

## Mesa directiva 2016 - 2017

**Dr. Samuel Rivera Rivera**

Presidente

**Dr. Gregorio Quintero Beuló**

Vicepresidente

**Dr. Miguel Quintana Quintana**

Secretario

**Dra. Erika Betzabé Ruiz García**

Tesorera

## Vocales

Dr. Odilon Félix Quijano Castro

Dr. Miguel Arnoldo Farías Alarcón

Dra. Farina Esther Arreguín González

Dr. Froylán López López

Dr. Carlos Eduardo Aranda Flores

## Coordinador de Capítulos

Dr. Germán Calderillo Ruiz

## Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Petén número 501, Col. Vertiz Narvarte,

México, D.F., C.P. 03600

Tel. 5574-1454/6730-2603/5574-0706

[gamosmeo@prodigy.net.mx](mailto:gamosmeo@prodigy.net.mx)

[www.smeo.org.mx](http://www.smeo.org.mx)

## Editor en Jefe

Dr. Francisco Javier Ochoa-Carrillo

## Coeditores

Dr. Samuel Rivera Rivera

Dra. Ana Lluch

Dr. Francisco Emilio Ver-Badillo

Dr. Miguel Quintana-Quintana

## Comité editorial

**Horacio Astudillo-De La Vega**

Biología Molecular

**Héctor Martínez-Said**

Piel y Melanoma

**Salvador Alvarado-Aguilar**

Juan Manuel Guzmán

Isabel Aloy

Psico-Oncología

**Félix Quijano-Castro**

Ginecología

**Fernando Enrique Mainero-Ratchelous**

Tumores de Mamas

**Oswaldo García**

Medicina Nuclear

**Silvia Allende**

Cuidados Paliativos

**Martín Granados-García**

Cabeza y cuello

**Alejandro Bravo-Cuellar**

Inmunología

**Verónica Cedillo-Compean**

Rehabilitación

**Perla Pérez-Pérez**

**Mayte Burlon-De Los Ríos**

Tumores Urológicos

**Luis Oñate-Ocaña**

Metodología y Estadística

**Jorge A. Pérez-Castro y Vázquez**

Casos de Arbitraje Médico

**Erika Ruiz-García**

Oncología Traslacional

**Mario Cuéllar-Hubbe**

Sarcomas y partes blandas de hueso Anb

**Michelle Aline**

**Villavicencio-Queijeiro**

Radioterapia

**Sandra Páez Aguirre**

Farina-Arreguín

Oncología Pediátrica

**Saúl Rodríguez**

Bajo Tracto Digestivo

**Armando Fernández-Orozco**

Coordinador Científico

**Heriberto Medina-Franco**

Tracto Digestivo Superior

**Óscar Arrieta-González**

Tórax y Mediastino



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.  
**GACETA MEXICANA  
DE ONCOLOGÍA**

www.gamo-smeo.com



## EDITORIAL

# Disciplina, hábitos y cáncer

Joel Mario Salazar-Cavazos

*Opción Oncología, Monterrey, N.L., México*

Recibido el 31 de octubre de 2017; aceptado el 1 de noviembre de 2017  
Disponibile en Internet el 4 de diciembre de 2017

El estilo de vida puede impactar en forma directa y contundente sobre las probabilidades de que un individuo llegue a padecer cáncer en el transcurso de su existencia. Esta influencia puede ser positiva o negativa, según sea el caso, y está directamente relacionada con la disciplina en lo que respecta a las costumbres alimenticias y a la actividad física que realice regularmente. Es bien sabido que el sobrepeso, la obesidad, el tabaquismo, la ingesta de alcohol y el sedentarismo son algunos de los factores ambientales que podemos modificar para reducir el riesgo de padecer algunas enfermedades oncológicas. De antemano aclaro que excluyo de esta lista a las personas que sufren un aumento de peso secundario a enfermedades metabólicas, endocrinas o a alguna otra enfermedad menos común.

El cáncer es un problema de salud global, y México no es la excepción, pues constituye la tercera causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares y la diabetes *mellitus* con sus complicaciones (por cierto, en ambos casos influyen de manera evidente los mismos factores que en muchos tipos de cáncer). En lo que concierne a la incidencia, los cánceres más frecuentes son el de próstata, el colorrectal y el de pulmón para los varones, mientras que en el género femenino encabezan la lista el cáncer de mama, el de pulmón y el colorrectal. Por otro lado, los tipos de neoplasias malignas que provocan la mayor cantidad de muertes entre los hombres son la de pulmón, la de próstata y la colorrectal; en el caso de las damas, la de pulmón, la de mama y la colorrectal son las de mayor mortalidad<sup>1</sup>.

El sobrepeso y la obesidad se han convertido en una pandemia, y en los últimos años se ha incrementado la inciden-

cia de ambas entidades, aun en países donde tradicionalmente esto no constituía un problema de salud pública. Se considera que los cambios en el estilo de vida y la globalización de las grandes y exitosas cadenas de comida rápida han jugado un importante papel en la génesis de este serio problema. Es mucho más fácil adoptar los malos hábitos alimenticios de los países con alto índice de sobrepeso que la dieta sana y balanceada que aún predomina en pocos países del mundo o, mejor dicho, en pocas y pequeñas regiones del mundo. Nos escondemos detrás de la excusa «no tengo tiempo» para acceder cotidianamente a los centros de comida chatarra que abundan en la actualidad.

En nuestro país, el 70% de la población sufre sobrepeso (índice de masa corporal [IMC] > 25) y el 36%, obesidad (IMC > 30). Éstas se han ligado con mucha evidencia a diferentes tipos de cáncer, entre los que destacan los de mama, páncreas, riñón, endometrio, esófago, colon y recto, por mencionar algunos. En EE.UU. se estiman 100,000 casos nuevos de cáncer por año que podrían estar relacionados con los hábitos dietéticos.

Entre 1990 y 2015, se analizaron datos de 195 países alrededor del mundo. Para el año 2015, había 107.7 millones de niños y 603.7 millones de adultos obesos, lo que significa que en los últimos 15 años la prevalencia de esta enfermedad se ha duplicado en más de 70 de estos países y se ha incrementado en la mayoría del resto. Se calcula que el sobrepeso/obesidad causó cuatro millones de muertes. El crecimiento en la incidencia de obesidad es muy evidente a partir de los 15 años de edad, a diferencia de lo que ocurría en las generaciones anteriores, en las que el aumento de

\*E-mail para correspondencia: [salazar@opciononcologia.com](mailto:salazar@opciononcologia.com) (J.M. Salazar-Cavazos)

peso llegaba en una época más tardía de la vida. El porcentaje de obesidad en adultos fue a la alza constante desde el inicio hasta el final del estudio<sup>2</sup>.

En un análisis realizado en 2009 en población urbana americana, llama en exceso la atención que, a diferencia de la alta conciencia que se tiene de la relación del tabaquismo, la exposición solar y la genética con el riesgo de cáncer (más del 90% de las personas lo sabían o al menos lo habían escuchado), sólo alrededor del 50% de los encuestados habían oído de la asociación entre obesidad y cáncer. La misma cifra o menor incluso conocía el riesgo incrementado de padecer cáncer con una dieta baja en vegetales, con la ingesta de alcohol, con el alto consumo de carnes rojas y con una pobre actividad física. Cuesta trabajo creer que en estos tiempos, cuando la mayoría de la población tiene acceso a información amplia y de primera mano, no se asocia la obesidad con el cáncer. Es posible que los programas de salud pública no lleguen a la mitad de la gente o puede que simplemente se ignoren; me inclino a pensar en lo segundo, y con mayor razón insisto en que el cáncer puede ser provocado por nuestra indisciplina en la vida cotidiana. Éste es sin duda uno de los motivos por los que en ese país aumentó el número de personas con obesidad de 35 millones en 2001 a 51 millones en el año del estudio, 2009. Es preciso que las autoridades de salud en México conozcan estos mismos datos en nuestra población (probablemente sean muy similares), para así enfocar correctamente los esfuerzos que se hacen para educar y concientizar sobre la gravedad y consecuencias de este problema.

En otro estudio, al cuestionar sobre las principales causas de muerte, más del 35% de los entrevistados mencionaron el cáncer como la número uno, incluso por encima de las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y la enfermedad vascular cerebral. Curiosamente al preguntar a este mismo grupo de individuos si estas cuatro causales de muerte podían ser prevenidas, sólo el 20% consideró que el cáncer podría serlo; en cambio, las otras tres entidades fueron consideradas entre el 30 y casi el 50% de los casos. Este es otro dato que llama mucho la atención, y de nuevo pongo sobre la mesa si los programas de salud pública en materia de prevención del cáncer están siendo bien enfocados o si las autoridades sanitarias están luchando contra la apatía y el desinterés de la población, destinando recursos que están rindiendo menos frutos de los esperados.

Si consideramos el impacto que pudiéramos causar entre algunos de los diferentes factores de riesgo que se han descrito para desarrollar cáncer, nos podríamos encontrar con que la obesidad se encuentra en vías de suplir al tabaquismo como la principal causa prevenible de cáncer. El porcentaje de casos de cáncer atribuidos a la obesidad es muy variable, y puede llegar a ser tan alto como del 40% en algunos tipos como los de endometrio y esófago (adenocarcinoma). Así mismo, el sobrepeso y la obesidad contribuyen a una de cada cinco muertes relacionadas con el cáncer. Por lo anterior podemos concluir que la obesidad es el nuevo tabaquismo en lo que respecta a riesgo de contraer cáncer.

El sobrepeso y la obesidad pueden causar cáncer por diferentes mecanismos: hipoxia celular, el tejido graso produce más altos niveles de estrógeno en la población femenina, también se pueden presentar niveles incrementados de insulina con resistencia a la misma, en las personas obesas se

puede producir un estado crónico o subagudo de inflamación y finalmente los adipocitos pueden tener efectos reguladores en el crecimiento de ciertos tumores.

Con la obesidad, no sólo se tiene un mayor riesgo de padecer algunos tipos de cáncer, sino que en las personas que ya lo tienen se puede presentar con peor pronóstico y hay mayor tasa de recurrencia, aumento de metástasis, menor supervivencia, más alta mortalidad y segundos cánceres<sup>3</sup>.

Se ha demostrado que un aumento en el IMC impacta en una mayor incidencia de muchas neoplasias malignas; entre las más documentadas en hombres se encuentran el adenocarcinoma de esófago, tiroides, colorrectal, páncreas, próstata, riñón e hígado, mientras que en las mujeres son los de endometrio, vesícula biliar, adenocarcinoma de esófago, riñón, mama (posmenopausia), colorrectal y páncreas<sup>4</sup>.

Un IMC elevado (> 25) puede causar la muerte por diferentes motivos, y los más frecuentes son: isquemia cardíaca, enfermedad vascular cerebral, otras enfermedades vasculares, diabetes *mellitus*, diversos tipos de cáncer y enfermedades renales y hepáticas no neoplásicas, entre otras<sup>5</sup>.

La asociación entre algunas enfermedades metabólicas relacionadas con el sobrepeso y la obesidad como la diabetes *mellitus* también impacta aumentando el riesgo de ciertos tipos de cáncer como el de mama, endometrio e hígado. Así mismo, se puede incrementar la mortalidad, ya que esta coexistencia ha demostrado ser un factor de mal pronóstico en ciertas neoplasias malignas como el cáncer de mama y el colorrectal<sup>6,7</sup>. Por el contrario, existe información de que en este subgrupo de pacientes la metformina puede disminuir el riesgo de cáncer y su mortalidad, disminuyendo las metástasis distantes, y probablemente mejore los resultados de la quimioterapia en el cáncer de mama.

La actividad física regular, especialmente si se inicia desde edades tempranas, tiene como resultado una disminución de hasta el 20% en el riesgo de desarrollar cáncer de mama y colorrectal. Las sociedades modernas son más sedentarias, y se considera que el 5% de los cánceres puede estar asociado directamente con poca práctica de ejercicio. Además, la actividad aeróbica regular puede traer diferentes beneficios en pacientes diagnosticados con cáncer: disminuye algunos efectos adversos del tratamiento, mejora la calidad de vida, reduce el estrés emocional, hay menor fatiga, aumenta la capacidad funcional y fortalece el estado físico, disminuye el sobrepeso, reduce la resistencia a la insulina y los niveles de glucosa sérica, y además baja los niveles de estrógeno y/o andrógenos. Las horas de ejercicio por semana están directamente relacionadas con la sobrevida y la mortalidad en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, y el grupo de mejores resultados es el que practica actividades físicas más de 9 h por semana<sup>8,9</sup>.

También se han estudiado las intervenciones quirúrgicas enfocadas al control del sobrepeso y obesidad, y se asocian a una disminución de los tumores relacionados con la obesidad, así como a una reducción de la mortalidad por cáncer<sup>10</sup>.

La pregunta más difícil de contestar es si tratar la obesidad es más complejo que tratar el cáncer. ¿Qué porcentaje de personas que padecen obesidad logran erradicarla? ¿Es probable que la tasa de curación de muchos tipos de cáncer sea más alta que la de la obesidad? ¿Cuáles son los factores que lo hacen tan complejo? ¿Hay mediadores físicos que lo

dificulten? ¿Puede considerarse la obesidad una enfermedad emocional? ¿Es un poco de todo lo anterior o simplemente en las últimas décadas hemos cambiado los satisfactores personales y sentimos la obligación de cubrir cada día nuestras «necesidades» inmediatas, sin pensar en las consecuencias a mediano o largo plazo? ¿Somos capaces de cambiar nuestra salud por el placer de comer o beber lo que se nos antoje sin importar lo que pasará mañana? ¿Por qué, si sabemos el impacto negativo tan alto que puede llegar a tener, no somos capaces de controlarla y/o resolverla? En países como México y EE.UU., que ocupan el primer y el segundo lugar mundial de obesidad, más del 90% de los ciudadanos no cumplen con los requerimientos en el consumo de granos, frutas y vegetales. ¿Por qué como sociedad seguimos tomando alcohol, fumando cigarrillos, siendo sedentarios y manteniendo un IMC por encima de lo recomendado? ¿Con qué derecho el profesional de la salud que conoce los riesgos le puede exigir a su paciente, que «no sabe», que deje ciertas prácticas en su vida cotidiana que son deletéreas para su salud? En fin, creo que dejo más dudas que respuestas, y, la verdad, lo hago intencionalmente, pues es un tema para el autoanálisis. ¿Qué tanto tendríamos que cambiar para ayudar más a nuestros pacientes... y a nosotros mismos?

## BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(4):212-36.
2. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13-27.
3. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdóttir KÁ, et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(1):25-31.
4. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371(9612):569-78.
5. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373(9669):1083-96.
6. *Colorectal Dis.* 2011.
7. Duggan C, Irwin ML, Xiao L, et al. Associations of insulin resistance and adiponectin with mortality in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(1):32-9.
8. Holmes, et al. *JAMA.* 2005.
9. Irwin ML, Smith AW, McTiernan A, et al. Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study. *J Clin Oncol.* 2008;26(24):3958-64.
10. Ashrafian H, Ahmed K, Rowland SP, et al. Metabolic surgery and cancer: protective effects of bariatric procedures. *Cancer.* 2011;117(9):1788-99.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



## ARTÍCULO ORIGINAL

# Linfoma anaplásico de células grandes: estudio clínico-patológico e inmunohistoquímica de 20 casos clasificados de acuerdo a la revisión de la Organización Mundial de la Salud de neoplasias linfoides de 2016

Diana Brisa Sevilla-Lizcano y Carlos Ortiz-Hidalgo

Departamento de Biología Celular y Tisular, Universidad Panamericana, Ciudad de México, México

Recibido el 17 de marzo de 2017; aceptado el 8 de agosto de 2017

Disponibile en Internet el 4 de diciembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Linfoma anaplásico de células grandes;  
ALK;  
CD30;  
Inmunohistoquímica

### KEY WORDS

Anaplastic large cell lymphoma;  
Anaplastic lymphoma kinase;  
CD30;  
Immunohistochemistry

**Resumen** El linfoma anaplásico de células grandes (LACG) es un tipo de linfoma no Hodgkin (LNH) caracterizado por presentar células neoplásicas que son CD30+. La clasificación de las neoplasias linfoides de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016 incluye el LACG ALK+, el ALK- y el asociado a implantes mamarios. El LACG presenta características pronósticas y clínicas diferentes entre los casos positivos y los negativos a ALK. Los ALK-1+ comúnmente se presentan en las primeras décadas de la vida, mientras que los ALK-1- ocurren en pacientes mayores. El LACG presenta un rango muy amplio de aspecto citológico que incluye el patrón común, el linfohistiocítico, el de células pequeñas, el tipo Hodgkin y el patrón compuesto. Por definición, los LACG muestran una reacción positiva al CD30 en la membrana celular y la zona del aparato de Golgi, la mayoría son positivos para el antígeno epitelial de membrana (EMA), expresan uno o más marcadores de células T y *natural killer* (NK), y son negativos para el virus de Epstein-Barr (VEB). Presentamos el análisis clínico-patológico de 20 casos de LACG estudiados en una misma institución y clasificados de acuerdo a la revisión de 2016 de los tumores linfohematopoyéticos. Hubo nueve casos ALK-1+, diez ALK-1- y uno se asoció a implantes mamarios. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

**Abstract** Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) is a type of non-Hodgkin lymphoma composed of CD30-positive neoplastic cells. The 2016 revision of the WHO classification of lymphoid neoplasms includes anaplastic lymphoma kinase (ALK) positive, ALK negative and breast implant associated ALCL. ALCL have distinct clinical and prognostic features between positive and negative cases. ALK-1 positive cases mostly occur in the first three decades of life while patients with ALK-1 negative are older. ALCL exhibit a very broad range of cytology appearances that include common pattern, lymphohistiocytic pattern, small-cell pattern, Hodgkin-like pattern and composite pattern. By definition, ALCL show strong CD30 staining on the cell membrane and in the Golgi region and the majority are epithelial membrane antigen positive, express one

\*E-mail para correspondencia: [ortizhidalgoCarlos@gmail.com](mailto:ortizhidalgoCarlos@gmail.com) (C. Ortiz-Hidalgo)

doi:10.24875/j.gamo.M17000075

1665-9201 / © 2017 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

or more T-cell or Natural Killer antigens and are constantly negative for Epstein-Barr virus. We present the clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 20 cases of ALCL studied at a single institution, classified according to the 2016 revision of lymphoid neoplasms. Nine cases were ALK-1 positive, ten ALK-1 negative, and one case as a breast implant associated ALCL ALK-1 negative.

## INTRODUCCIÓN

El LACG, descrito originalmente por Stein, et al. en 1985, es un linfoma agresivo con inmunofenotipo T o nulo que expresa característicamente CD30 (*TNF receptor-associated factor/Ki-1-BerH2*) en la membrana y la zona paranuclear de las células neoplásicas. Corresponde al 1-2% de los LNH del adulto y hasta al 15% de los linfomas en los niños<sup>1,2</sup>. Algunos LACG presentan la translocación t(2;5)(p23;q35), que fue clonada en 1994 por Morris; posteriormente, en 1997, se produjo el anticuerpo que detecta su gen, que es la cinasa del linfoma anaplásico (*anaplastic lymphoma kinase* [ALK]), lo que permitió con posterioridad dividir este linfoma en dos entidades: aquéllos que expresan ALK y aquéllos que no lo expresan<sup>3-6</sup>.

El LACG se manifiesta en dos formas clínicas: cutánea y sistémica. La forma cutánea corresponde a la categoría conocida como «alteración linfoproliferativa CD30+ cutánea», que incluye, por un lado del espectro, la papulosis linfomatoide y, por el otro, el LACG primario cutáneo<sup>12</sup>. La forma sistémica es un linfoma agresivo en que clínicamente los pacientes se presentan en estadios avanzados de la enfermedad (estadios III o IV) y principalmente afecta a los ganglios linfáticos, pero también puede afectar al hueso, la piel, los tejidos blandos y el pulmón<sup>7</sup>. La OMS en la última revisión de la clasificación de neoplasias linfoides de 2016 incluye en el LACG sistémico tres variantes: LACG ALK-1+, LACG ALK-1- y LACG ALK-1- asociado a implantes mamarios<sup>6</sup>.

El objetivo de este trabajo es presentar el estudio clínico-patológico e inmunohistoquímico de 20 casos analizados en una misma institución, haciendo énfasis en la nueva división propuesta por la OMS de este tipo de linfomas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se buscaron en el archivo del Departamento de Patología Quirúrgica y Molecular del Centro Médico ABC (CMABC) los casos codificados con el diagnóstico de LACG en un periodo de 16 años (de 2000 a 2016), excluyendo los localizados en la piel. Se encontraron 20 casos, de los cuales se obtuvieron los datos clínicos de sexo, edad y localización, y la hoja de diagnóstico histológico. De estos 20 casos, 16 (16/20 [80%]) correspondieron a materiales externos recibidos para consulta y 4, a pacientes que ingresaron al CMABC.

Para el diagnóstico de LACG, los criterios utilizados (de acuerdo a la OMS) fueron los siguientes: por hematoxilina-eosina la presencia de grupos cohesivos de células grandes, pleomórficas, con citoplasma abundante y núcleos irregulares, reniformes o en herradura, que se han llamado «células características», o *hallmark cells*, que presentaran cromatina dispersa, vesicular y nucléolo único o dos o más nucléolos pequeños, acompañadas de abundantes mitosis en un fondo inflamatorio o fibrótico. Estas células tenían

que estar presentes al menos en una mínima proporción en cualquier variante del LACG. Además, las células neoplásicas debían expresar CD30 en la membrana celular y en la región del aparato de Golgi en forma difusa e intensa<sup>6</sup>. La expresión de marcadores T era variable, así como la de EMA y de ALK. La OMS indica que el LACG puede tener varios patrones histológicos: clásico o común (60%), linfohistiocítico (10%), de células pequeñas (5-10%) y de tipo Hodgkin (3%) (*vide infra*)<sup>6</sup>.

Se realizaron cortes de 3 µm de los 20 bloques de parafina y se tiñeron con hematoxilina y eosina. Para el diagnóstico se realizó inmunohistoquímica con CD20 (BioSB / L26 / 1:500), CD30 (BioSB / BerhH2 / 1:100), EMA (Dako / Ep5 / 1:200), Ki67 (BioSB / EP5 / 1:50), ALK-1 (Dako / ALK-1 / 1:30) y CD3 (BIOCARE / M / 1:50), y en algunos se realizó CD45R0 (BioSB / UCHL-1 / 1:50), CD4 (BioSB / RBT-CD4 / 1:50), CD8 (BioSB / 144B / 1:200), CD5 (BioSB / RBT-CD5 / 1:100) y CD43 (BioSB / MT1 / 1:30).

## RESULTADOS

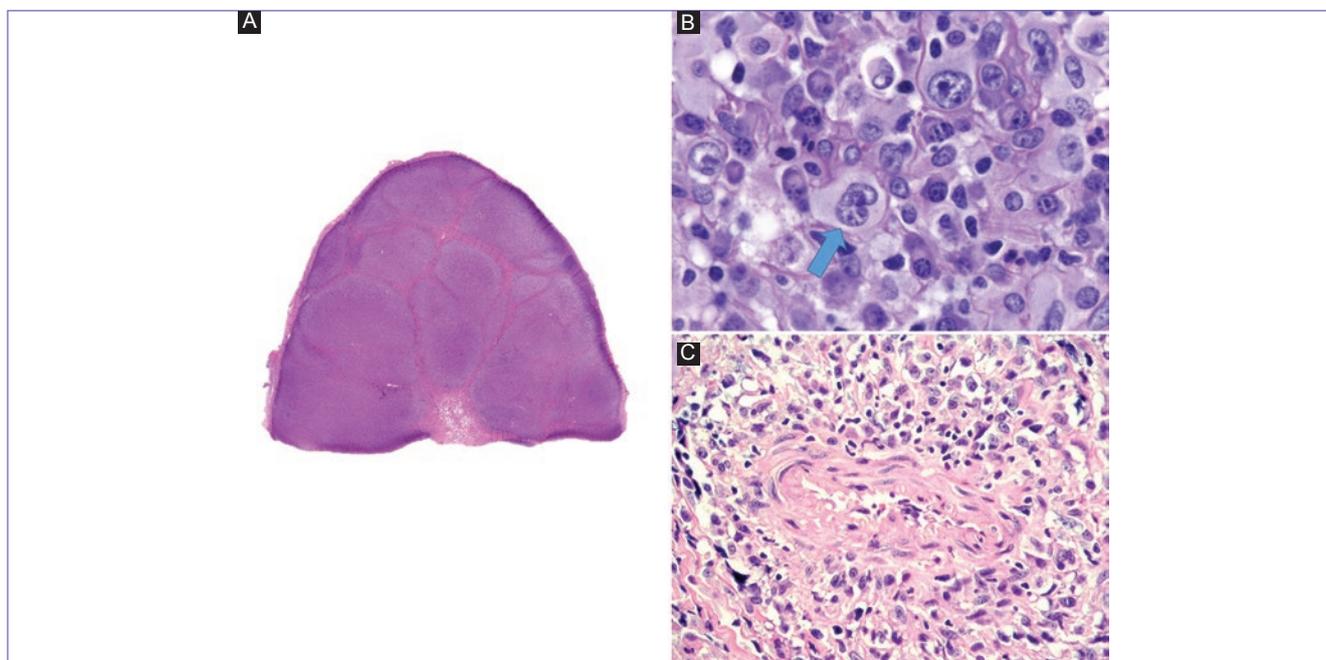
De los 20 casos de LACG, 9 (9/20 [45%]) fueron ALK+ y 11 (11/20 [55%]), ALK-. De los casos de LACG ALK+, 6 (6/9 [66%]) fueron mujeres y 3 (3/9 [33%]), hombres, con un rango de edad de 9 a 68 años (promedio: 26 años). De los casos de LACG ALK-, 4 (4/11 [37%]) fueron mujeres y 7 (7/11 [63%]), hombres, con un rango de edad de 17 a 79 años (promedio: 46 años) (Tabla 1).

Respecto a la localización de los nueve casos de linfomas ALK+, la más frecuente fueron los ganglios linfáticos (7 [78%]); hubo cuatro casos en los ganglios linfáticos cervicales, uno en el ganglio linfático del retroperitoneo, dos en el ganglio linfático (en la hoja de envío no se especificó su localización), uno en los tejidos blandos de la región costal y uno en el pulmón.

Con relación a los 11 casos de ALK-, la localización fue en los ganglios linfáticos en siete casos (dos en los cervicales, dos en los supraclaviculares, dos en los inguinales y uno en el ganglio linfático sin especificar la localización) y hubo cuatro casos de localización extraganglionar (uno en el seno maxilar, uno en el pulmón, uno en el intestino y uno estuvo relacionado con un implante mamario); este último caso correspondió a una mujer de 52 años de edad (*vide infra*).

### Características morfológicas

Todos los casos LACG ALK+ presentaron las características morfológicas del tipo común o clásico (7/9), a excepción de dos casos, que presentaron la variante linfohistiocítica. En todos los casos hubo necrosis geográfica y esclerosis focal con una apariencia multinodular (Fig. 1 A). Las células neoplásicas eran grandes, ovals o pleomórficas, y tenían abun-



**Figura 1.** LACG de tipo común. **A:** arquitectura multinodular. **B:** las células neoplásicas son grandes, ovales o pleomórficas, y presentan abundante citoplasma pálido a eosinofílico, algunas con núcleos excéntricos, irregulares, con cromatina dispersa y nucléolos ocasionales prominentes y células con núcleos en forma de herradura y una región eosinofílica paranuclear, que son las llamadas células características o *hallmark cells* (flecha). **C:** las células neoplásicas se pueden disponer alrededor de los vasos sanguíneos.

**Tabla 1.** Casos de LACG

Sexo	Edad	Localización	Variante histológica	Expresión de ALK
Femenino	19	Ganglio linfático cervical	Linfohistiocítica	Positivo
Femenino	13	Ganglio linfático cervical	Clásica	Positivo
Femenino	26	Ganglio linfático cervical	Clásica	Positivo
Femenino	68	Ganglio linfático sin especificar	Clásica	Positivo
Femenino	35	Parrilla costal (tejidos blandos)	Linfohistiocítica	Positivo
Masculino	37	Pulmón	Clásica	Positivo
Masculino	12	Ganglio linfático sin especificar	Clásica	Positivo
Femenino	9	Ganglio linfático cervical	Clásica	Positivo
Masculino	21	Ganglio linfático retroperitoneal	Clásica	Positivo
Masculino	36	Ganglio supraclavicular	Sarcomatoide	Negativo
Masculino	79	Seno maxilar	Clásica	Negativo
Masculino	32	Ganglio supraclavicular	Linfohistiocítica	Negativo
Femenino	64	Ganglio linfático inguinal	Clásica	Negativo
Masculino	70	Ganglio linfático cervical	Clásica	Negativo
Femenino	38	Ganglio linfático inguinal	Clásica	Negativo
Masculino	51	Ganglio linfático cervical	Clásica	Negativo
Masculino	17	Pulmón	Clásica	Negativo
Masculino	21	Intestino	Clásica	Negativo
Femenino	49	Ganglio linfático sin especificar	Clásica	Negativo
Femenino	52	Mama (implante)	Clásica	Negativo

dante citoplasma pálido a eosinofílico y núcleos excéntricos, irregulares, con cromatina dispersa y nucléolos ocasionales prominentes (Fig. 1 B). En algunas áreas, las células neoplá-

sicas eran epitelioides con núcleos en forma de herradura y una región eosinofílica paranuclear, en correspondencia con las llamadas células características o *hallmark cells* (Fig. 1 B

flecha). En algunos casos las células neoplásicas se agrupan alrededor de los vasos sanguíneos (Fig. 1 C), las mitosis eran frecuentes y en el entorno celular había un grado variable de infiltrado inflamatorio mixto compuesto de linfocitos pequeños, histiocitos y eosinófilos (Fig. 2). En los casos con afectación al ganglio linfático, había escasos centros germinales residuales dispersos entre las células neoplásicas que predominaban en la paracorteza y se extendían hasta el espacio subcapsular, simulando un carcinoma metastásico. Otros casos mostraron una pérdida total de la arquitectura ganglionar con infiltración difusa de grupos cohesivos de células neoplásicas. La variante linfohistiocítica estuvo presente en dos casos, uno de ellos en el ganglio linfático y el otro en los tejidos blandos de la parrilla costal, que se

caracterizaron por presentar mayor número de histiocitos y células inflamatorias, que predominaban y oscurecían las células linfoides malignas, simulando procesos histiocíticos reactivos inflamatorios o síndrome hemofagocítico (Fig. 3 A).

Los casos LACG ALK<sup>-</sup> compartieron características morfológicas con los ALK<sup>+</sup>, y predominó la variante común o clásica (9/11), con un solo caso de tipo linfohistiocítico. A diferencia de los linfomas ALK<sup>+</sup>, en nuestra serie de casos ALK<sup>-</sup> hubo un caso de tipo sarcomatoide con sustitución parcial del ganglio linfático por fascículos entremezclados de células neoplásicas pleomórficas fusiformes y otras epitelioides pleomórficas con núcleos en forma de herradura y mitosis frecuentes. Estos dos tipos de células predominaban en los sinusoides y en la región subcapsular en un fondo in-

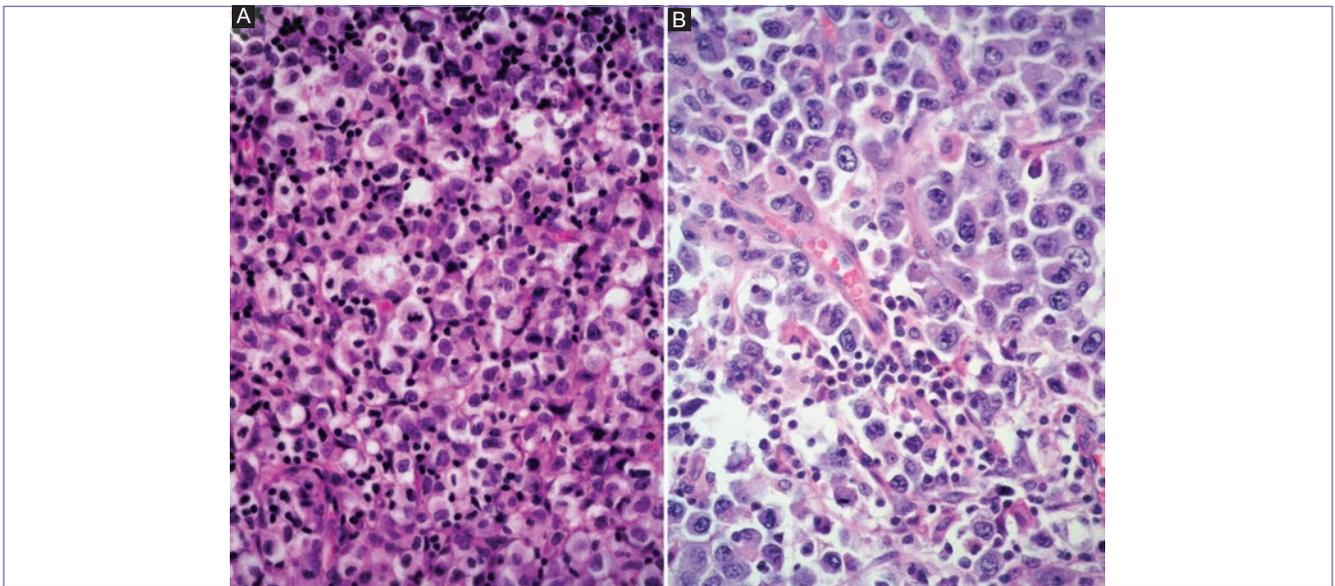


Figura 2. LACG de tipo clásico donde hay mitosis frecuentes y en el entorno celular un grado variable de infiltrado inflamatorio mixto compuesto de linfocitos pequeños, histiocitos y eosinófilos.

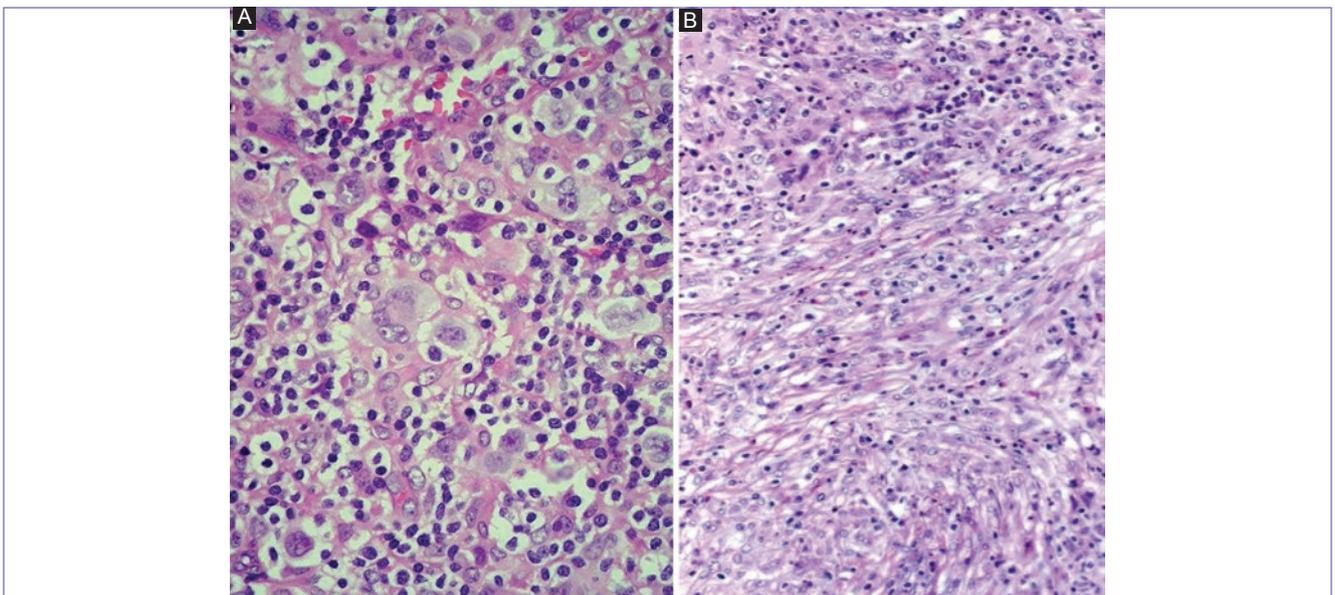


Figura 3. A: variante histológica linfohistiocítica donde predominan los histiocitos y células inflamatorias que pueden oscurecer las células linfoides malignas. Pueden simular procesos histiocíticos reactivos inflamatorios o un síndrome hemofagocítico. B: variante sarcomatoide. Hay fascículos entremezclados de células neoplásicas pleomorfas fusiformes y otras epitelioides pleomorfas con núcleos en forma de herradura y mitosis frecuentes. Esta variante puede simular un sarcoma de tejidos blandos metastásico.

flamatorio simulando un sarcoma de tejidos blandos metastásico (Fig. 3 B).

Por inmunohistoquímica todos los casos fueron positivos a CD30 en la membrana de las células neoplásicas de manera difusa e intensa y en forma de punto en la zona del aparato de Golgi. La expresión de EMA fue positiva en el citoplasma y la membrana de las células neoplásicas con expresión variable (a un caso no se le realizó) (Figs. 4 A y B). Todos los casos fueron negativos a CD20.

De los 20 casos, 4 fueron CD3+ (todos ALK-) y 16 fueron CD3- (9 ALK+ y 7 ALK-). Estos 16 casos fueron variablemente positivos para otros marcadores de linfocitos T como CD45RO (8 casos), CD4 (5 casos) y CD5 (3 casos) (Figs. 4 C y D).

La expresión del índice de proliferación celular medido con Ki67 en los LACG ALK+ tuvo un rango del 30-90%, con un promedio del 70% (en cuatro casos no se cuantificó el Ki67). En los LACG ALK- el Ki67 fue del 20-80%, con un promedio del 47.5% (en tres casos no se cuantificó el Ki67).

De los nueve casos positivos a ALK-1, 7 (77%) fueron positivos en el citoplasma y el núcleo, y 2 (23%) sólo en el citoplasma (uno de ellos granular) (Figs. 5 A, B y C).

## DISCUSIÓN

El LACG es un linfoma de alto grado que fue descrito por el grupo de Karl Lennert en 1985<sup>1</sup>, quienes informaron de 45 casos de una neoplasia linfoide con morfología pleomórfica que expresaba Ki-1 (BerH2 / CD30)<sup>1,7</sup>. El Ki-1, que había sido previamente descrito como selectivo para las células de Reed-Sternberg (R-S), también se expresaba en este tipo de linfomas, que presentaban características morfológicas semejantes a histiocitos o a células epiteliales, con pleomorfismo nuclear acentuado, afección a ganglios linfáticos predominante en la zona paracortical con focos de necrosis y diseminación sinusoidal<sup>1,8</sup>. Este linfoma originalmente fue llamado «linfoma Ki-1»<sup>4</sup> y posteriormente se reclasificó

como neoplasia de origen linfoide activada, y no de histiocitos como se había descrito previamente<sup>1,9,10</sup>. En 1988 en la clasificación de Kiel se denominó LACG. Posteriormente, en 1994, Morris, et al. descubrieron que la translocación t(2;5)(p23;q35), resultado de la fusión de nucleofosmina (*nucleophosmin* [NPM]) y ALK, estaba asociada hasta en el 80% de este tipo de linfomas<sup>3,4</sup>. Unos años después, Pulford, et al. produjeron el anticuerpo que detecta la proteína del gen *ALK*, que fue de mucha utilidad diagnóstica<sup>2,5</sup>.

En la revisión de 2016 de la clasificación de neoplasias linfoides de la OMS el LACG está subclasificado en: LACG ALK+, LACG ALK- y LACG ALK- asociado a implantes mamarios<sup>6</sup>. El linfoma anaplásico cutáneo primario es una enfermedad diferente, estrechamente relacionada con la papulosis linfomatoide, y se clasifica dentro de la llamada «alteración linfoproliferativa CD30+», que no presenta anomalías en el gen *ALK*<sup>9,11,12</sup>.

Actualmente el linfoma anaplásico con inmunofenotipo B ALK+ no pertenece a esta categoría y se clasifica dentro de los linfomas difusos de células grandes B (LDCG-B)<sup>9,12</sup>.

## Linfoma anaplásico de células grandes ALK+

El LACG ALK+ representa aproximadamente el 1-2% de los LNH en los adultos<sup>2</sup> y el 10-15% de los linfomas en los niños<sup>2</sup>. Se presenta más frecuentemente en las primeras tres décadas de la vida y muestra un ligero predominio por los hombres<sup>13</sup>. En nuestra serie, el LACG ALK-1+ fue más frecuente en las mujeres, con una relación 2:1, con un promedio de edad de 28 años (rango: 9-68 años); en los hombres el promedio de edad fue de 23 años (rango: 12-37 años). Hasta en el 70% de los pacientes en el momento del diagnóstico se encuentra en estadios avanzados (III-IV) con compromiso principalmente de los ganglios linfáticos intraabdominales o mediastinales, asociados a síntomas B. Hay una diseminación extraganglionar frecuente hacia la piel (30%), seguida del hígado, el pulmón, los tejidos blandos y el hueso<sup>2,9,12</sup>.

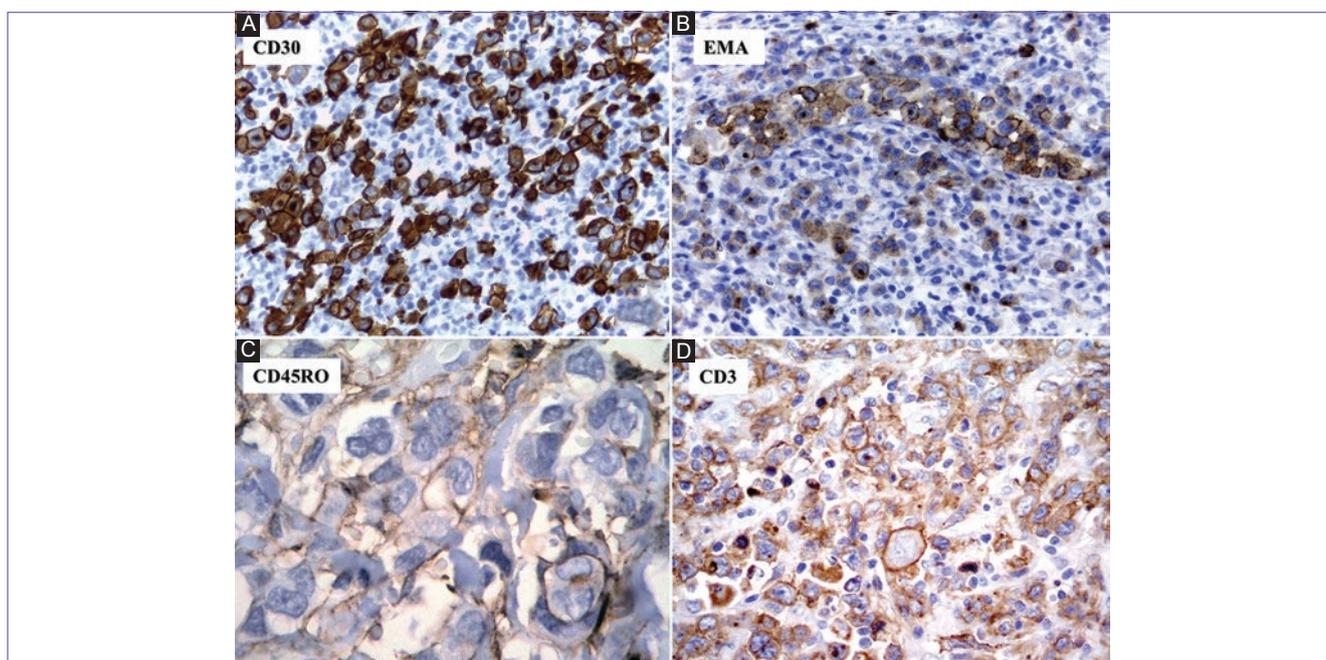
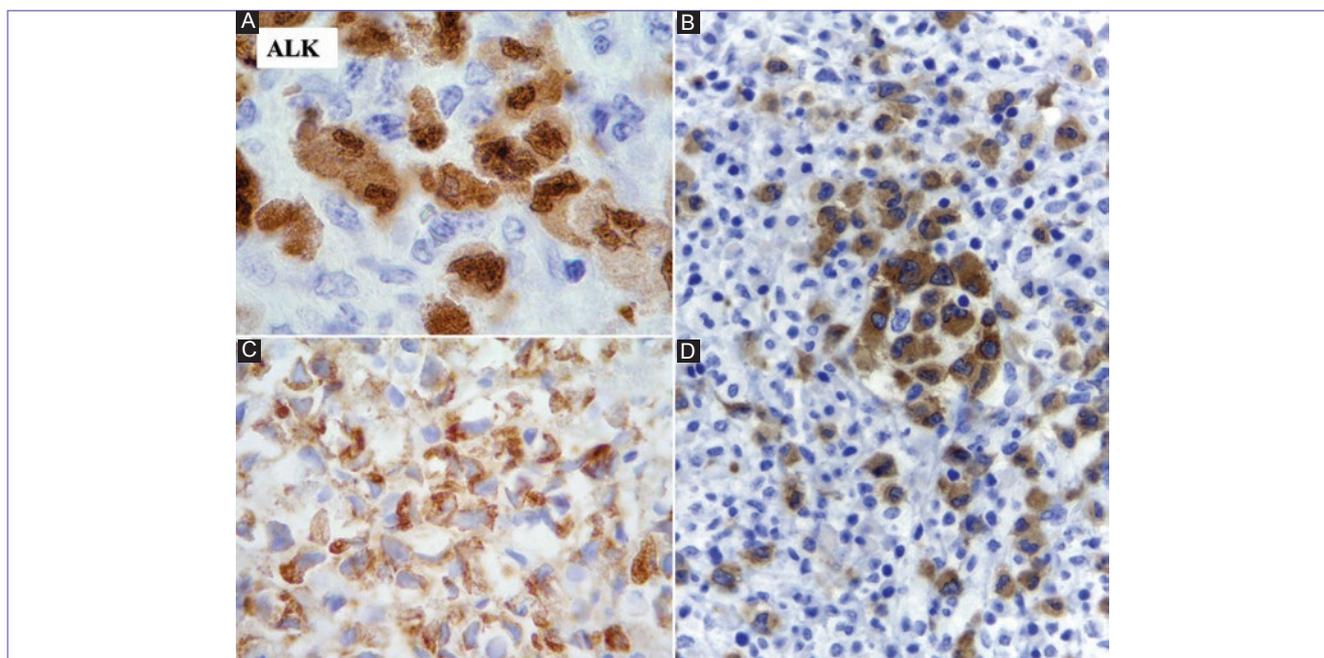


Figura 4. Por inmunohistoquímica los LACG son positivos a CD30 (A) y EMA (B), y a marcadores T como CD45RO (C) y CD3 (D).



**Figura 5.** Los LACG ALK+ están asociados con la translocación cromosómica t(2;5)(p23;q35) (ALK/NPM). En la translocación clásica la expresión inmunohistoquímica de ALK se produce característicamente en el núcleo y el citoplasma (A); sin embargo, en las variantes de la translocación donde están involucrados otros cromosomas los patrones de marcación pueden ser citoplásmico (B) o granular fino citoplásmico (C).

En nuestros casos la afección predominante fue en los ganglios cervicales y uno se presentó primario en el pulmón y otro primario en los tejidos blandos de la parrilla costal. La afección del sistema nervioso central y el aparato gastrointestinal es poco frecuente<sup>2,9,14,15</sup>.

La OMS reconoce cinco variantes morfológicas del LACG ALK+: clásica o común (70-75%), de células pequeñas (10%) (Fig. 6 A), linfohistiocítico (10%), de tipo Hodgkin (1-3%) (Fig. 6 B) y con patrón compuesto<sup>2</sup>. La variante más frecuente en nuestro trabajo fue la clásica (77%), seguida del patrón linfohistiocítico (23%). No hubo ninguna otra variante.

También se han descrito otros patrones histológicos menos frecuentes, que incluyen el LACG rico en células gigantes (abundantes células gigantes multinucleadas, algunas de tipo R-S)<sup>4</sup>, el patrón sarcomatoide (puede simular un sarcoma de Kaposi metastásico en el ganglio linfático), con estroma mixoide (tipo fascitis), con células en anillo de sello (Fig. 6 C) y con vacuolizaciones citoplásmicas (Fig. 6 D). La importancia de reconocer estas variantes inusuales radica en evitar un diagnóstico erróneo con consecuencias clínicas graves.

Una de las principales características morfológicas del LACG clásico o común es que presenta un crecimiento sinusoidal con necrosis frecuente, lo que puede simular un carcinoma metastásico. Las células características, o *hallmark cells*, son frecuentes y se encuentran inmersas en un fondo inflamatorio, y puede haber células semejantes a las R-S, así como abundantes mitosis<sup>4</sup>. Las células neoplásicas cuando se extienden a la paracorteza se distribuyen de manera cohesiva formando mantos celulares<sup>16</sup>. El diagnóstico diferencial de este patrón en pacientes adultos abarca el carcinoma metastásico (es positivo a diversas citoqueratinas y a EMA), el melanoma metastásico (es positivo a la proteína S100, HMB45, Melan A y MITF1), el carcinoma embrionario (también es positivo a CD30, pero morfológicamente tiene mayor grado de pleomorfismo que el LACG y expresa diver-

sas queratinas, OCT3/4 y SALL4) y el linfoma T periférico sin otra especificación (LTP-NOS) (son positivos a CD3 y BCL2 y débiles o negativos a CD30) (Fig. 7).

El LACG de patrón linfohistiocítico se caracteriza por tener células neoplásicas a menudo agrupadas alrededor de los vasos sanguíneos y presentar un gran número de histiocitos (macrófagos). Los histiocitos tienen típicamente citoplasma eosinófilo finamente granular y núcleos uniformes redondos y pequeños, y están rodeados de numerosas células inflamatorias que incluyen neutrófilos, eosinófilos y células plasmáticas. Ocasionalmente los histiocitos muestran eritrofagocitosis. Hay que tener cuidado con esta variedad, pues esta inflamación tan intensa puede enmascarar las células malignas, que son a menudo más pequeñas que en el patrón común, lo que puede conducir a un diagnóstico incorrecto de una lesión reactiva/inflamatoria. La clave para el diagnóstico es sospechar esta neoplasia y utilizar inmunohistoquímica con anticuerpos contra CD30 y ALK. Por lo general, no hay granulomas bien formados ni grupos extensos de células epitelioides<sup>17</sup>.

El LACG de células pequeñas presenta una población predominante de células pequeñas/medianas con núcleos irregulares y abundante citoplasma claro semejando células en «huevo frito» (*fried egg cells*); las células características (*hallmark cells*) están presentes, pero no son tan numerosas, y se encuentra frecuentemente alrededor de los vasos sanguíneos. Esta variante es diagnosticada a menudo como LTP-NOS, pero la distribución perivascular de las células características, o *hallmark cells*, puede ser de utilidad para hacer el diagnóstico. En esta variante las células tumorales pueden ser sólo débilmente positivas o incluso negativas para CD30, y la positividad para ALK suele estar restringida al núcleo de las células neoplásicas. En esta situación, la positividad a CD4, CD43 y EMA puede ayudar al diagnóstico (Tabla 2).

Tabla 2. Tabla diagnóstico diferencial

Entidad	Inmunohistoquímica	Comentarios
LACG de tipo común	CD30+, EMA+, ALK+ (85%), CD45-/+ , CD3-/+ , CD43+ , CD2-/+ , CD4-/+ , CD5-/+ , CD7-/+ , CD8-/+ , proteínas citotóxicas+/- , BCL2- (la mayoría de los casos)	Patrón de crecimiento sinusoidal, células <i>hallmark</i>
Metástasis Carcinoma Melanoma	Citoqueratina +, EMA+, CD30-, CD45-S-100+, EMA-/+ , HMB45+, PNL2+, CD45-	Casos raros de CD30+ Se ha reportado CD30 débil
LTP-NOS con células grandes predominantes	CD30-/+ , EMA-/+ , ALK-, CD3+, CD2-/+ , CD4-/+ , CD5-/+ , CD7-/+ , CD8-/+ , proteínas citotóxicas * +/- , BCL2	Casos raros con patrón de crecimiento y células pleomorfas
LDCG ALK+	CD30-, EMA+, ALK+, CD20/CD79a-, citoplásmica IgA	Patrón de crecimiento sinusoidal Inmunoblastos o células plasmablasticas
LDCG-B variante anaplásica	CD30-/+ , EMA-/+ , ALK-, CD20/CD79a+	Algunos con patrón sinusoidal Pero ALK-
Sarcoma histiocítico LACG linfocítico	CD30-, EMA-, ALK-, CD68+, CD163+, lisozima + CD30+, EMA+, ALK+, CD68-, CD45-/+ , CD3-/+ , CD43+ , CD2-/+ , CD4-/+ , CD5-/+ , CD7-/+ , CD8-/+ , proteínas citotóxicas +/-	Puede estar ausente el patrón de crecimiento sinusoidal, pero en todos los casos está presente el patrón perivascular Sólo los histiocitos reactivos son CD68+
Linfadenitis rica en histiocitos	CD30-, EMA-, ALK-	Raros inmunoblastos CD30+ Sin patrón perivascular
LACG variante de células pequeñas	CD30+, EMA+, ALK+, CD45-/+ , CD3+ (la mayoría de los casos), CD43+, CD2+/- , CD4+/- , CD5+/- , CD7+/- , CD8+/- , proteínas citotóxicas +	Puede estar ausente el patrón de crecimiento sinusoidal, pero el patrón perivascular se observa en todos los casos. ALK es nuclear
LTP-NOS con células de tamaño intermedio a pequeño	CD30-/+ , EMA-/+ , ALK-, CD45+/- , CD3+ (la mayoría de los casos), CD43+, CD2-/+ , CD4-/+ , CD5-/+ , CD7-/+ , CD8-/+ , proteínas citotóxicas +/-	Se pueden observar células CD30+, pero sin patrón perivascular
Otros LACG	D30+, EMA+, ALK+, CD45-/+ , CD3-/+ , CD43+, CD2-/+ , CD4-/+ , CD5-/+ , CD7-/+ , CD8-/+ , proteínas citotóxicas +/- , BCL2- (la mayoría de los casos)	Patrón sinusoidal. Células <i>hallmark</i> Raros casos de LACG ALK+ pueden expresar CD15+ paranuclear
Linfoma de Hodgkin	CD30+, EMA-, CD15+/- , ALK-, CD45-, CD3-, PAX5-, CD43-, CD20-/+ (heterogéneo), EBV/LMP-1+/- (60%), BCL2 variable	Patrón de crecimiento sinusoidal raro. Sin patrón perivascular
Tumor miofibroblástico inflamatorio Rabdomiosarcoma	CD30-, EMA-, ALK+ (citoplasma) CD30-, EMA-, ALK-/+ (citoplasma), desmina +	El LACG con morfología sarcomatosa es siempre CD30+, EMA+ y ALK+ Casos raros de rabdomiosarcoma pueden mostrar células positivas para CD30 y EMA

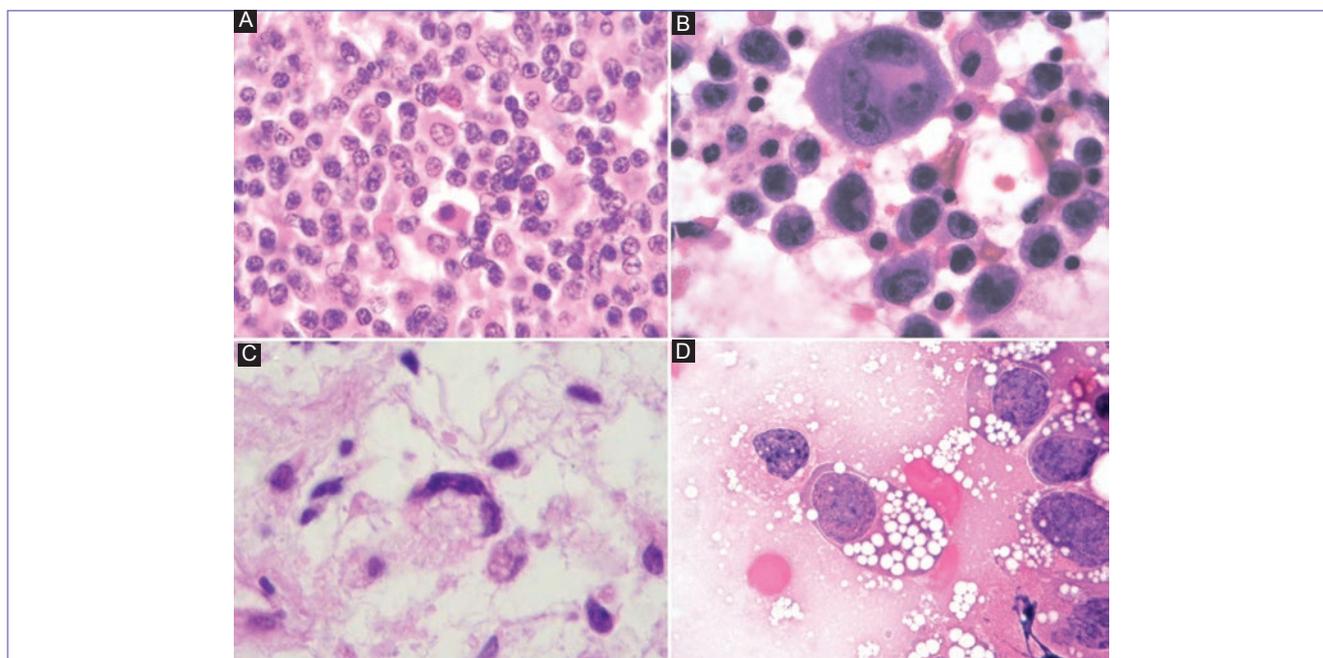
Adaptado de Jaffe E, et al. Hematopathology. 2.<sup>a</sup> ed. p. 687.

El LACG tipo Hodgkin se caracteriza por presentar rasgos morfológicos similares a la variante esclerosis nodular del linfoma de Hodgkin clásico. Estos casos presentan fibrosis nodular con engrosamiento capsular y células que semejan a las células R-S, entremezcladas con células características, o *hallmark cells*. La expresión de CD30 y ALK, así como algunos marcadores T como CD4, CD43 y EMA, corroboran el diagnóstico de LACG tipo Hodgkin<sup>18</sup> (Tabla 2).

El LACG, por definición, es positivo para CD30 (100% en la membrana y la región del aparato de Golgi), aunque en la variante de células pequeñas algunas células neoplásicas pueden ser negativas, con expresión de EMA focal en la mayoría de los casos<sup>2,9</sup>. La proteína ALK es positiva usualmente

en el núcleo y el citoplasma de las células neoplásicas, como ocurrió en la mayoría de nuestros casos, pero esta expresión es variable y puede ocurrir sólo en el citoplasma o en la membrana celular, pues depende del tipo de translocación presente (Tabla 3).

El LACG ALK+ se considera un linfoma T; sin embargo, más del 75% de los casos de éste son CD3-, lo que concuerda con el total de nuestros nueve casos ALK+, que fueron todos CD3-<sup>2,10</sup>. De estos casos CD3-, más del 90% presentaron un reordenamiento clonal de los receptores de linfocitos T (TCR)<sup>16</sup>. El CD4 es el marcador T que se conserva en la mayoría de los casos LACG ALK+ al comparar con otros marcadores T como CD2, CD3, CD5 y CD7, y también las células



**Figura 6.** Dentro de las variantes que puede tener el LACG se incluyen las siguientes: de células pequeñas (A), de tipo Hodgkin (B), con células en anillo de sello (C) y con vacuolizaciones citoplásmicas (D). Es importante reconocer estas variantes inusuales para evitar un diagnóstico erróneo con consecuencias clínicas graves.

**Tabla 3.** Tabla de translocaciones

Anormalidad cromosómica	Proteína asociada a ALK	Patrón de tinción de ALK	Porcentaje de presentación en la literatura
t(2;5)(p23;q35)	<i>NPM</i>	Citoplásmica difusa, nuclear	84
t(1;2)(q25;p23)	<i>TPM3</i>	Citoplásmica difusa	13
inv(2)(p23q35)	<i>AT1C</i>	Citoplásmica difusa	1
t(2;3)(p23;q11)	<i>TFG</i> <sub>long</sub> <i>TFG</i> <sub>long</sub> <i>TFG</i> <sub>short</sub>	Citoplásmica difusa	< 1
t(2;17)(p23;q23)	<i>CLTC</i>	Citoplásmica granular	< 1
t(2; X)(p23;q11-12)	<i>MSN</i>	Membrana celular	< 1
t(2;19)(p23;p13.1)	<i>TPM4</i>	Citoplásmica difusa	< 1
t(2;22)(p23;q11.2)	<i>MYH9</i>	Citoplásmica difusa	< 1
t(2;17)(p23;q25)	<i>ALO17</i>	Citoplásmica difusa	< 1

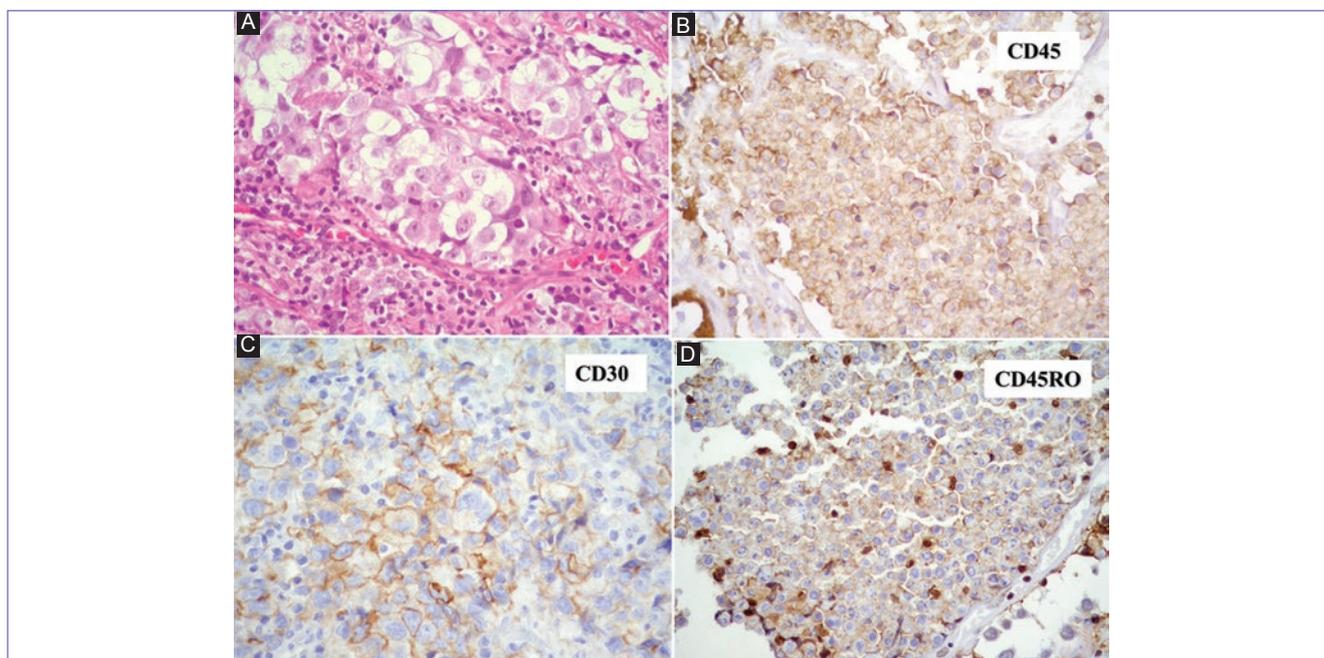
Adaptado de Jaffe E, et al. *Hematopathology*. 2.<sup>a</sup> ed. p. 682.

neoplásicas son positivas para CD45, CD45RO y CD25<sup>19</sup>. En nuestros casos utilizamos CD4, CD45RO y CD5 para corroborar la estirpe T de las lesiones. Cuando no hay expresión por algún marcador T en los casos de LACG (corroborado con positividad a CD30, EMA y ALK), éste se clasifica como de fenotipo nulo (*null-cell phenotype*) y se considera la misma enfermedad que el LACG T<sup>10</sup>. La mayoría de los LACG ALK+ expresan uno o más marcadores para células NK, como CD56, cuya expresión, como se ha demostrado, conlleva un peor pronóstico<sup>14,16</sup>. Hay también expresión para proteínas citotóxicas como perforina, TIA-1 y granzima B, y CD43 es positivo en más del 75% de los casos, pero, aunque su expresión puede favorecer el inmunofenotipo T, es inespecífica, puesto que se expresa también en algunos linfomas B<sup>10</sup>. En nuestros casos realizamos CD43 a cinco casos, y fue positivo en cuatro de ellos. El CD8 es usualmente negativo, pero hay

informes de casos positivos. Algunos casos son positivos para CD68/KP1, pero no para CD68/PGM1, y la mayoría de los LACG ALK+ son negativos para BCL2<sup>2,19</sup>. Además, se ha informado de que estos linfomas pueden presentar inmunorreacción a marcadores mieloides como CD33 y CD13, y también a p63<sup>2</sup>. Hay positividad para la clusterina en el 80-100% de los LACG, no así en los LACG primarios de piel<sup>11</sup>.

Ni los LACG ALK+ ni los ALK- tienen inmunorreacción para el VEB, tanto por inmunohistoquímica (*latent membrane protein-1* [LMP-1]) como por hibridación *in situ* y *EBV-encoded small RNA* (EBER)<sup>19</sup>.

Los LACG ALK+ están asociados con una translocación cromosómica específica, la t(2;5)(p23;q35), con fusión del gen de cinasa, *ALK*, a un gen de la proteína nucleolar, *NPM 1*. El producto génico de punto de ruptura de la translocación es el gen de fusión *NPM-ALK*, que es oncogénico, debido a



**Figura 7.** LACG con patrón histológico de tumor germinal. A: hematoxilina y eosina que muestran grupos de células neoplásicas rodeadas de delgados tabiques fibrosos e inflamación crónica simulando un seminoma. Sin embargo, por inmunomarcación las células neoplásicas son positivas a CD45 (B), CD30 (C) y CD45RO (D).

las funciones estructurales<sup>10</sup>. En esta translocación clásica t(2;5)(p23;q35), la expresión inmunohistoquímica del ALK es característicamente en el núcleo y el citoplasma; sin embargo, en las variantes de la translocación donde están involucrados otros cromosomas los patrones de marcación son diferentes (Fig. 5 y Tabla 2)<sup>19,20</sup>.

La importancia en el diagnóstico de LACG ALK+ radica en que éste tiene mejor pronóstico que los negativos a ALK, sin que haya diferencias pronósticas significativas entre cada variante de las translocaciones que afectan al gen *ALK*. Los LACG ALK+ son sensibles a la quimioterapia y la terapia con anticuerpos monoclonales anti-ALK como crizotinib, pero, a pesar de esto, las recaídas ocurren hasta en el 30% de los casos<sup>2</sup>. La supervivencia global a cinco años varía del 70 al 80%, a diferencia de lo que ocurre con los ALK-, en donde es menor del 50%<sup>17</sup>.

La t(2;5)(p23;q35) y/o la positividad para ALK no son específicas del linfoma anaplásico ALK+. Raramente algunos LDCG-B pueden tener la translocación t(2;5)(p23;q35), y éstos tienen morfología plasmablastica, son positivos para ALK en el núcleo y el citoplasma, y expresan inmunoglobulina A (IgA), pero pueden ser negativos (o expresar débilmente) a CD30<sup>21</sup>. EL ALK también puede ser expresado en algunos casos de neuroblastoma, tumor miofibroblástico inflamatorio y rhabdomyosarcoma (alveolar)<sup>22</sup>. Es de interés que se haya detectado la translocación t(2;5)(p23;q35) en los ganglios linfáticos y la sangre periférica de personas sin evidencia de linfoma (pocas copias de NPM-ALK cADN y negatividad para la proteína ALK), pero no se ha precisado su significado<sup>22</sup>.

### Linfoma anaplásico de células grandes ALK-

En la cuarta edición de la clasificación de neoplasias linfoides de la OMS el LACG ALK- es una entidad provisional definida como «una neoplasia indistinguible de su contraparte ALK+»<sup>18</sup>. Al igual que en el LACG ALK+, las células neoplá-

cas características de este linfoma ALK- son las células características, o *hallmark cells*, las cuales también son positivas a CD30 con un fenotipo que puede ser T o nulo y además expresan gránulos citotóxicos. El LACG ALK- corresponde al 15-50% de los linfomas anaplásicos; en nuestra serie de 20 casos el linfoma anaplásico ALK- representó el 55%<sup>19</sup>.

EL LACG ALK+ y el ALK- se clasifican como dos entidades distintas, puesto que su comportamiento clínico es diferente. Como se indicó en párrafos anteriores, los ALK- tienen peor pronóstico que aquéllos que expresan ALK. La edad de presentación del ALK- es diferente a su contraparte positiva, pues predomina en hombres de edad media (de 55 a 60 años)<sup>19</sup>; esto es similar a lo que encontramos en nuestra serie, donde hubo un predominio en hombres (66%) con un promedio de 46 años de edad.

Los pacientes generalmente se presentan con una linfadenopatía periférica o una afección extraganglionar, principalmente en la piel, el hígado y el aparato digestivo (esta última localización es menos común que en el LACG ALK+)<sup>19</sup>. Del total de nuestros 11 casos de LACG ALK-, sólo tres fueron extraganglionares: uno afectó al seno maxilar, otro al pulmón y otro al intestino. EL LACG ALK- exhibe un espectro morfológico similar al ALK+, pero no se ha descrito la variante de células pequeñas<sup>18</sup>.

Por inmunohistoquímica el CD30 es positivo intenso (en la membrana y la zona del aparato de Golgi) en todos los casos y en más de la mitad se expresan uno o más marcadores de linfocitos T. La marcación positiva para CD3 es más común que en el LACG ALK+. Todos nuestros casos CD3+ fueron LACG ALK-, que representó el 36% de los LACG ALK-, y el 20% del total de nuestra serie. En la mayoría de casos CD2 y CD4 son positivos, mientras que los casos positivos a CD8 son raros<sup>2,11,19</sup>. En nuestra serie en todos los casos encontramos expresión de marcadores T: en cuatro casos a CD3, en tres a CD45RO, en dos a CD4 y en uno a CD5, que también fue positivo a CD8.

El diagnóstico de LACG ALK- es un poco más complejo que el de ALK+. Se debe diferenciar del linfoma de Hodgkin rico en células R-S, que es negativo a ALK, pero éste es positivo a CD30, CD15 y LMP-1, y expresa PAX5 débil nuclear en la mayoría de los casos. Sin embargo, hay que considerar que puede haber una expresión aberrante de PAX5 en los LACG ALK-<sup>18</sup>. A diferencia de los LACG ALK+, la expresión de EMA es variable en los ALK-, por lo que en estos casos se sugiere diagnosticar LACG ALK- sólo en aquellos casos con características morfológicas típicas y que tengan una expresión inmunohistoquímica difusa e intensa de CD30 y EMA. Los marcadores citotóxicos asociados, TIA-1, granzima B y perforina, también pueden ser positivos. Tanto los LACG ALK+ como los ALK- son siempre negativos para el VEB, ya sea por inmunohistoquímica o por hibridación *in situ* (LMP-1 o EBER)<sup>19</sup>.

El reordenamiento de los TCR está presente en la mayoría de los casos, independientemente de la expresión de marcadores T<sup>9,19</sup>. Aunque no hay anomalías citogenéticas primarias recurrentes, en un estudio reciente se ha descrito la sobreexpresión de genes *CCR7*, *CNTFR*, *IL22* e *IL21*, y se ha informado de la activación de la vía JAK/STAT3<sup>6,9</sup>.

El LACG ALK- tiene poca respuesta a la quimioterapia a base de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP)<sup>14,19</sup>. La terapia con anti-CD30, como brentuximab vedotin, promete ser una buena alternativa terapéutica para el LACG ALK-<sup>14,19</sup>. En el reciente estudio de Ferreri, et al<sup>18</sup>, la supervivencia global a los cinco años de los pacientes con LACG ALK- fue sólo del 49%, en comparación con el 70% para aquellos con LACG ALK+, y del 19% de los LTP-NOS sin importar el tipo de tratamiento<sup>2,19</sup>.

## Linfoma anaplásico de células grandes ALK- asociado a implantes mamarios

El LACG ALK- asociado a implantes fue descrito por primera vez en 1997 por Keech y Creech, y hasta el momento existen poco menos de 90 casos publicados<sup>23,24</sup>. Este linfoma corresponde al 0.01-0.5% de los tumores malignos que afectan a la mama<sup>23,25</sup>.

En la revisión de 2016 de la clasificación de neoplasias hematopoyéticas de la OMS se incluye el LACG ALK- asociado a implantes mamarios como una entidad diferente por sus características clínico-patológicas específicas<sup>6</sup>. Se han descrito dos variantes de presentación clínica: el LACG relacionado con seroma, donde las células neoplásicas cubren la cápsula de los implantes y considerado por algunos autores la forma *in situ* de esta entidad, y el LACG asociado a un tumor palpable, que es la forma infiltrante de la enfermedad sin predilección por alguna lateralidad (a diferencia de otros linfomas que predominan en la mama derecha).

El LACG asociado a implantes mamarios frecuentemente ocurre 9-11 años después de la colocación de los implantes, pero se presenta en sólo el 0.1-0.3% de las mujeres con estos implantes. En nuestra serie tuvimos un caso de este tipo de linfoma, el cual correspondió a una mujer de 52 años que se presentó con enfermedad infiltrante avanzada de la mama derecha con extensión a la región axilar. El linfoma de esta paciente se desarrolló 15 años después de haberse sometido a una mamoplastia de aumento, lo cual ocasionó edema e hiperemia local, con extensión secundaria a la piel adyacente. El inmunofenotipo es el mismo que el del LACG ALK-,

como ocurrió en nuestro caso, positivo a CD30, EMA, CD4, con Ki67 del 60% y negativo a ALK.

Ramos-Gallardo, et al. realizaron un metaanálisis de 80 LACG ALK- asociados a implantes mamarios y los relacionaron con el tipo de material utilizado en cada paciente: silicón (41% de los casos), salina (42.19%) y en el 15.8% de los casos no se conocía el tipo de material utilizado; las marcas más comunes utilizadas en estas pacientes fueron McGhan y Mento<sup>26</sup>. El tratamiento de esta entidad varía desde la capsulectomía y remoción del implante hasta la terapia adyuvante a base de quimioterapia (CHOP) y radioterapia. Frecuentemente la forma *in situ* tiene un buen pronóstico<sup>26</sup>.

En resumen, se presentan 20 casos de LACG clasificados, de acuerdo a la nueva clasificación de la OMS de 2016, como ALK-1+ (9), ALK-1- (10) y ALK-1- asociado a implantes mamarios (1). Es importante conocer la variabilidad morfológica de estas neoplasias e incluir CD30, EMA y ALK en el análisis diagnóstico de los LACG.

## BIBLIOGRAFÍA

- Stein H, Mason DY, Gerdes J, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood*. 1985;66(4):848-58.
- Turner SD, Laurence L, Kenner L, Brugières L. Anaplastic large cell lymphoma in paediatric and young adult patients. *Br J Haematol*. 2016;173(4):560-72.
- Morris SW, Bullrich F, Hummel M, Pileri S, Stein H, Croce CM. Nucleophosmin (NPM) gene Rearrangements in Ki-1-positive lymphomas. *Cancer Res*. 1994;54(11):2873-77.
- Pileri SA, Piccaluga A, Poggi S, et al. Anaplastic Large Cell Lymphoma: Update of findings. *Leuk Lymphoma*. 1995;18(1-2):17-25.
- Pulford K, Lamant L, Morris SW, et al. Detection of anaplastic lymphoma kinase (ALK) and nucleolar protein nucleophosmin (NPM)-ALK proteins in normal and neoplastic cells with the monoclonal antibody ALK1. *Blood*. 1997;89(4):1394-404.
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
- Jacobsen E. Anaplastic large-cell lymphoma, T-/null-cell type. *Oncologist*. 2006;11(7):831-40.
- Schwab U, Stein H, Gerdes J, et al. Production of a monoclonal antibody specific for Hodgkin and Sternberg-Reed cells of Hodgkin's disease and a subset of normal lymphoid cells. *Nature*. 1982;299(5878):65-7.
- Kinney MC, Higgins RA, Medina EA. Anaplastic large cell lymphoma: twenty-five years of discovery. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(1):19-43.
- Malcolm TIM, Hodson DJ, Macintyre EA, Turner SD. Challenging perspectives on the cellular origins of lymphoma. *Open Biol*. 2016;6(9).
- Bekkenk NV, Geelen FA, van Voorst Vader PC, et al. Primary and secondary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: a report from the Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term Dutch Cutaneous Lymphoma Group on the long-term follow-up data of 219 patients and guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 2000;95(12):3653-61.
- Kempf W. A new era for cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders. *Semin Diagn Pathol*. 2017;34(1):22-35.
- Laurent C, Do C, Gascoyne RD, et al. Anaplastic lymphoma kinase-positive diffuse large B-cell lymphoma: a rare clinicopathologic entity with poor prognosis. *J Clin Oncol*. 2009;27(25):4211-6.
- Eyre TA, Khan D, Hall GW, Collins GP. Anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma: current and future perspectives in adult and paediatric disease. *Eur J Haematol*. 2010;93(6):455-68.
- Kodama K, Hokama M, Kawaguchi K, Tanaka Y, Hongo K. Primary ALK-1-negative anaplastic large cell lymphoma of the brain: Case report and review of the literature. *Neuropathology*. 2009;29(2):166-71.
- Stein H, Foss HD, Dürkop H, et al. CD30+ anaplastic large cell lymphoma: a review of its histopathologic, genetic, and clinical features. *Blood*. 2000;96(12):3681-95.

17. Falini B, Martelli MP. Anaplastic large cell lymphoma: changes in the World Health Organization classification and Perspectives for targeted therapy. *Haematologica*. 2009;94(7):899-900.
18. Ong DM, Cummins KD, Pham A, Grigoriadis G. PAX5-expressing ALK-negative anaplastic large cell lymphoma with extensive extranodal and nodal involvement. *BMJ Case Rep*. 2015;2015.
19. Ferreri AJ, Govi S, Pileri SA, Savage KJ. Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;85(2):206-15.
20. Liang X, Meech SJ, Odom LO, et al. Assessment of t(2;5)(p23;q35) Translocation and Variants in Pediatric ALK+ Anaplastic Large Cell Lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2004;121(4):496-506.
21. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science*. 1994;263(5151):1281-4.
22. Minoi P, Wang HY. ALK-immunoreactive neoplasms. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5(5):397-410.
23. Laurent C, Delas A, Gaulard P, et al. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: two distinct clinicopathological variants with different outcomes. *Ann Oncol*. 2016;27(2):306-14.
24. Xu J, Wei S. Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. review of a distinct clinicopathologic entity. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(6):842-6.
25. De Jong D, Vasmel WL, de Boer JP, et al. Anaplastic large-cell lymphoma in women with breast implants. *JAMA*. 2008;300(17):2030-5.
26. Ramos-Gallardo G, Cuenca-Pardo J, Rodríguez-Olivares E, et al. Breast Implant and Anaplastic Large Cell Lymphoma Meta-analysis. *J Invest Surg*. 2017;30(1):56-65.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



## ARTÍCULO ORIGINAL

# Sarcoma del mediastino: serie de casos y revisión de la literatura

Edgardo Jiménez-Fuentes<sup>1</sup>, Luis Alberto Chinchilla-Trigos<sup>2,\*</sup>, Ángel Herrera-Gómez<sup>3</sup>, Alejandro Avilés-Salas<sup>4</sup> y Humberto Martínez-Hernández<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Cirujano cardiotorácico, Jefe de Cirugía de Tórax; <sup>2</sup>Cirujano oncólogo, fellow Oncología Torácica; <sup>3</sup>Cirujano oncólogo, Director adjunto; <sup>4</sup>Patólogo oncólogo; <sup>5</sup>Cirujano cardiovascular. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Tlalpan, Ciudad de México, México

Recibido el 17 de marzo de 2017; aceptado el 8 de agosto de 2017  
Disponible en Internet el 4 de diciembre de 2017

### PALABRAS CLAVES

Sarcoma;  
Mediastino;  
Quimioterapia;  
Radioterapia;  
Supervivencia libre de enfermedad;  
Supervivencia global

### KEY WORDS

Sarcoma;  
Mediastinum;  
Chemotherapy;  
Radiation; Disease free survival (DFS);  
Overall survival (OS)

**Resumen** El sarcoma del mediastino es un tumor raro que representa menos del 10% de los tumores del mediastino y alrededor del 1-2% de todas las neoplasias malignas en general. Debe ser abordado en centros de referencia, donde se evalúe multidisciplinariamente y se cuente con opciones de manejo multimodal, con una infraestructura que permita la resección y reconstrucción quirúrgica mayor y un estricto seguimiento, teniendo en cuenta su alta recurrencia local, cercana al 30%. Se expone una serie de casos durante 20 años de experiencia con la participación de varios departamentos, con ajuste a la definición y manejo de la literatura actual. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

**Abstract** Mediastinum sarcoma is a rare tumor that represents <10% of mediastinal tumors and about 1-2% of all malignancies in general. It must be addressed in referral centers where he evaluated a multidisciplinary and multimodal management options are taken, as well as infrastructure that allows greater surgical resection and reconstruction, given the high local recurrence. We present a series of cases in 20 years of experience with the participation of several departments, fitting the definition and management with the current literature.

\*E-mail para correspondencia: [chinchillasurgery@hotmail.com](mailto:chinchillasurgery@hotmail.com) (L.A. Chinchilla-Trigos)

doi:10.24875/j.gamo.M17000076

1665-9201 / © 2017 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## INTRODUCCIÓN

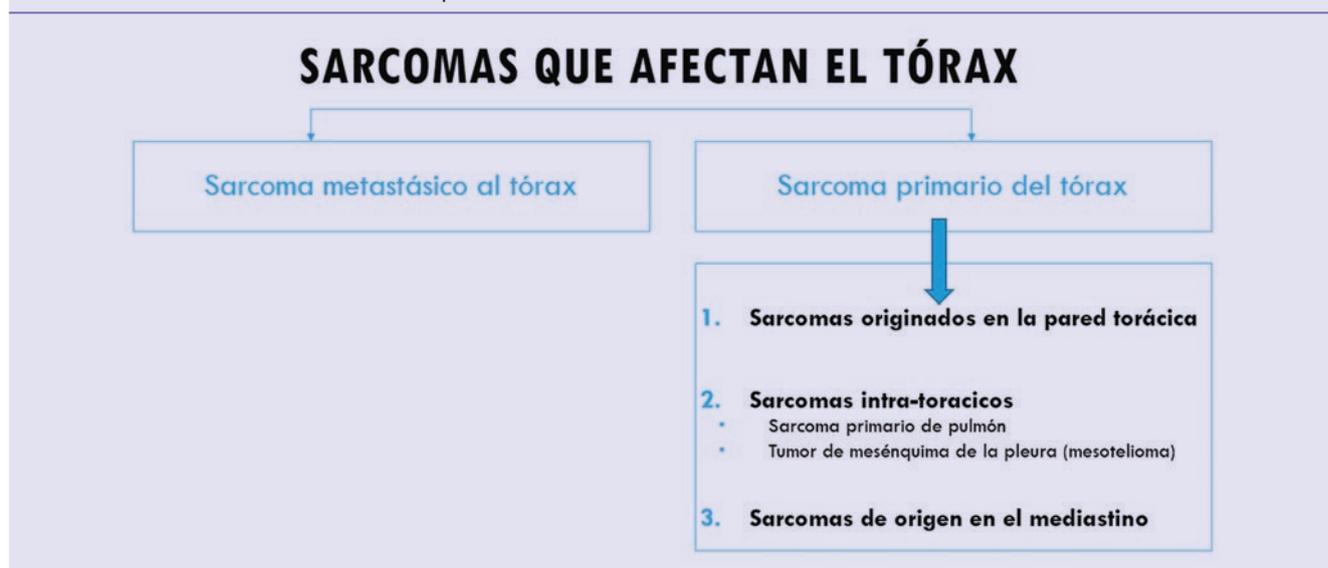
El mediastino constituye un espacio virtual, con áreas potenciales para el crecimiento de tumores primarios o metastásicos al mediastino. Un pequeño grupo de tumores primarios del mediastino deriva de células mesenquimales. Los sarcomas son neoplasias sólidas malignas que representan el 1% de todos los cánceres del cuerpo<sup>1</sup>. Su clasificación histológica está relacionada con el tejido maduro mesenquimal que semejan, y no deben interpretarse como derivados u originados de un órgano o estructura, como los lipomas y liposarcomas de la grasa mediastinal, los angiosarcomas adyacentes a grandes vasos, el rabdomiosarcoma y el leiomiomasarcoma con respecto al músculo cardíaco, el condrosarcoma con la reja costal y el mesotelioma maligno pleural con la pleura, entre otros<sup>2</sup>. Los sarcomas que afectan al tórax obedecen principalmente a metástasis pulmonares de sarcomas originados en las extremidades, más frecuentemente en los miembros inferiores, sarcomas del retroperitoneo, sarcomas de la cabeza y el cuello y, en menor medida, sarcomas primarios del tórax<sup>3</sup>. Este último debe considerarse como una entidad diferente y se clasifica en tres grupos: sarcomas primarios del tórax, originados en la pared torácica (músculos de la pared costal, arcos costales, etc.), sarcomas intratorácicos (primarios del pulmón o la pleura) y sarcomas de origen en el mediastino (Tabla 1). Los sarcomas primarios del mediastino representan sólo el 10% de los tumores originados en el mediastino. Estos tumores se clasifican como profundos en la etapificación TNM de los sarcomas<sup>4,5</sup>. La laxitud y movilidad de los tejidos y las estructuras del mediastino permiten albergar tumores voluminosos, al igual que el retroperitoneo<sup>6,7</sup>. Dado que son asintomáticos en etapas tempranas, la sospecha diagnóstica surge por hallazgos radiológicos incidentales característicos, como lesiones de gran tamaño (generalmente > 7 cm), empujantes, desplazantes, que comprimen estructuras vecinas como el esófago, el árbol traqueobronquial, la vena cava superior, etc., y, en menor medida, infiltrantes<sup>8-10</sup>. Posteriormente la enfermedad voluminosa favorece la aparición de síntomas sutiles como disnea, disfagia, disfonía

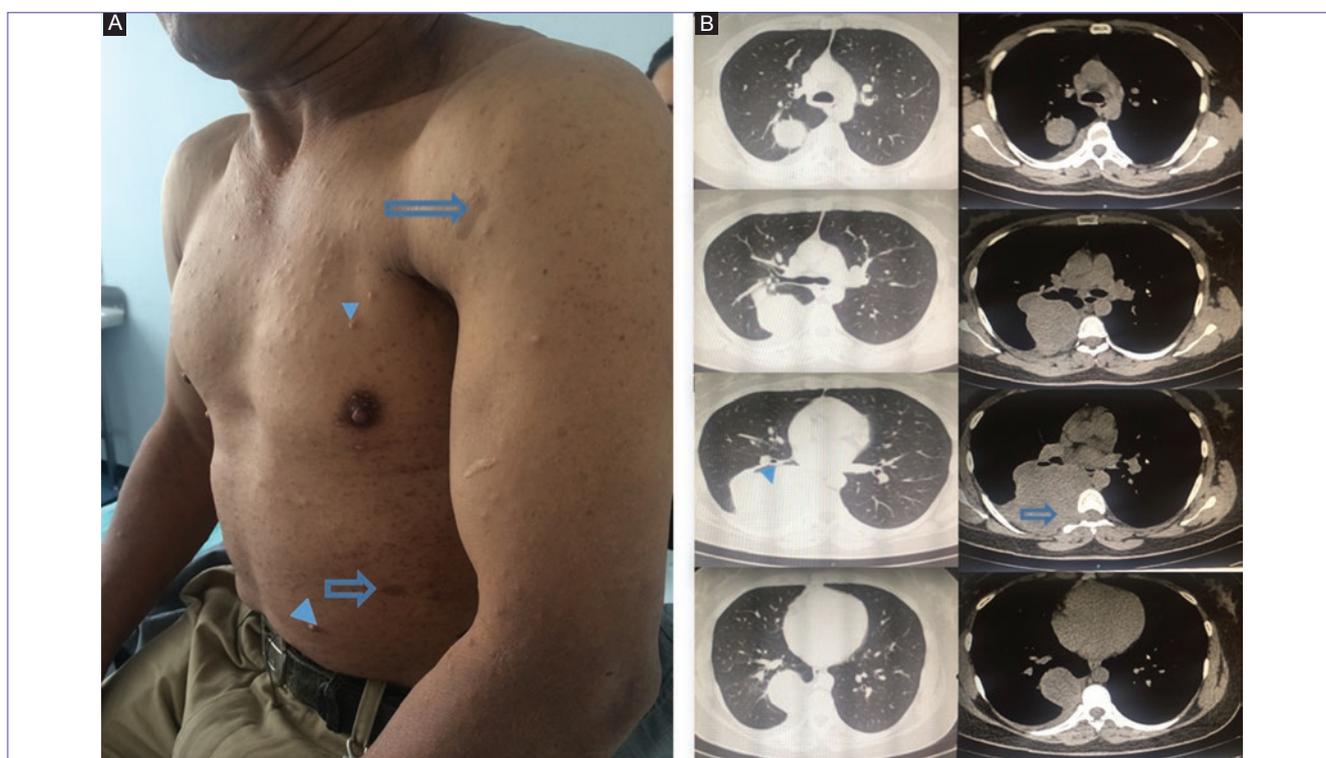
o pesantez torácica, que orientan el diagnóstico. La edad promedio de diagnóstico son los 40-50 años y el diagnóstico es confirmado por el reporte histopatológico (actualmente la biopsia con aguja de corte guiada por imagen es el *gold standard* diagnóstico)<sup>11</sup>.

## HISTORIA NATURAL DE LOS SARCOMAS DEL MEDIASTINO

El sarcoma primario del mediastino se define como aquel tumor de células mesenquimales originado en el espacio entre las dos pleuras pulmonares, y representa sólo el 10% de los tumores del mediastino. Su distribución en los diferentes compartimientos se encuentra relacionada con la edad del paciente, así como con la histología. En el adulto, el 28% surgen en el mediastino anterosuperior; el 11%, en el mediastino medio; el 48%, en el mediastino posterior, y el 11% afectan a varios compartimientos<sup>12</sup>. Con respecto a la histología, el liposarcoma, el más frecuente en el mediastino anterior (38%), representa sólo el 0.1-0.75% de todos los tumores mediastinales, lo cual habla de la rareza de esta enfermedad. Otros sarcomas del mediastino son el sarcoma de Ewing (14%), el condrosarcoma (14%), el leiomiomasarcoma (14%), el rabdomiosarcoma (9.5%), el angiosarcoma (4.8%), el histiocitoma fibroso maligno (4.8%) y el tumor malino de la vaina del nervio periférico, que es el tumor más frecuente del mediastino posterior (representa el 76% de todos los tumores que se originan en este compartimiento)<sup>13</sup>. En cuanto a la etiología, el 70% son de aparición espontánea y el 13% tienen antecedente de radiación al tórax y el mediastino, como en el linfoma de Hodgkin, y radiación en manto, radiación al tórax por cáncer de mama, aplicando los conocidos criterios de Beck para sarcomas radioinducidos: historia de radiación con una latencia mayor a cinco años, confirmación de tumor mesenquimatoso maligno en el campo radiado e histología distinta al tumor primario. En el 10% de casos hay síndromes hereditarios asociados como el de Li-Fraumeni, el de Gardner, el retinoblastoma y la neurofibromatosis (enfermedad de Von Recklinhausen)<sup>14,15</sup> (Fig. 1).

Tabla 1. Clasificación de los sarcomas que afectan al tórax





**Figura 1.** Hombre de 56 años con neurofibromatosis y tumor de la vaina del nervio periférico del mediastino posterior. Se le diagnosticó la neurofibromatosis en la adolescencia con algunos neurofibromas, ninguno mayor a 6 cm o que hubiera requerido alguna resección quirúrgica previa. El único síntoma referido por el paciente fueron parestesias de dos años de evolución en la zona correspondiente al dermatoma de T6-T7 de creciente intensidad. **A:** lesiones café con leche (flecha), algunos neurofibromas de pequeño tamaño (cabeza de flecha). **B:** TC simple de tórax: lesión en la pared torácica posterior derecha desplazante pulmonar (cabeza de flecha) e invasora de la pleura parietal, originada en la raíz nerviosa correspondiente al foramen transversario derecho de T6 (flecha). La biopsia guiada por tomografía reporta un tumor maligno de la vaina del nervio periférico. El paciente es llevado a una toracotomía posterolateral derecha, con resección local amplia con fresado del foramen transversario y microcolgajo muscular en la vértebra T6, para la prevención de una fístula de líquido cefalorraquídeo.

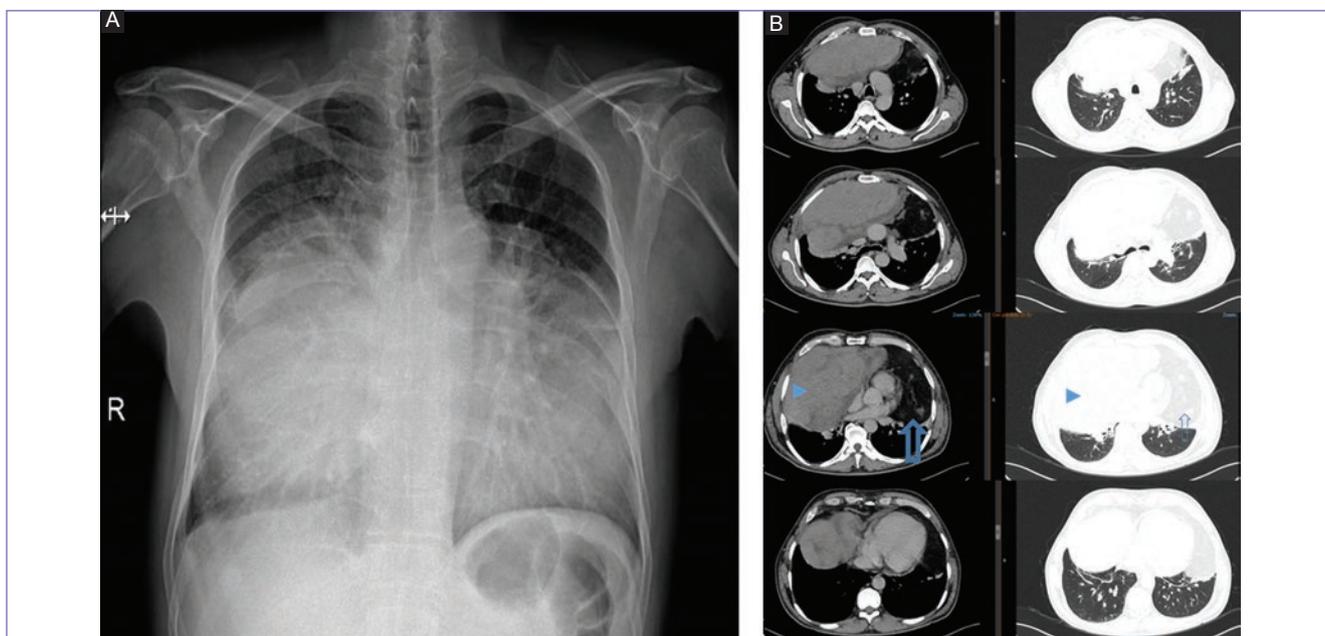
## CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS

La radiografía y la tomografía computarizada (TC) suelen ser suficientes en el abordaje diagnóstico, tanto para dirigir la biopsia percutánea como para la estrategia quirúrgica. En la radiografía de tórax (Fig. 2 A) lo usual es encontrar un ensanchamiento del mediastino o una sombra de alta densidad. La TC puede distinguir un tumor heterogéneo con densidad grasa, márgenes lisos o lobulados bien definidos y desplazamiento de estructuras vasculares, nerviosas y bronquiales, sin adenopatías, de teratomas, fibromas y quistes<sup>16,17</sup>. La presunción diagnóstica de la histología del sarcoma por TC alcanza el 60% en centros especializados por las características típicas de la imagen (Fig. 2 B). La pared torácica y el involucro de estructuras vasculares o nerviosas son mejor definidos por la resonancia magnética, como en la evaluación de neoplasias cardíacas y tumores del mediastino posterior; el 75% de estos últimos son de origen neurogénico, principalmente tumores malignos de la vaina del nervio periférico. En el caso de un tumor confinado a un hemitórax, el origen puede ser el nervio intercostal posterior. Si el tumor cruza la línea media, el origen puede encontrarse en el tronco simpático, que refleja la encrucijada de las raíces nerviosas y el origen de los nervios intercostales posteriores en el surco paravertebral<sup>18</sup>. En cuanto al PET-CT, parece tener un valor limitado, pues en poco modifica la conducta terapéutica. Se ha encontrado una relación entre los subtipos histológicos de liposarcoma y el SUV<sub>máx</sub>. El liposarcoma bien diferenciado muestra un

SUV<sub>máx</sub> menor ( $2.3 \pm 1.7$ ) que los subtipos de células mixoides, células redondas y el liposarcoma pleomórfico<sup>19,20</sup>. La biopsia guiada por imagen en manos experimentadas es el *gold standard* para la confirmación histológica, desplazando a la biopsia a cielo abierto (Fig. 3).

## MANEJO QUIRÚRGICO

La resección local amplia con márgenes negativos es el tratamiento estándar para los sarcomas del mediastino<sup>21</sup>. Un sarcoma intratorácico resecable es un tumor mesenquimal que surge en el pulmón, la pleura o el mediastino, no metastásico (estadios I, II o III), según los criterios de estadificación séptima de edición del AJCC. El estado de los márgenes es el principal factor pronóstico independiente para la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG). Se define como margen positivo la presencia de células neoplásicas en los bordes de sección de la pieza quirúrgica y como margen negativo, la ausencia de células neoplásicas en el borde de sección. Este último grupo se divide en margen negativo claro ( $> 1$  cm) y margen negativo cercano (1-10 mm)<sup>22,23</sup>. Es imprescindible realizar una acuciosa evaluación de las imágenes preoperatorias y del estado funcional del paciente, pues el 40% de los casos son irresecables en el momento del diagnóstico, por el compromiso de estructuras vitales no reparables. Para llevar a cabo la resección del tumor, el 34% de los pacientes requie-



**Figura 2.** Características radiológicas de un sarcoma del mediastino anterior. Hombre de 52 años de edad con disnea progresiva en los últimos dos años. En los últimos meses presenta presión torácica y disfagia para sólidos. **A:** radiografía de tórax: lesión heterogénea con opacidad en los dos tercios inferiores del tórax bilateral. **B:** TC de tórax simple: ventana mediastinal y pulmonar. En el mediastino anterior y hacia el lado derecho (cabeza de flecha) se identifica un tumor sólido con zonas hipodensas en el interior de bordes definidos y sin infiltración a otros órganos, con un diámetro mayor de 21 cm y desplazamiento cardíaco a la izquierda. Se ve otra lesión (flecha) heterogénea de 15 cm también en el mediastino anterior, lateralizada a la izquierda, adyacente a la grasa pericárdica, sugerente de liposarcoma.

ren la resección y reconstrucción de estructuras mayores. Lograr siempre un campo quirúrgico óptimo resulta difícil, y ello conlleva un margen de maniobra estrecho, dado que el 60% de estos tumores son mayores a 11 cm en el momento del diagnóstico. Es crucial conocer minuciosamente la anatomía del mediastino, la relación de los grandes vasos y las estructuras del hilio pulmonar y sus variantes para la seguridad del paciente y la resección con principios oncológicos<sup>24</sup>. Los abordajes más utilizados son la incisión en almeja Clamshell, la esternotomía media y la toracotomía anterolateral y posterolateral (Figs. 4-7). En condiciones especiales, el *bypass* cardiopulmonar, el balón de contrapulsación aórtica, debe estar preparado con el fin de lograr una resección R0 (ausencia macro microscópica de células neoplásicas en el borde de sección)<sup>25</sup>. La cirugía de salvamento o rescate se define como la resección quirúrgica de un tumor primario del mediastino persistente o recurrente posterior al manejo multimodal (quimioterapia, cirugía y/o radioterapia) con intención curativa<sup>26</sup> (Fig. 8).

## MANEJO MULTIMODAL

La recurrencia del sarcoma mediastinal posterior al manejo quirúrgico es de alrededor del 64% a 36 meses y la SG, de 50 meses, aun en los casos en que se logra la resección R0. En pacientes con resección incompleta, la SLE es de 19 meses y la SG, de 24. En términos generales, los factores conocidos como la edad, el sitio del tumor primario y el tamaño no afectan a la SLE ni a la SG, pero el tipo histológico, el grado de diferenciación y los márgenes de la resección sí influyen directamente<sup>4,27,28</sup>.

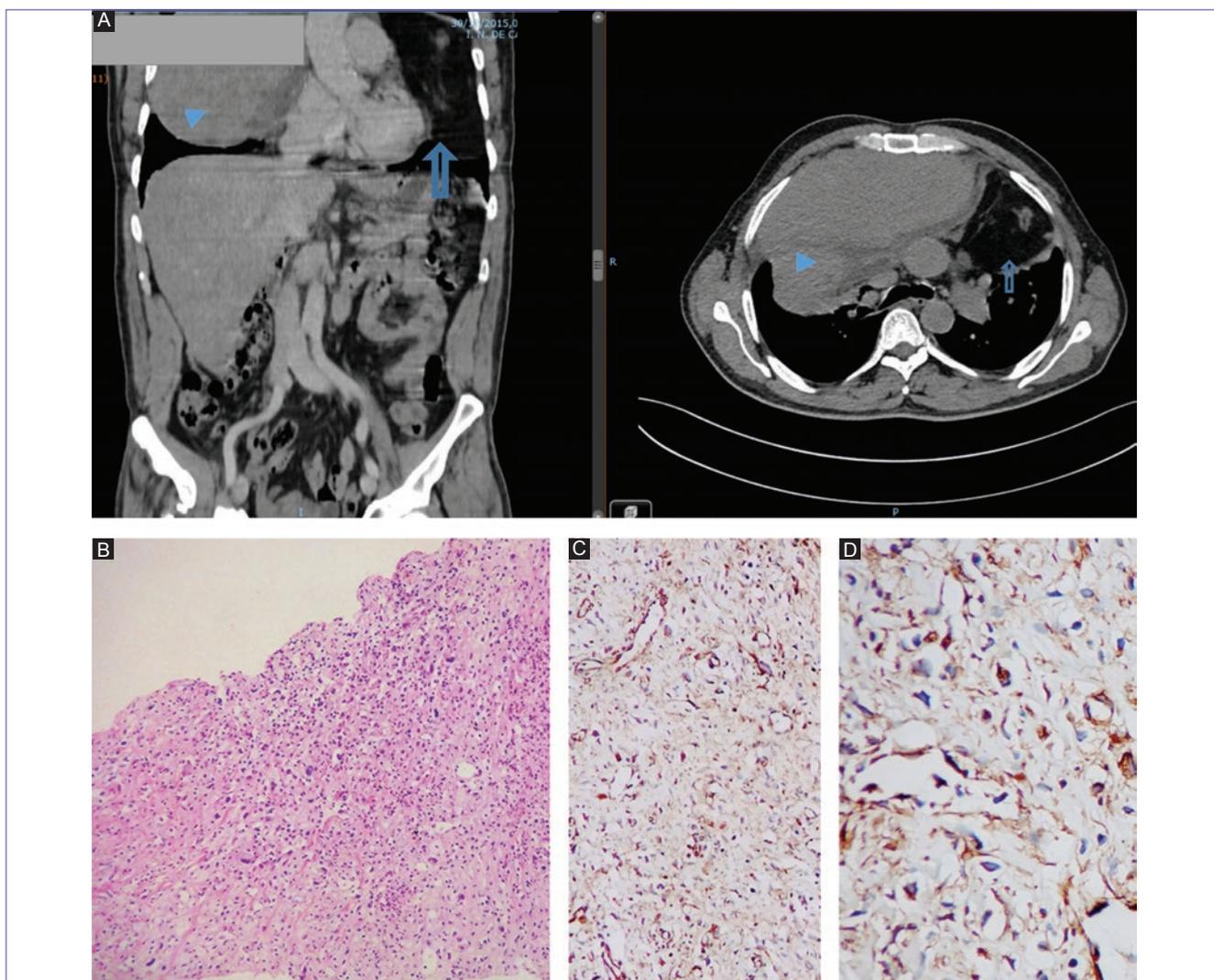
Hasta ahora no se ha encontrado un efecto significativo de la radioterapia postoperatoria en los tumores con bajo

grado y márgenes R0. Quienes sí se benefician son los pacientes con resecciones R1 y alto grado de diferenciación (G3), que alcanzan una SLE y recurrencia local de 28.9 meses, cercanos a los resultados en que se logra la resección R0. Las modalidades de radiación postoperatoria del mediastino, conformacional, tridimensional y de intensidad modulada, disminuyen la radiotoxicidad de las estructuras, incluidos los campos vecinos<sup>13,29</sup>.

Si bien hemos establecido el estado de los márgenes de resección como el factor pronóstico independiente de recurrencia local y supervivencia global, existe una relación del tipo histológico y el grado de diferenciación tumoral con la respuesta a ciertos agentes citotóxicos. Consideramos sarcomas quimiosensibles al sarcoma sinovial al liposarcoma de células mixoides y células redondas y al leiomiosarcoma uterino; sarcomas moderadamente quimiosensibles, al liposarcoma pleomórfico, al mixofibrosarcoma, al sarcoma epiteloide, al rhabdomyosarcoma pleomórfico y al angiosarcoma; y sarcomas no quimiosensibles, al sarcoma alveolar, al condrosarcoma extraesquelético y al sarcoma fusocelular (Figs. 7 y 8). En el primer grupo las tasas de respuesta a la quimioterapia preoperatoria son del 30-55% con ifosfamida (12 a 18 g/m<sup>2</sup>/ciclo) con o sin doxorubicina. El trabajo de Italiano, et al. informó de que ni la quimioterapia neoadyuvante ni la adyuvante tuvieron un efecto significativo sobre la SG de los pacientes<sup>24,30</sup>.

## DISCUSIÓN

El Instituto Nacional de Cancerología (INCan) es un centro de referencia para pacientes con sarcomas del tórax, que son manejados principalmente en el Departamento de Piel y Partes Blandas, donde son clasificados como tumores pri-

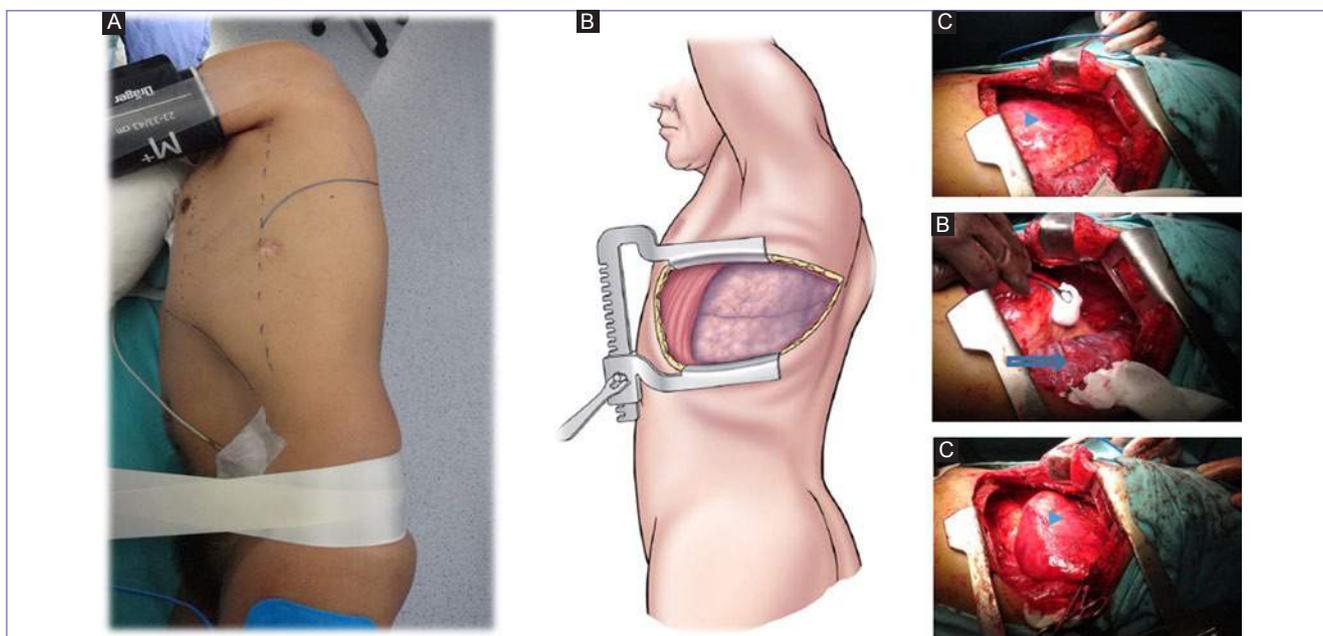


**Figura 3.** Abordaje diagnóstico del tumor del mediastino. **A:** biopsia guiada por tomografía. **B, C y D:** histopatología. Tinción con hematoxilina y eosina y técnica de inmunohistoquímica. Vimentina: positiva. Al paciente comentado en la figura 2 se le realizaron marcadores tumorales para descartar un tumor germinal. La deshidrogenasa láctica, la  $\alpha$ -fetoproteína, la gonadotropina coriónica humana fracción B y el antígeno carcinoembrionario fueron negativos. **A:** el paciente fue llevado a una biopsia guiada por TC con aguja de corte, tru-cut. **B:** corte histológico de neoplasia maligna, con patrón de crecimiento sólido. Tinción con hematoxilina y eosina. 100X. Se identifican células fusocelulares con atipia marcada. **C:** inmunohistoquímica 100X: negativo para actina de músculo liso. **D:** inmunohistoquímica 400X: negativo en células neoplásicas para el anticuerpo CD34. También es negativo a los anticuerpos CD15, CD30, EMA, S-100 y MDM2. Vimentina: positiva. Conclusión: sarcoma fusocelular de grado intermedio.

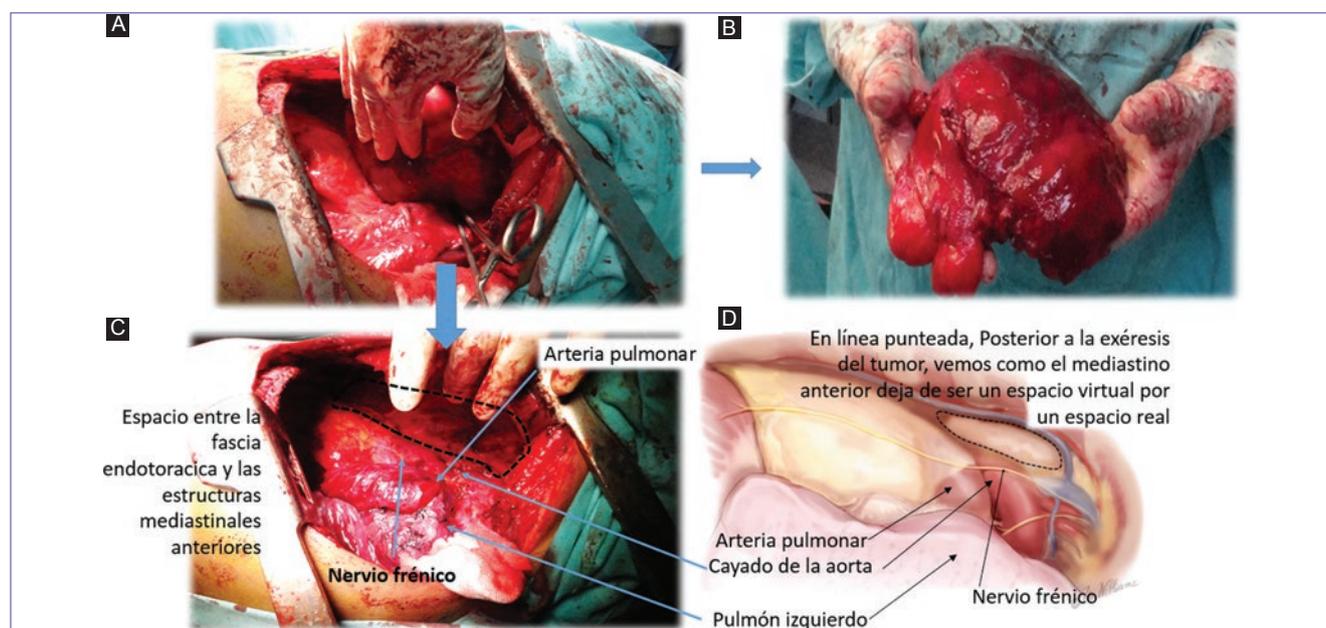
marios de la pared torácica y tumores metastásicos a la reja costal, manejados multidisciplinariamente. El Departamento de Oncología Torácica valora los tumores considerados sarcomas intratorácicos, los cuales a su vez se clasifican en sarcomas metastásicos al pulmón y el mediastino y sarcomas primarios del mediastino propiamente dichos. Nosotros dividimos el mediastino en tres zonas: mediastino anterior (zona delimitada por la superficie interna del esternón y la superficie anterior de los grandes vasos), mediastino medio (compartimiento visceral, limitado por el saco pericárdico, que posteriormente se extiende hasta el ligamento espinal; incluye sarcomas circundantes al pericardio y el corazón, la tráquea y los bronquios principales) y mediastino posterior (corresponde a la región costovertebral o surco paravertebral). Al revisar juiciosamente nuestra base de datos, en 20 años, y siendo estrictos en las definiciones ya descritas, los sarcomas representan un número muy pequeño (1.2%) de los tumores del mediastino. En 95 pacientes con tumores

primarios del mediastino, 19 correspondían a linfomas y 12, a tumores del timo. Hubo 50 casos de tumores germinales y sólo 14 eran tumores del mesénquima primarios del mediastino. De éstos, siete eran tumores del mediastino posterior; seis, tumores de la vaina del nervio periférico, y uno, un sarcoma pleomórfico. De los siete casos correspondientes a sarcomas del mediastino medio y anterior, uno presentaba historia de tumor germinal no seminoma que se desdiferenció a histiocitoma fibroso maligno, y hubo un angiosarcoma de la aurícula derecha, tres liposarcomas y dos sarcomas pobremente diferenciados. El control quirúrgico se logró con márgenes R0 en el 79% de los casos. En sólo tres casos se dio un manejo multimodal, con quimioterapia preoperatoria y en dos casos con radioterapia postoperatoria. Se trata de una serie muy pequeña que no permite realizar un análisis estadístico significativo para sacar conclusiones de manejo.

En la experiencia de 50 años del MSSK con 47 pacientes con diagnóstico de sarcoma primario del mediastino, los



**Figura 4.** Toracotomía posterolateral izquierda y resección local amplia de un tumor del mediastino anterior. El paciente comentado en las figuras 2 y 3 fue manejado como doble sarcoma primario del mediastino. Fue llevado a una toracotomía secuencial, inicialmente con toracotomía posterolateral derecha con resección local amplia de un sarcoma fusocelular de alto grado y posteriormente a toracotomía posterolateral izquierda (A y B) con resección local amplia de un liposarcoma de bajo grado. C, D y E: liposarcoma mediastinal anterior izquierdo (cabeza de flecha) sin infiltrar el parénquima pulmonar. El lóbulo pulmonar superior izquierdo se libera fácilmente (flecha) mediante una disección roma.

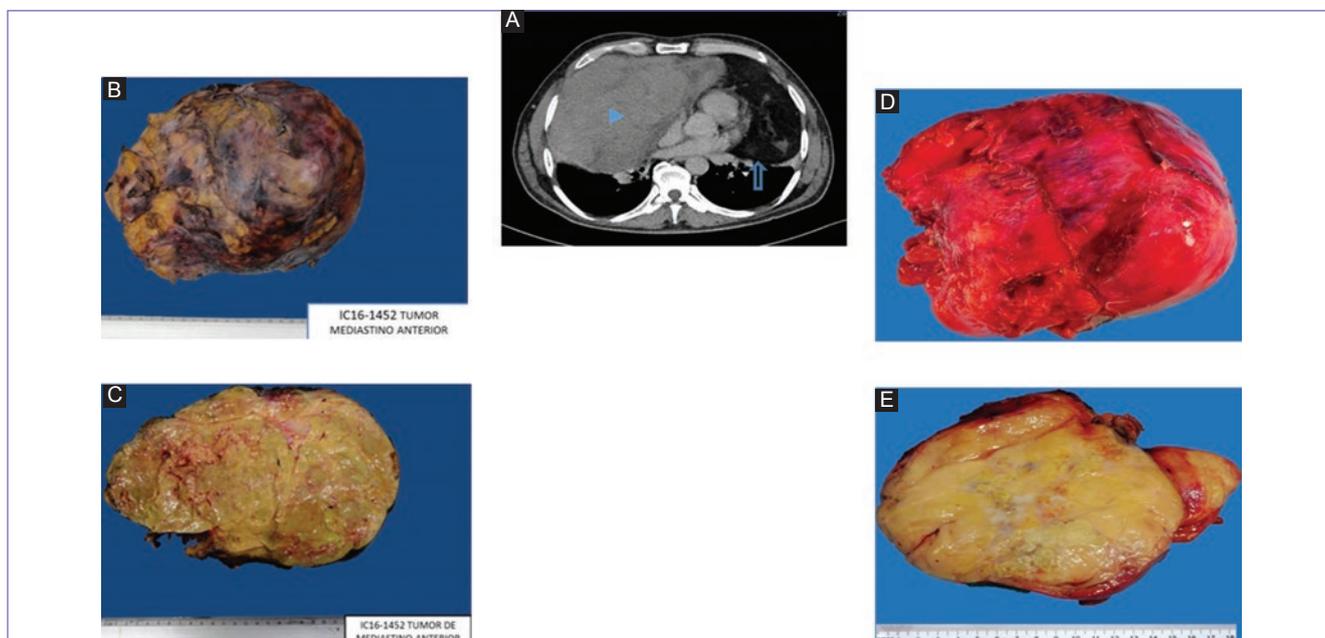


**Figura 5.** Características morfológicas intraoperatorias del liposarcoma de bajo grado de mediastino. A: el tumor desplaza pero no infiltra el pulmón ni las estructuras del mediastino. B: exéresis de la pieza quirúrgica: se observa un tumor de 20 × 12 cm, la superficie es lisa, bien definida, con reacción desmoplásica adyacente. C y D: la fotografía y el esquema muestran en la línea discontinua el cambio de un espacio virtual del mediastino a un espacio real, generado por el crecimiento lento y desplazante del tumor que le permitió llegar a las dimensiones comentadas anteriormente.

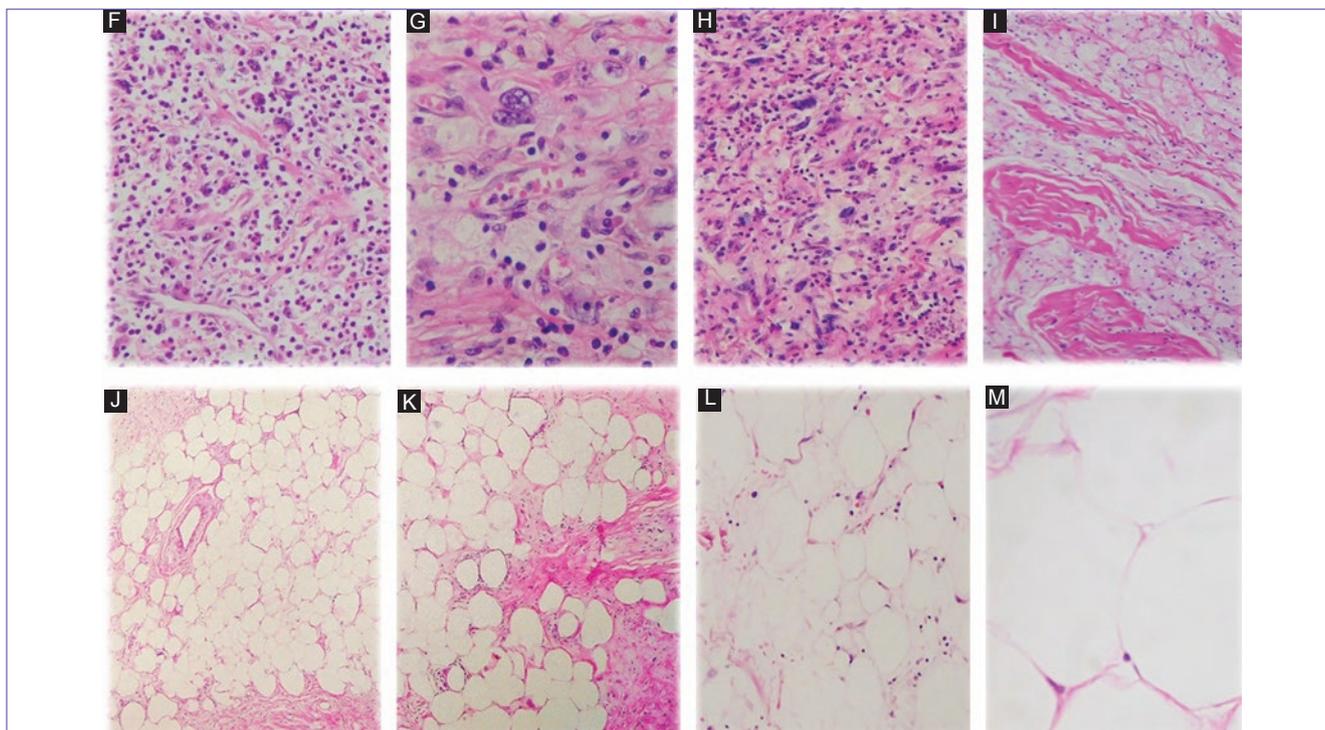
tipos histológicos más frecuentes fueron el tumor maligno del nervio periférico, el leiomiosarcoma, el liposarcoma, el sarcoma sinovial y el histiocitoma fibroso maligno. Los tumores de alto grado tuvieron menor SLE y SG que los tumores de bajo grado. El tipo de resección R0 fue el factor más importante de periodo libre de recurrencia y SG (49% de supervivencia para los tumores resecados completamente y 18% a tres años para los pacientes resecados incompletos).

El liposarcoma bien diferenciado y el angiosarcoma se asocian con una larga SLE: 60 meses. El liposarcoma mixoide presenta una SLE de 47 meses y el liposarcoma pleomórfico y el liposarcoma desdiferenciado, una SLE de 13 y 6 meses, respectivamente<sup>13,31</sup>.

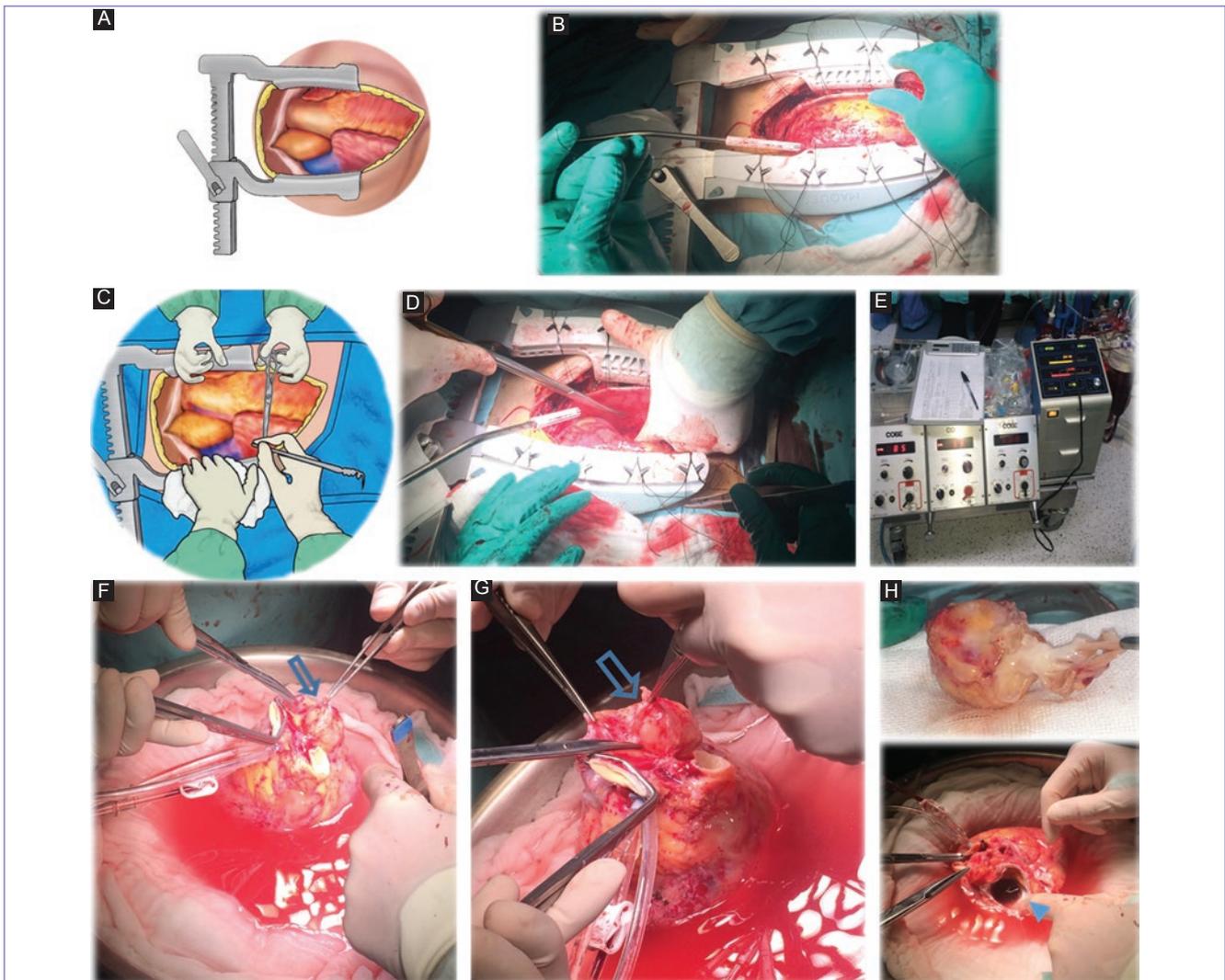
La continua búsqueda del control de esta enfermedad motiva la atención de pacientes en centros de referencia, con una convergencia de esfuerzos interdepartamentales



**Figura 6.** Correlación imagenológica y aspecto macroscópico de un doble sarcoma del mediastino sincrónico. A la derecha, sarcoma fusocelular de alto grado. A la izquierda, liposarcoma de bajo grado. Continuando la secuencia de análisis del caso de las figuras anteriores, en la tomografía (A) la densidad heterogénea y los bordes irregulares de la lesión de la derecha (cabeza de flecha) se relacionan con el aspecto macroscópico característico del sarcoma fusocelular. B: superficie externa del tumor, con bordes irregulares, amarilla opaca y parcialmente cubierta de tejido adiposo. C: en la superficie de corte se observan áreas de necrosis, hemorrágicas y quísticas. De nuevo, la flecha en la tomografía (A) señala el aspecto homogéneo hipodenso de un liposarcoma en el lado izquierdo del mediastino. D: producto de la resección de la resección del tumor mediastinal izquierdo de 22 × 14 × 6 cm. La superficie externa del tumor luce congestiva, lisa, con bordes regulares. E: la pieza quirúrgica al corte es amarilla, lisa, brillante, y es claro el aspecto lipomatoso del tumor.



**Figura 7.** Histología. Tinción con hematoxilina y eosina. Sarcoma fusocelular de alto grado y liposarcoma de bajo grado sincrónico del mediastino anterior. F: Al corte histológico, neoplasia maligna pleomorfa de grado alto. Tinción con hematoxilina y eosina 100X. G: a mayor aumento 400X se identifican células con pleomorfismo acentuado y atipia citológica. H: en algunas áreas del campo, células gigantes multinucleadas de tipo tumoral. I: se observa la coexistencia de áreas de músculo liso, células adiposas con atipia y células gigantes multinucleadas. Conclusión: sarcoma fusocelular de alto grado. J: neoplasia maligna bien diferenciada conformado por tejido adiposo. K: se observa el tejido adiposo, separado por bandas de tejido conectivo. Tinción con hematoxilina y eosina 100X. L y M: adipocitos sin atipia. Tinción con H y E 400X. Conclusión: liposarcoma bien diferenciado de bajo grado.



**Figura 8.** Angiosarcoma de la aurícula derecha recurrente en un hombre de 37 años. Cirugía «en banco». Resección del tumor de la aurícula derecha del corazón en la mesa de trabajo. Hombre de 37 años con un angiosarcoma del mediastino anterior y medio con infiltración del pericardio, respetando la unión cavoatrial derecha. De forma posterior al manejo con quimioterapia de inducción con respuesta parcial, fue llevado a una resección local amplia por esternotomía. Durante su vigilancia, a los 39 meses, presentó recurrencia en la aurícula derecha. El paciente fue llevado a cirugía de salvamento, mediante una esternotomía media, la colocación en bomba de circulación extracorpórea, una resección local amplia, que requirió para márgenes negativos la resección de la aurícula derecha y la reconstrucción con injerto de pericardio bovino mediante cirugía «en banco» y autotrasplante cardíaco. A y B: abordaje por esternotomía media. C y D: exposición del campo operatorio en tienda de campaña del saco pericárdico. E: sistema de bomba de circulación extracorpórea. F y G: resección del tumor con margen sobre la aurícula derecha. H: exéresis del tumor. I: reconstrucción de la aurícula derecha con injerto de pericardio bovino.

que permita obtener conclusiones de manejo, lo cual sólo se logra a través de largos periodos de recolección de pacientes y una estrecha vigilancia, dada la rareza de esta enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Lin F, Pu Q, Ma L, et al. Successful resection of a huge mediastinal liposarcoma extended to the bilateral thorax. *Thorac Cancer*. 2016;7(3):373-6.
- Koenigkam-Santos M, Sommer G, Puderbach M, et al. Primary intrathoracic malignant mesenchymal tumours: computed tomography features of a rare group of chest Neoplasms. *Insights Imaging*. 2014; 5(2):237-44.
- Brennan MF, Antonescu CR, Moraco N, Singer S. Lessons learned from the study of 10,000 patients with soft tissue sarcoma. *Ann Surg*. 2014;260(3):416-22.
- Luo DX, Huang MJ, Xiong B, et al. Primary mediastinal sarcoma: surgical outcomes of 21 cases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(6):982-6.
- Chen F, Muranishi Y, Minakata K, et al. Complete resection of a giant mediastinal leiomyosarcoma. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(3):e69-71.
- Okuda K, Yano M, Moriyama S, et al. A case of mediastinum undifferentiated high grade pleomorphic sarcoma. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):19566-70.
- Gronchi A, Pollock R. Surgery in retroperitoneal soft tissue sarcoma: a call for a consensus between Europe and North America. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(8):2107-10.
- Trans-Atlantic RPS Working Group. Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(1):256-63.
- Chen M, Yang J, Zhu L, Zhou C, Zhao H. Primary intrathoracic liposarcoma: a clinicopathologic study and prognostic analysis of 23 cases. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9:119.
- Gladish GW, Sabloff BM, Munden RF, Truong MT, Erasmus JJ, Chasen MH. Primary thoracic sarcomas. *Radiographics*. 2002;22(3):621-37.
- Cakir O, Topal U, Bayram AS, Tolunay S. Sarcomas: rare primary malignant tumors of the thorax. *Diagn Interv Radiol*. 2005;11(1):23-7.

12. Lococo F, Cesario A, Meacci E, et al. Huge primary pericardial liposarcoma. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;59(3):172-3.
13. Burt M, Ihde JK, Hajdu SI, et al. Primary sarcomas of the mediastinum: results of therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115(3):671-80.
14. Jones NB, Iwenofu H, Scharschmidt T, Kraybill W. Prognostic factors and staging for soft tissue sarcomas: an update. *Surg Oncol Clin N Am.* 2012;21(2):187-200.
15. Nystrom LM, Reimer NB, Reith JD, et al. Multidisciplinary management of soft tissue sarcoma. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:852462.
16. Ugalde PA, Pereira ST, Araujo C, Irion KL. Correlative anatomy for the mediastinum. *Thorac Surg Clin.* 2011;21(2):251-72.
17. Date H. Diagnostic strategies for mediastinal tumors and cysts. *Thorac Surg Clin.* 2009;19(1):29-35.
18. Boateng P, Anjum W, Wechsler AS. Vascular lesions of the mediastinum. *Thorac Surg Clin.* 2009;19(1):91-105.
19. Puri V, Meyers BF. Utility of positron emission tomography in the mediastinum: moving beyond lung and esophageal cancer staging. *Thorac Surg Clin.* 2009;19(1):7-15.
20. Brenner W, Eary JF, Hwang W, Vernon C, Conrad EU. Risk assessment in liposarcoma patients based on FDG PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006;33(11):1290-5.
21. Rainey D, Berriochoa J, Korpak A, et al. Treatment of resectable intrathoracic sarcomas: a single institution experience over twenty years. *J Radiat Oncol.* 2016;5:169-77.
22. National Comprehensive Cancer Network. *Soft Tissue Sarcoma* (version 2.2016). [Internet] Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sarcoma](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma).
23. Edge SB, Byrd DR. *AJCC cancer staging manual.* 7.<sup>a</sup> ed. Springer Verlag; 2010.
24. Salah S, Salem A. Primary synovial sarcomas of the mediastinum: a systematic review and pooled analysis of the published literature. *ISRN Oncol.* 2014;2014:412527.
25. Hirano Y, Yamamoto H, Ichimura K, Toyooka S, Miyoshi S. Surgical resection of a massive primary mediastinal liposarcoma using clamshell incision combined with lower median sternotomy: report of a case. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;20 Suppl:606-8.
26. Petrella F, Leo F, Veronesi G, et al. "Salvage" surgery for primary mediastinal malignancies is it worthwhile? *J Thorac Oncol.* 2008;3(1):53-8.
27. Shamsuddin F, Khadilkar UN, Saha D. Unusual lesions of the mediastinum. *Lung India.* 2015;32(6):566-71.
28. Carneiro A, Bendahl PO, Engellau J, et al. A prognostic model for soft tissue sarcoma of the extremities and trunk wall based on size, vascular invasion, necrosis, and growth pattern. *Cancer.* 2011;117(6):1279-87.
29. Paquette M, Truong PT, Hart J, et al. Primary sarcoma of the mediastinum: a report of 16 cases referred to the British Columbia Cancer Agency. *J Thorac Oncol.* 2010;5(6):898-906.
30. Italiano A, Penel N, Robin YM, et al. Neo/adjuvant chemotherapy does not improve outcome in resected primary synovial sarcoma: a study of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol.* 2009;20(3):425-30.
31. Hirai S, Hamanaka Y, Mitsui N, Uegami S, Matsuura Y. Surgical resection of primary liposarcoma of the anterior mediastinum. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;14(1):38-41.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



## ARTÍCULO ORIGINAL

# Tumores del estroma gastrointestinal: experiencia del grupo cooperativo de tumores del tracto digestivo y análisis de factores pronósticos

Catherine Sarre-Lazcano<sup>1</sup>, Erika Ruiz-García<sup>2</sup>, Rafael Medrano-Guzmán<sup>3</sup>, Daniel Motola-Kuba y Heriberto Medina-Franco<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Médico adscrito, Dirección de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; <sup>2</sup>Servicio de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología; <sup>3</sup>Servicio de Cirugía Oncológica, Centro Medico Nacional Siglo XXI, IMSS. Ciudad de México, México

Recibido el 23 de mayo de 2017; aceptado el 8 de agosto de 2017  
Disponible en Internet el 4 de diciembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Tumores del estroma gastrointestinal;  
Índice mitótico;  
Tamaño tumoral;  
Imatinib;  
Estratificación de riesgo;  
Recurrencia;  
Sobrevida

### Key words

Gastrointestinal stromal tumors;

**Resumen Antecedentes:** Se conformó un grupo cooperativo entre los departamentos de tumores del tracto digestivo de los hospitales Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital Médica Sur, Instituto Nacional de Cancerología e Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. **Objetivo:** Describir la experiencia institucional de los centros mencionados en tumores del estroma gastrointestinal (GIST) del año 2005 al 2015 y analizar los factores pronósticos. **Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico, registrando variables demográficas, clínicas, quirúrgicas, patológicas y de seguimiento en los casos con diagnóstico de GIST reportados por cada institución. Se construyeron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y se compararon con el método de *log rank*, considerando significativa una  $p < 0.05$ . **Resultados:** Se registraron 274 casos, con distribución equitativa entre sexos. La media de edad fue de 55 años y la localización más frecuente, el estómago (55.1%). Se encontró enfermedad metastásica al diagnóstico en 63 pacientes (28%). La media de tamaño fue de 8.7 cm, y los más frecuentes fueron los tumores de bajo grado (36.5%). La media de seguimiento fue de 42 meses. Los factores negativamente asociados con supervivencia libre de enfermedad (SLE) y global (SG) fueron la localización extragástrica, el tamaño  $> 5$  cm, los tumores de alto grado ( $> 5$  mitosis/campo) y el riesgo de recurrencia intermedio o alto. **Conclusiones:** La experiencia nacional concuerda con los factores pronósticos reportados en la literatura. El tamaño demostró un menor impacto en la SG que el grado tumoral. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

**Abstract Background:** A cooperative group was conformed between the digestive tract tumor departments from the Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital Médica Sur, Instituto Nacional de Cancerología and the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. **Objective:** To describe the institutional experience of the aforementioned centers in GIST (gastrointestinal stromal tumors) from 2000 to 2015 and analyze the prognostic factors. **Methods:** A retrospective,

\*E-mail para correspondencia: [herimd@hotmail.com](mailto:herimd@hotmail.com) (H. Medina-Franco)

Mitotic rate;  
Tumor size;  
Imatinib;  
Risk stratification;  
Recurrence;  
survival

descriptive, analytic study was performed, registering demographic, clinic, surgical, pathological and follow-up data of patients with GIST diagnosis reported by each institution. Kaplan-Meier charts were constructed for the survival analysis, which were compared using the log-rank test, considering  $p < 0.05$  as statistically significant. **Results:** A total of 274 cases were registered, with an even distribution between both sexes. The mean population age was 55 years, with the most frequent localization being the stomach (55,1%). Metastatic disease at diagnosis was found in 63 patients (28%). Mean size was 8.7 cm, with low-grade tumors being more frequent (36,5%). Mean follow-up was 42 months. Factors negatively associated with disease-free survival and overall survival were non-gastric localization, size  $>5$  cm, high-grade tumors ( $>5$  mitosis/field) and an intermediate or high recurrence risk. **Conclusions:** National experience is comparable to prognostic factors reported in international literature. Size was found to have a smaller impact in overall survival than tumoral grade.

## INTRODUCCIÓN

### Antecedentes

Los GIST son las neoplasias mesenquimales más comunes del tracto gastrointestinal, y corresponden a  $< 1\%$  de las neoplasias primarias gastrointestinales. Se presentan con mayor frecuencia en el grupo de edad de 40 a 60 años y tienen una incidencia similar en ambos sexos. La localización más frecuente es el estómago, seguido del intestino delgado, aunque pueden afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal<sup>1</sup>.

Los GIST tienen una incidencia de 20 casos por millón al año y una prevalencia de 129 casos por millón<sup>2</sup>, aunque se cree que su frecuencia está infraestimada, debido a que la mayoría de los tumores son subcentimétricos y pueden cursar asintomáticos<sup>3</sup>.

Derivan de las células intersticiales de Cajal, las cuales tienen una función de marcapaso intestinal. Estas células están intercaladas entre las neuronas intramurales de las células musculares y su pérdida se ha relacionado con arritmias gastroentéricas y gastropatía diabética. La mayor parte de los casos son esporádicos; sin embargo, hasta el 5% pueden asociarse a síndromes autosómicos dominantes como el síndrome de Carney-Stratakis, la neurofibromatosis de tipo 1 o el GIST familiar por mutaciones en c-KIT, las cuales dan como resultado la autoactivación anormal de receptores de membrana y la cascada de señalización intracelular vía tirosina-cinasa<sup>4</sup>.

La principal modalidad de tratamiento es la resección quirúrgica completa sin ruptura de la pseudocápsula tumoral, y tiene un importante impacto en la sobrevida de los pacientes el manejo neoadyuvante con inhibidores de tirosina-cinasa (TKI) para la reducción del tamaño tumoral o adyuvante de acuerdo al riesgo de recurrencia, calculado con base en el tamaño tumoral, el grado y la localización<sup>5</sup>.

### OBJETIVOS

Se conformó un grupo cooperativo entre los departamentos de tumores del tracto digestivo de los hospitales Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital Médica Sur, Instituto Nacional de Cancerología e Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, con el objetivo de describir la experiencia institucional de los centros mencionados en GIST del año 2005 al 2015 y analizar los factores pronósticos asociados a la SLE y la SG.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico, registrando variables demográficas, clínicas, quirúrgicas, patológicas y de seguimiento en los casos con diagnóstico de GIST reportados por cada institución. Se construyeron curvas de sobrevida de Kaplan-Meier y se compararon con el método de *log rank*, considerando significativa una  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

### Características generales

Se registraron 274 casos en total: 89 del Instituto Nacional de Cancerología (32.5%), 86 del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (31.4%), 50 del Centro Médico Nacional Siglo XXI (18.2%) y 49 del Hospital Médica Sur (17.9%). La distribución entre sexos fue equitativa, con 149 mujeres (54.4%) y 125 hombres (45.6%). La media de edad fue de 55 años (rango: 11-89). Hubo 62 pacientes originarios de la Ciudad de México (22.6%), 12 del Estado de México (4.4%) y 53 del resto de la República (19.3%), así como 2 pacientes extranjeros (Panamá y República Dominicana); no se registró el lugar de origen en 145 pacientes (52.9%).

La localización más frecuente fue el estómago, con 151 casos (55.1%), seguido del intestino delgado con 93 casos (33.9%), el colon con 8 casos (2.9%), el recto con 8 casos (2.9%) y el esófago con 3 casos (1.1%), y hubo 11 casos de localización retroperitoneal (4%). En el momento del diagnóstico, se encontraron 63 pacientes con enfermedad metastásica (23%).

Respecto a los datos de laboratorio, la media de hemoglobina fue de 11.7 g/dl, y se hallaron 66 pacientes con anemia en el momento del diagnóstico (48.5%). La media de albúmina fue de 3.7 g/dl, con 35 pacientes con hipoalbuminemia (26.3%).

### Tratamiento

Se administró un tratamiento neoadyuvante con TKI en 5 casos (1.8%). Se documentó un tratamiento quirúrgico en 133 casos, y el procedimiento más común fue la gastrectomía parcial en 69 casos (51.9%) y la total en 6 casos (4.5%), seguidas de la resección del intestino delgado en 38 pacientes (28.6%). Cinco pacientes (3.8%) fueron sometidos al procedimiento de Whipple; 2 (1.5%), a una esofagectomía, y 2 (1.5%), a una colectomía. Se reportó un caso de mucosectomía endoscópica. Se realizó una resección multiorgánica en 21 pacientes (15.7%) y una resección macroscópica completa en 76 (57.1%).

Se reportaron complicaciones en 20 pacientes, sin datos acerca de su gravedad.

## Patología

La media de tamaño tumoral fue de 8.7 cm; hubo 28 pacientes con tumores menores a 2 cm (10.2%), 69 con tumores de 2 a 5 cm (25.2%), 78 con tumores de 5 a 10 cm (28.5%) y 78 con tumores mayores de 10 cm (28.5%).

Cien casos correspondieron a tumores de bajo grado (36.5%), definidos como  $\leq 5$  mitosis por campo de alto poder, y 54 casos correspondieron a tumores de alto grado (19.7%).

Sólo 51 casos contaban con una descripción del patrón histopatológico: 29 casos de patrón fusocelular (56.9%), 11 casos de patrón epiteloide (21.6%) y 11 casos de patrón mixto (21.6%). Se registró la mutación C-KIT en 224 casos (81.8%).

## Seguimiento

Se calculó el riesgo de recurrencia de acuerdo a la localización, tamaño y grado tumorales, con 165 pacientes que reunieron los datos necesarios (el 60.2% de la muestra). Hubo 6 pacientes con riesgo nulo (3.6%), 16 con riesgo muy bajo (9.7%), 56 con riesgo bajo (33.9%), 26 con riesgo intermedio (15.8%) y 61 con riesgo alto (37%).

Sesenta y dos pacientes recibieron adyuvancia con TKI (23%), con una media de duración del tratamiento de 23 meses (rango: 1 a 96).

Se reportó recurrencia en 50 pacientes (18.2%), con una media de SLE de 33 meses (rango: 0-177).

La media de seguimiento fue de 42 meses (rango: 0.1-323), con 216 pacientes vivos (78.8%) y 33 defunciones (12%), sin especificar su causa. Se perdió el seguimiento en 25 pacientes (9.1%).

## Análisis estadístico

Se analizaron las características tumorales y su asociación con la SLE y la SG utilizando curvas de Kaplan-Meier (Tablas 1 y 2, respectivamente), y se encontró que la localización extragástrica, el tamaño mayor a 5 cm, el grado tumoral alto ( $> 5$  mitosis/campo) y el riesgo de recurrencia intermedio o alto se asociaron de manera significativa tanto a una menor SLE como a una menor SG.

Se analizó también la relación de la anemia y la hipoalbuminemia con la SLE y la SG, y fue no significativa.

## DISCUSIÓN

En este análisis pudimos observar que hay notables lagunas entre las bases de datos de cada institución, hecho atribuible a la naturaleza retrospectiva de este estudio y a la falta de homogenización de las características incluidas en los reportes de patología, como son el patrón histológico y el grado tumoral, este último de vital importancia para el cálculo del riesgo de recurrencia y la decisión de tratamiento adyuvante<sup>6</sup>. De esta observación se desprende la necesidad de estandarizar las bases de datos interinstitucionales, para obtener un mejor registro de estas neoplasias.

**Tabla 1.** Factores asociados a la SLE

Característica	Media de SLE (meses)	p
Localización:		0.0001
- Esófago	0 (recurrencia de ambos casos)	
- Estómago	127.5	
- Intestino delgado	113.8	
- Colon	34.8	
- Recto	55.0	
- Retroperitoneo	19.0	
Tamaño:		0.003
- $\leq 5$ cm	147.7	
- $> 5$ cm	88.8	
Grado:		0.0001
- Bajo grado	149.0	
- Alto grado	29.8	
Riesgo de recurrencia:		0.001
- Muy bajo/bajo	167	
- Intermedio/alto	72	

**Tabla 2.** Factores asociados a la SG

Característica	Media de SG (meses)	p
Localización:		0.003
- Esófago	81.4	
- Estómago	236.4	
- Intestino delgado	136.9	
- Colon	43.4	
- Recto	NA (no hubo defunciones)	
- Retroperitoneo	63.1	
Tamaño:		0.029
- $\leq 5$ cm	247	
- $> 5$ cm	220	
Grado:		0.024
- Bajo grado	141.8	
- Alto grado	84.0	
Riesgo de recurrencia:		0.029
- Muy bajo/bajo	161.4	
- Intermedio/alto	97	

Encontramos que las características clínicas de los pacientes con GIST en la población mexicana son concordantes con lo descrito en la literatura mundial con respecto a la distribución demográfica y localización de los tumores<sup>7</sup>.

Observamos que el tratamiento neoadyuvante con TKI se administró a una proporción muy pequeña de pacientes, dato no concordante con la notable proporción observada de tumores mayores a 5 cm; en la actualidad el tratamiento de elección para los GIST localmente avanzados es la neoadyuvancia con imatinib para mejorar la reseccabilidad tumoral y disminuir el riesgo de recurrencia<sup>8</sup>. Esta baja proporción de pacientes tratados de manera neoadyuvante puede deberse a la falta de reportes en las bases de datos, al costo elevado del medicamento en el medio particular, a la falta de acceso y a la no inclusión del mismo en los sistemas de seguridad social como tratamiento neoadyuvante.

De igual manera, se observó que entre los 87 pacientes con riesgo de recurrencia intermedio o alto sólo se reportó tratamiento adyuvante con TKI en 37 (42.5%), porcentaje

alarmantemente bajo, ya que está descrito que la administración de imatinib adyuvante por 1-3 años en pacientes con riesgo de recurrencia intermedio o alto aumenta la SLE y la SG<sup>9,10</sup>.

En algunos pacientes la duración del tratamiento se vio afectada por la intolerancia a los efectos adversos, por la disponibilidad del medicamento o por las posibilidades financieras del paciente, sin descartar la posibilidad de casos con tratamiento adyuvante no reportados en las bases de datos.

En el análisis estadístico se observó que los factores asociados a menor SLE se asociaron de igual manera a menor SG, lo que coincide con lo reportado a nivel mundial<sup>11</sup>, y se encontró que el tamaño confería un menor impacto que el grado tumoral, ambos significativos. Esto probablemente se deba a que el grado tumoral tiene una mayor relación con la biología del tumor, mientras que el tamaño es dependiente de la localización y la sintomatología provocada por la misma.

## CONCLUSIONES

Los factores pronósticos asociados a menor SLE y SG reportados en la literatura coinciden con la experiencia nacional mostrada en este estudio. El grado tumoral demostró ser un mejor marcador negativo sobre la SG que el tamaño tumoral. Se requiere un esfuerzo de cooperación institucional para estandarizar las bases de datos y obtener información de mayor poder estadístico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Medina-Franco H. Tumores del estroma gastrointestinal. En: Oncología clínica: manual para médicos no oncólogos. Ciudad de México: PyDESA; 2013.
2. Ma GL, Murphy JD, Martinez ME, Sicklick JK. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in the era of histology codes: results of a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015; 24(1):298.
3. Agaimy A, Wünsch PH, Hofstaedter F, et al. Minute gastric sclerosing stromal tumors (GIST tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(1):113.
4. Bamba S, Hirota S, Inatomi O, et al. Familial and Multiple Gastrointestinal Stromal Tumors with Fair Response to a Half-dose of Imatinib. *Intern Med.* 2015;54(7):759-64.
5. Bischof D, Kim Y, Blazer D, et al. Surgical Management of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors: An International Multi-Institutional Analysis of 158 Patients. *J Am Coll Surg.* 2014;219(3):439-49.
6. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006;23(2):70-83.
7. Al-Thani H, El-Menyar A, Rasul K, et al. Clinical presentation, management and outcomes of gastrointestinal stromal tumors. *Int J Surg.* 2014;12(10):1127-33.
8. Rutkowski P, Gronchi A, Hohenberger P, et al. Neoadjuvant Imatinib in Locally Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): The EORTC STBSG Experience. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(9):2937-43.
9. DeMatteo R, Ballman K, Antonescu C, et al. Long-term Results of Adjuvant Imatinib Mesylate in Localized, High-Risk, Primary Gastrointestinal Stromal Tumor. *Ann Surg.* 2013;258(3):422-9.
10. Cohen MH, Johnson JR, Justice R, Pazdur R. Approval summary: imatinib mesylate for one or three years in the adjuvant treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist.* 2012;17(7):992-7.
11. Corless C, Ballman K, Antonescu C, et al. Pathologic and Molecular Features Correlate With Long-Term Outcome After Adjuvant Therapy of Resected Primary GI Stromal Tumor: The ACOSOG Z9001 Trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(15):1563-70.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.  
**GACETA MEXICANA  
 DE ONCOLOGÍA**

www.gamo-smeo.com



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# La medicina nuclear y el cáncer diferenciado de tiroides

Sebastián S. Medina-Ornelas<sup>1,\*</sup> Francisco O. García-Pérez<sup>1</sup> y Martín Granados-García<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Nuclear e Imagen; <sup>2</sup>Departamento de Cirugía de Cabeza y Cuello. Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

Recibido el 5 de junio de 2017; aceptado el 8 de agosto de 2017  
 Disponible en Internet el 4 de diciembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Cáncer de tiroides;  
 Radioyodo;  
 Medicina nuclear;  
 Tratamiento

### KEY WORDS

Thyroid cancer;  
 Radioiodine;  
 Nuclear medicine;  
 Treatment

**Resumen:** Los afectados por cáncer diferenciado de tiroides (CDT) suelen tener un curso clínico favorable, pero algunos pueden mostrar un curso agresivo con recaídas. El tratamiento óptimo aún es controvertido, en especial respecto a la extensión de la cirugía, las indicaciones de radioyodo y la supresión de hormona estimuladora del tiroides (TSH). La evaluación correcta de los riesgos facilita un enfoque selectivo de la terapia. Presentamos una revisión del papel de la medicina nuclear en la evaluación, tratamiento y seguimiento de pacientes afectados por esta interesante enfermedad. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

**Abstract** Those affected by differentiated thyroid cancer tend to have a favorable clinical course, but some may show an aggressive course with relapses. The optimal treatment is still controversial, especially regarding the extent of surgery, indications for radioiodine and suppression of thyroid-stimulating hormone. Correct risk assessment facilitates a selective approach to therapy. We present a review of the role of nuclear medicine in the evaluation, treatment and follow-up of patients affected by this interesting disease.

## INTRODUCCIÓN

Según Globocan, en 2012 en México ocurrieron 3,036 casos de cáncer de tiroides (725 en hombres y 2,311 en mujeres), que constituyeron el 2.1% del total de neoplasias malignas<sup>1</sup>. El CDT representa al menos el 85% de los casos e incluye los tipos papilar, folicular y de células de Hürtle. El cáncer papilar, el tipo más frecuente, se asocia a una excelente supervivencia, pero algunos pacientes tienen un curso clínico menos favorable, con metástasis o recaídas que afectan a los ganglios linfáticos cervicales y, con menor frecuencia, a los pulmones y el hueso<sup>2,3</sup>.

La medicina nuclear se sirve de las peculiaridades de la fisiopatología del CDT y juega un papel muy importante

tanto en el tratamiento adyuvante como en el seguimiento y manejo de las recaídas. El tratamiento debe ser el más eficaz posible, con las menores secuelas y el menor costo; por ello se enfatiza el tratamiento individualizado, acorde al tipo histológico, la extensión de la enfermedad y el riesgo de recaída.

## YODO 131

El yodo 131 (<sup>131</sup>I o radioyodo) es producido en un reactor nuclear mediante la irradiación neutrónica de dióxido de telurio durante la fisión del uranio. Su vida media física es de 8.02 días. Los átomos del yodo 131 emiten partículas β con

\*E-mail para correspondencia: [dr.sevastian@outlook.com](mailto:dr.sevastian@outlook.com) (S.S. Medina-Ornelas)

varias energías, la máxima de 606 keV, fundamental para el efecto terapéutico del yodo 131. Después de la emisión de la partícula  $\beta$ , emite rayos  $\gamma$ , con energía de 364 a 637 keV, útil para obtener imágenes gammagráficas o mediante tomografía computarizada de emisión monofónica (SPECT). El yodo 131 se dispensa en forma de yoduro líquido o en cápsulas para su ingesta oral<sup>4</sup>.

## RADIOBIOLOGÍA

La mayor radiación emitida por el  $[^{131}\text{I}]$  ocurre en la forma de partículas  $\beta$  que interrumpe los enlaces químicos e inflige un daño devastador al ADN, produciendo una disfunción celular y finalmente la activación de la muerte celular programada. Esto sucede mediante dos vías: la primera, o directa, resulta de la irradiación de las partículas  $\beta$  sobre la cadena simple del ADN, mientras que la segunda, o indirecta, ocurre mediante la interacción con moléculas de agua formando radicales libres, que dañan al ADN; esta última vía es la más importante debido al mayor daño infringido<sup>5</sup>.

Las partículas  $\beta$  penetran en el tejido un par de milímetros. La dosis absorbida y entregada por las partículas  $\beta$  para una determinada dosis radioactiva aumenta con el radio de tejido hasta los 10 mm y luego permanece constante. Debido a que las partículas  $\beta$  virtualmente no escapan de depósitos tumorales grandes, pueden suministrarse grandes dosis de yodo 131 sin dañar los tejidos circundantes. La falta de homogeneidad en la dosis de radiación se debe a la distribución irregular del yodo 131 en los focos neoplásicos y al pequeño radio de acción de las partículas  $\beta$ .

La radiación  $\gamma$  aporta solamente el 10% de radiación total, y sólo una pequeña fracción de rayos  $\gamma$  son absorbidos por el tejido funcional, mientras que la mayor parte abandona al paciente a través de su superficie; esta radiación puede detectarse para convertirse en imágenes y es responsable de que el paciente deba permanecer aislado cuando se suministran dosis mayores a 30 mCi, conforme la legislación internacional vigente<sup>6</sup>.

La eficacia del yodo 131 es directamente proporcional a la captación y retención por el tejido tumoral. La captación tumoral efectiva ocurre si alcanza el 0.5% de la dosis de yodo 131 por gramo de tejido y tiene una vida media biológica de cuatro días. Con una dosis de 150 mCi (equivalente a 5.6 GBq) de yodo 131 el tumor puede recibir 25,000 cGy, que equivale a cuatro veces la dosis liberada por una terapia de radiación de haz externo<sup>7</sup>.

## BIOLOGÍA

El yodo es esencial para la síntesis de hormonas tiroideas. Después de su ingesta es reducido a yoduro en el intestino delgado proximal. Más del 90% es absorbido durante los primeros 60 min. Se distribuye en la sangre como un ion extracelular, similar al cloruro, para incorporarse a las células gracias al cotransportador  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  (NIS)<sup>8</sup>.

El NIS es una proteína de la membrana basolateral de la célula folicular que cotransporta dos iones de sodio y un ion yoduro. El gradiente de sodio provee la energía para esta transferencia, y es mantenido por la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa. En el interior de la célula, el yodo penetra la membrana api-

cal hasta el coloide, gracias a transportadores como la pen-drina. La tiroperoxidasa (TPO) de la membrana apical actúa sobre el yodo mediante tres pasos secuenciales: primero lo oxida, luego lo incorpora a los residuos de tirosina de la tiroglobulina (Tg) y finalmente cataliza el acoplamiento de dos residuos de tirosina yodados para formar las futuras hormonas tiroideas. Este proceso se denomina organificación del yodo<sup>9</sup>.

Luego, dependiendo de la necesidad de hormonas tiroideas del organismo, la Tg es endocitada por la membrana apical en forma de gotas de coloide que son degradadas por enzimas lisosomales, liberando triyodotironina y tiroxina ( $\text{T}_3$  y  $\text{T}_4$ , respectivamente) al torrente sanguíneo. Este proceso es regulado por la TSH, que, tras unirse a su receptor (TSH-r) en la membrana basolateral, activa las vías dependientes del AMPc e induce el transporte de yodo por regulación de la expresión de NIS, tanto transcripcional como postranscripcional (Fig. 1).

## Distribución normal del cotransportador $\text{Na}^+/\text{I}^-$

Además de en el tejido tiroideo, se ha detectado mRNA-NIS en las glándulas salivales, el estómago, el timo, las mamas y, en bajos niveles, en la próstata, el ovario, las glándulas adrenales, el pulmón y el corazón<sup>10</sup>. Esto es consistente con la captación normal de yodo 131 en las glándulas salivales, el estómago, la mama lactante y la placenta. Ocasionalmente la absorción de yodo 131 también se observa en mamas no lactantes<sup>11</sup>.

## Expresión del cotransportador $\text{Na}^+/\text{I}^-$ en el carcinoma tiroideo

Usando inmunohistoquímica con anticuerpos anti-NIS se detecta NIS en menor proporción en los tejidos tiroideos neoplásicos que en los normales, y se demuestra una expresión heterogénea en las células malignas del carcinoma papilar o folicular. En los tejidos tiroideos neoplásicos la expresión de mRNA-NIS es de 10 a 1,200 veces menor que en el tejido tiroideo normal; la expresión de mRNA-TPO está reducida en 5-500 veces, mientras que la expresión de mRNA-Tg es 300 veces menor<sup>12</sup>. Dohan, et al.<sup>13</sup> reportaron que el 70% de los

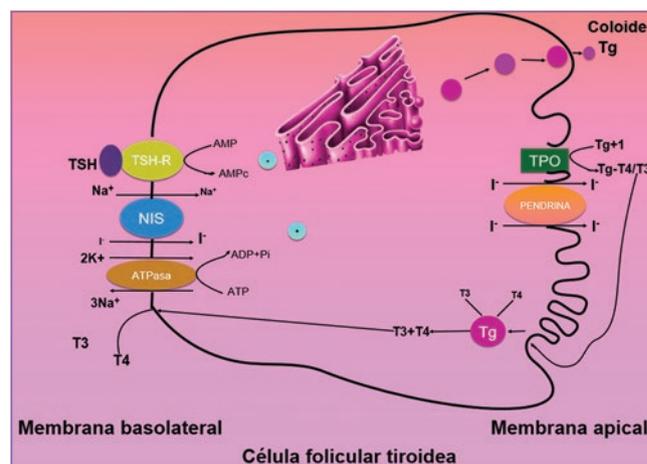


Figura 1. El NIS transporta yodo junto con dos átomos de sodio de forma activa al interior de la célula por la membrana basolateral; una vez en el interior, el yodo pasa por la membrana apical al coloide, gracias a la pen-drina. Todo este proceso es regulado por la TSH.

tumores tiroideos muestran un incremento en la expresión intracelular del NIS respecto al tejido tiroideo sano. Estos resultados discordantes se explican por diferencias metodológicas, pero también sugieren que el NIS se sobreexpresa en las células neoplásicas, aunque la transformación maligna interfiere con la correcta localización del NIS en la célula, lo que deteriora su función<sup>14</sup>.

Además, la mayoría de los investigadores documenta que la expresión del NIS guarda una relación inversa con la diferenciación de las células neoplásicas. El NIS es expresado siempre en los cánceres más diferenciados, mientras que en la mayoría de los pobremente diferenciados es negativo<sup>15</sup>. La localización del transportador en la membrana es indispensable para que sea funcional y capte el yodo. No basta con que el NIS se exprese, debe ubicarse en la membrana celular para que sea plenamente funcional<sup>16</sup>.

## ABLACIÓN Y TRATAMIENTO CON YODO 131

La captación del yodo 131 ocurre bajo la influencia de la TSH y la activación de AMPc, pero otros factores también influyen: la insulina, el factor de crecimiento insulínico tipo 1 y el factor de crecimiento epidérmico. Sin embargo, la TSH es la principal responsable de dicha captación, mientras que AMPc incrementa la biosíntesis del NIS.

Una medida eficaz consiste en evitar contrastes radiográficos yodados durante tres meses y cualquier medicación con alto contenido en yodo, como amiodarona, multivitamínicos, antibióticos (penicilina), jarabes para la tos (ambroxol/dextrometorfano) e incluso algunos cosméticos que contienen elevadas cantidades de yodo, ya que pueden interferir en la acción del yodo 131<sup>17</sup>.

## ESTRATEGIAS PARA ELEVAR LA HORMONA ESTIMULADORA DEL TIROIDES

Para estimular la captación de yodo 131 por las células tumorales usualmente se elimina la medicación supresora con levotiroxina para elevar la TSH endógena o se administra TSH recombinante humana (rhTSH) (Thyrogen®). Esto supone que las células neoplásicas conservan cierta diferenciación y respuesta hormonal. Ocasionalmente el cáncer de tiroides pierde esta capacidad asociándose a un pronóstico considerablemente deteriorado<sup>18</sup>.

Después de la tiroidectomía total los niveles de T3, T4 y TSH son inicialmente normales y 2-3 semanas después los de TSH comienzan a elevarse mientras que los de T3 y T4 disminuyen. Generalmente se evita el tratamiento sustitutivo hormonal las primeras 4-6 semanas desde la tiroidectomía si se ha decidido, con base en la evaluación de riesgos, administrar yodo 131. Sin embargo, otras instituciones, debido a logística, inician de inmediato la terapia sustitutiva hormonal<sup>19</sup>.

La elevación de TSH por encima de 30 mU/l es necesaria para obtener la suficiente concentración de yodo 131 en las células que expresan NIS. Suspender o evitar la terapia sustitutiva hormonal por cuatro semanas en tiroidectomizados abate los niveles de T3 y T4 y eleva los de TSH<sup>20</sup>. En consecuencia, los pacientes se exponen a un periodo prolongado de hipotiroidismo y síntomas asociados, con un deterioro en la calidad de vida y probabilidad de crecimiento tumoral<sup>21</sup>.

Una alternativa para evitar el estado hipotiroideo causado por la suspensión de LT4 incluye el uso de rhTSH, que tiene una estructura idéntica a la TSH humana, pero su glucosilación difiere, y tiene un mayor contenido de ácido siálico, lo que se asocia a menor actividad inmunológica, menor afinidad por el TSH-r y menor bioactividad *in vitro* que la TSH humana.

En pacientes con CDT y función renal conservada que reciben 0.9 mg de rhTSH tiene una vida media de 22 h. Las concentraciones de T3 y T4 se incrementan 54 y 89%, respectivamente, entre las 4 y las 8 h subsecuentes a la administración de la rhTSH, mientras que el pico de Tg ocurre a las 48 h<sup>22</sup>. Un estudio comparó la tasa de exposición a la radiación entre individuos sometidos a supresión hormonal versus administración de rhTSH y demostró que con el segundo procedimiento la exposición a la radiación es menor y más corta, lo que da como resultado una menor concentración de Tg y una menor captación de yodo 131 por las células tumorales<sup>23,24</sup>.

La rhTSH es muy eficaz, pero relativamente costosa. Una tercera estrategia consiste en sustituir LT4 por LT3, que tiene una vida media mucho menor: 1-3 días (en lugar de los siete días de la LT4), y por ello puede suspenderse por menos tiempo para elevar los niveles de TSH<sup>25</sup>. Los pacientes que suspenden LT4 y la sustituyen por LT3 se someten sólo a dos semanas de hipotiroidismo, mientras que con LT4 son cuatro semanas.

Se ha señalado la necesidad de practicar una dieta baja en yodo durante las dos semanas previas a la administración de yodo 131, para obtener una yoduria < 50 µg/gCr<sup>26</sup>. Esto se basa en viejos estudios en los que se demostró que luego de una dieta baja en yodo la captación por las células tumorales se incrementaba al doble; sin embargo, no hay estudios que examinen si una dieta baja en yodo impacta en la tasa de recaída o mortalidad<sup>27</sup>.

La rhTSH se reserva para casos especiales donde el estado hipotiroideo puede agravar una condición médica subyacente, como el síndrome metabólico mal controlado, la enfermedad renal crónica (tasa de filtrado glomerular [TFG] < 50 mg/ml), la depresión mayor, la arritmia cardíaca (en particular si se está en tratamiento con amiodarona y ésta es insustituible) o en pacientes con tejido residual y/o metastásico voluminoso que impida la elevación de TSH debido a la producción continua de hormonas tiroideas<sup>28</sup>.

La guía de la *British Thyroid Association* (BTA) sugiere que en pacientes con T1-T3, N0, N1a, M0 y R0 el método de elección es administrar rhTSH, pero en pacientes de alto riesgo (véase más adelante), en recaída, con enfermedad metastásica, el método de elección debe ser suspender LT4; sin embargo, se requieren estudios prospectivos que sustenten dicha recomendación.

Independientemente de la estrategia empleada, se debe corroborar que los niveles de TSH sean óptimos al recibir yodo 131, es decir, que estén por encima de 30 mU/l; suele medirse en conjunto con la Tg y los anticuerpos antitiroglobulina (Ac-anti-Tg)<sup>29</sup> (Fig. 2).

## EVALUACIÓN DEL RIESGO

Aún existen controversias relativas a la ablación con radioyodo, pero se aduce que administrar yodo 131 simplifica el seguimiento al eliminar el tejido tiroideo normal o neoplá-

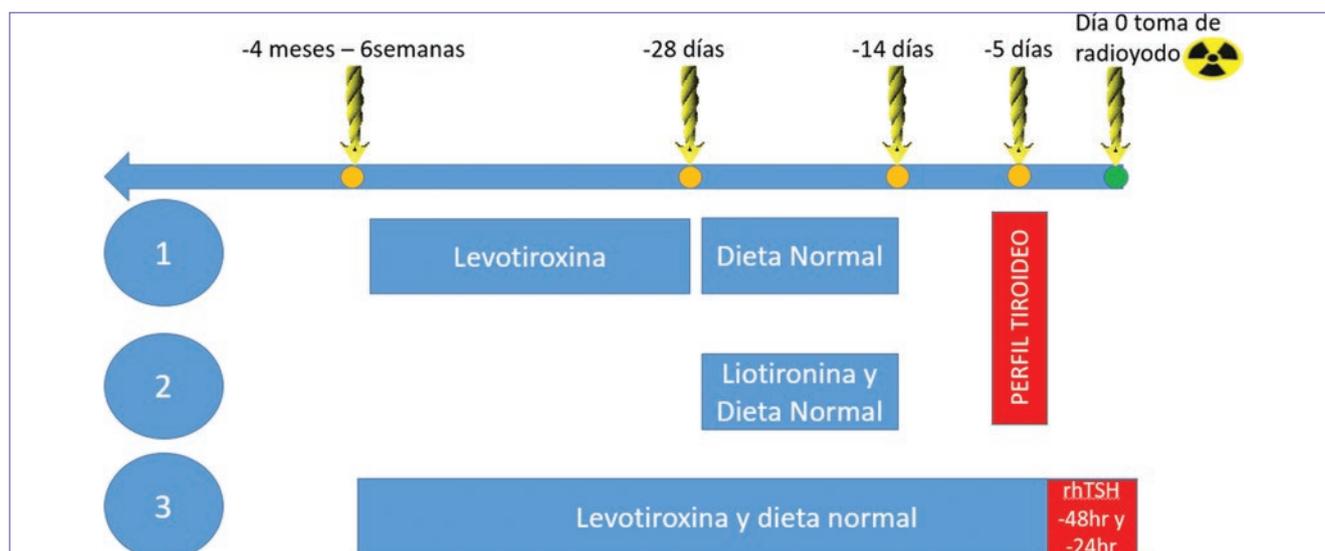


Figura 2. Estrategias para elevar la TSH. Con el fin de lograr niveles óptimos para recibir yodo 131 se pueden seguir tres estrategias: la primera consiste en suspender la levotiroxina cuatro semanas previas a la administración de yodo 131; en la segunda se intercambia levotiroxina por liotironina, la cual se suspende dos semanas antes del yodo 131; por último, se puede optar por administrar rhTSH sin suspender las hormonas tiroideas.

sico productor de Tg, lo que facilita la identificación de recaídas midiendo la Tg y evitando la producción continua de Ac-anti-Tg<sup>30</sup>. La decisión de suministrar dosis ablativas debe ser racional, basada en evaluaciones del riesgo. Las guías de la *American Thyroid Association* (ATA) (2015) y la BTA (2014) proponen sistemas similares, e incluso la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (V1.2016) concuerda en varios puntos<sup>31,32</sup> (Tabla 1).

La guía ATA surgió de la incapacidad de otros sistemas para establecer el riesgo de recaída; los sistemas previos sólo son útiles para establecer el riesgo de mortalidad. Es un hecho que un paciente de bajo riesgo de mortalidad puede tener alto riesgo de recaída; por tal motivo, la ATA, la BTA y la NCCN recomiendan realizar la evaluación del riesgo de recaída en todos los pacientes.

### ¿Quiénes deben recibir yodo 131 y cuál es la dosis apropiada?

El objeto de administrar yodo 131 es eliminar cualquier depósito microscópico de carcinoma tiroideo y tejido tiroideo normal. La NCCN y la ATA proponen tres objetivos para su administración: ablación del tejido tiroideo remanente (el término *ablación* sólo debe emplearse cuando se administra la primera dosis de yodo 131 para simplificar el seguimiento); terapia adyuvante, para eliminar las micrometástasis subclínicas, y dosis terapéutica, cuyo objetivo es tratar la persistencia local o las metástasis confirmadas. Sin embargo, para fines prácticos, la aplicación de yodo 131 suele clasificarse en ablación y tratamiento. La eficiencia del yodo 131 es inversamente proporcional al volumen de tejido tiroideo residual y directamente proporcional a los niveles de TSH, por lo que debe eliminarse quirúrgicamente toda la enfermedad macroscópica<sup>33</sup>.

A la fecha existen tres enfoques para definir la dosis de yodo 131: dosis fijas, dosis determinada por el límite superior de la sangre y dosimetría tumoral cuantitativa. Estos últimos a menudo se reservan para pacientes con metástasis o situaciones inusuales, como insuficiencia renal, niños,

ancianos y pacientes con extensas metástasis pulmonares. Debido a la complejidad de los dos últimos métodos, se favorece la política de dosis fijas<sup>34</sup>.

### Pacientes de riesgo bajo

Estudios prospectivos del *Nacional Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group* (NTCTCSG) sugieren que la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global enfermedad específica no mejoran con el tratamiento con yodo 131 en pacientes en estadios I o II. Un estudio retrospectivo multicéntrico, donde se evaluaron 1,298 pacientes de bajo riesgo, con un seguimiento promedio de 10.3 años, no encontró beneficios de la ablación con yodo 131 en relación con la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión<sup>35</sup>. En concreto, existe poca evidencia que apoye el uso de yodo 131 en estos pacientes.

Aunque no existen ventajas en términos de supervivencia, ciertos estudios han demostrado la conveniencia de dosis bajas versus altas en pacientes de bajo riesgo, independientemente del método de estimulación<sup>36</sup>. Cheng, et al.<sup>37</sup> analizaron nueve estudios aleatorizados, que incluyeron 2,569 pacientes de bajo riesgo y diferentes métodos de estimulación de TSH (rhTSH y suspensión hormonal). No encontraron diferencias en la eficacia del yodo 131 entre 30 y 100 mCi.

La ablación con 30 mCi o con 100 mCi son equivalentes, independientemente del método de estimulación, con las ventajas de que las dosis no mayores de 30 mCi no requieren hospitalización, la calidad de vida es similar y los efectos secundarios relacionados con el yodo 131, como sialoadenitis, edema, náusea y vómito, son menores con las dosis bajas; además, hay menor tasa de exposición a radiación y menor dosis acumulada. Recientes análisis y revisiones sistemáticas apoyan estas conclusiones<sup>38</sup>.

### Pacientes de riesgo intermedio

Esta categoría causa mayor confusión debido a las discrepancias en la literatura<sup>39</sup>. La administración de yodo 131

**Tabla 1.** Grupos de riesgo de acuerdo a la ATA

Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
<p>Todos los siguientes están presentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sin metástasis</li> <li>- Resección completa</li> <li>- Sin extensión extratiroidea</li> <li>- Sin histología agresiva</li> <li>- Sin invasión vascular</li> <li>- Sin captación fuera del lecho tiroideo postablación con yodo 131</li> <li>- N0, &lt; 5 N1 micrometástasis</li> <li>- Variante folicular encapsulada, intratiroidea</li> <li>- Carcinoma folicular bien diferenciado, intratiroideo, con invasión capsular mínima y sin o con mínima invasión vascular (&lt; 4 focos)</li> <li>- Microcarcinoma papilar intratiroideo, uni o multifocal, sin mutación de BRAFV600E</li> </ul>	<p>Alguno de los siguientes está presente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Extensión extratiroidea microscópica</li> <li>- Captación de yodo 131 fuera del lecho tiroideo luego de ablación de remanentes</li> <li>- Histología agresiva (células altas, insular, columnares, en tachuela, de Hulte)</li> <li>- Carcinoma papilar con invasión vascular</li> <li>- N1 patológico (&gt; 5 ganglios patológicos) con dimensión global no mayor a 3 cm</li> <li>- Carcinoma papilar multifocal con extensión extratiroidea mínima y mutación de BRAFV600E</li> </ul>	<p>Alguno de los siguientes está presente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Extensión extratiroidea macroscópica</li> <li>- Resección incompleta del tumor (R2)</li> <li>- Metástasis</li> <li>- Niveles elevados de Tg pos-Qx</li> <li>- N1 patológico con cualquier número de ganglios metastásicos o dimensión global mayor a 3 cm</li> <li>- Carcinoma folicular con invasión vascular extensa (&gt; 4 focos)</li> </ul>

en histologías agresivas (células altas, esclerosante difusa, etc.) mejora la supervivencia global; sin embargo, en estudios con pacientes con ganglios positivos, extensión extratiroidea microscópica o tumor mayor a 4 cm, la supervivencia fue similar si los pacientes eran menores de 45 años de edad, aunque el tiempo de seguimiento no superó los siete años. Por otro lado, hubo ventaja en los mayores de 45 años que recibieron el tratamiento; aunque no superó el 73%, fue superior al 69% del grupo que no lo recibió<sup>40</sup>.

Lamartina, et al.<sup>41</sup> abonaron la confusión, ya que en la revisión de 13 estudios no aleatorizados no encontraron beneficio, mientras que 11 apoyaban su uso. Se requiere realizar más estudios, con criterios estandarizados y homogéneos.

Las dosis recomendadas para este grupo de pacientes son de 50 a 100 mCi; reservando dosis mayores para pacientes con más factores de riesgo, es decir, riesgo alto (véase más adelante), aunque no hay estudios prospectivos que involucren este grupo de pacientes, una dosis de hasta 100 mCi puede proveer el efecto terapéutico deseado, con la salvedad de administrar dosis mayores en caso de recurrencia.

## PACIENTES DE RIESGO ALTO

Se recomienda la ablación rutinaria en pacientes de alto riesgo y se sugiere que la primera dosis de yodo 131 no supere los 150 mCi, en especial en los pacientes mayores de 45 años<sup>42</sup>. Para el tratamiento de la recaída o persistencia se han propuesto diferentes enfoques. Se usaba el concepto de dosis fijas altas, es decir, de 100-150 mCi, si la persistencia o recaída estaba confinada al lecho tiroideo; de 150-175 mCi si había afección de los ganglios linfáticos; de 200-250 mCi si existían metástasis en los pulmones, y en caso de metástasis óseas se recurría a 200-300 mCi<sup>43</sup>. Sin embargo, la eficacia del yodo 131 está relacionada con la dosis de radiación liberada al tejido neoplásico y la radiosensibilidad del mismo, de manera que la radiosensibilidad resulta mayor en los jóvenes (< 45 años), con pequeñas metástasis (< 10 mm), tumores bien diferenciados (papilar y folicular) y ávidos por el yodo 131.

Hoy se reconoce que la dosis de radiación absorbida máxima tolerada (MTRD) es de 200 cGy en sangre<sup>44</sup> y a mayor edad

la función renal disminuye, como sucede en pacientes con insuficiencia renal o falla cardíaca, y con ello el aclaramiento del yodo 131 disminuye<sup>45,46</sup>. En este sentido, Tuttle, et al.<sup>47</sup> demostraron que dosis empíricas de 140 mCi excedían la MTRD en menos del 7% en pacientes menores de 70 años; este porcentaje se incrementaba al 13% en mayores de 80 años; por otra parte, las dosis de 200 y 250 mCi excedían la MTRD en menores de 70 años en el 15 y el 22%, respectivamente, y en mayores de 70 años, hasta en el 38 y el 50%, respectivamente. Sin embargo, es posible administrar dosis mayores a 200 mCi, siempre y cuando se realice un estudio dosimétrico previo y los pacientes sean menores de 65 años de edad.

Actualmente no se recomienda administrar yodo 131 en una dosis superior a 200 mCi, ya que no se ha demostrado su superioridad; por el contrario, la exposición a radiación es mayor, los efectos secundarios son más frecuentes y prolongados, y la dosis acumulada es mayor sin que haya una mejor supervivencia.

## Utilidad del rastreo pre y postratamiento con yodo 131

Algunos centros de medicina nuclear realizan un rastreo de cuerpo completo antes de recibir la dosis ablativa o terapéutica, para estimar la dosis de yodo 131 necesaria. Con la disponibilidad de equipos de SPECT/CT, se ha incrementado la sensibilidad y especificidad respecto al rastreo planar. La sensibilidad del rastreo planar alcanza el 41% y la especificidad, el 68%, mientras que la sensibilidad del SPECT alcanza el 45% y la especificidad, el 89%, pero con el SPECT/CT la sensibilidad se incrementa hasta el 50% y la especificidad alcanza el 100%<sup>48</sup>.

Avram, et al., en una serie de 320 pacientes a los que se les practicó SPECT/CT preablación con yodo 131, reestadificaron al 4% de los pacientes menores de 45 años y al 25% de los mayores de 45 años<sup>49</sup>. Con el uso generalizado de factores clínico-patológicos actualmente no se recomienda el rastreo preablación como estrategia para definir la dosis, pero puede ser necesario en pacientes en los que la enfermedad residual no haya sido evaluada con un estudio histopatológico o ultrasonido.

El «aturdimiento» se define como una disminución en la captación de yodo 131 por las células tiroideas neoplásicas luego de la administración de una dosis diagnóstica de yodo 131<sup>50</sup>. Puede deberse a la reducción en el número de células tiroideas funcionales debido a la muerte celular producida por la radiación  $\beta$  del yodo 131 o a la disminución de la capacidad de las células tiroideas viables para atrapar o retener el yodo 131 durante un intervalo de tiempo. Guiraud-Vitau, et al.<sup>51</sup> apuntaron que puede existir necrosis infraterapéutica debido a altas dosis de yodo 131, lo cual implicaría una reducción de la eficacia de las dosis terapéuticas tras el diagnóstico por imagen. Sin embargo, la investigación de este fenómeno ha conducido a conclusiones contradictorias<sup>52</sup>. Investigaciones recientes han demostrado que es un fenómeno radiobiológico estrechamente relacionado con la radiación absorbida, más que con la dosis administrada, y que el aturdimiento a menudo se observa 48 h después de una dosis de yodo 131<sup>53</sup>.

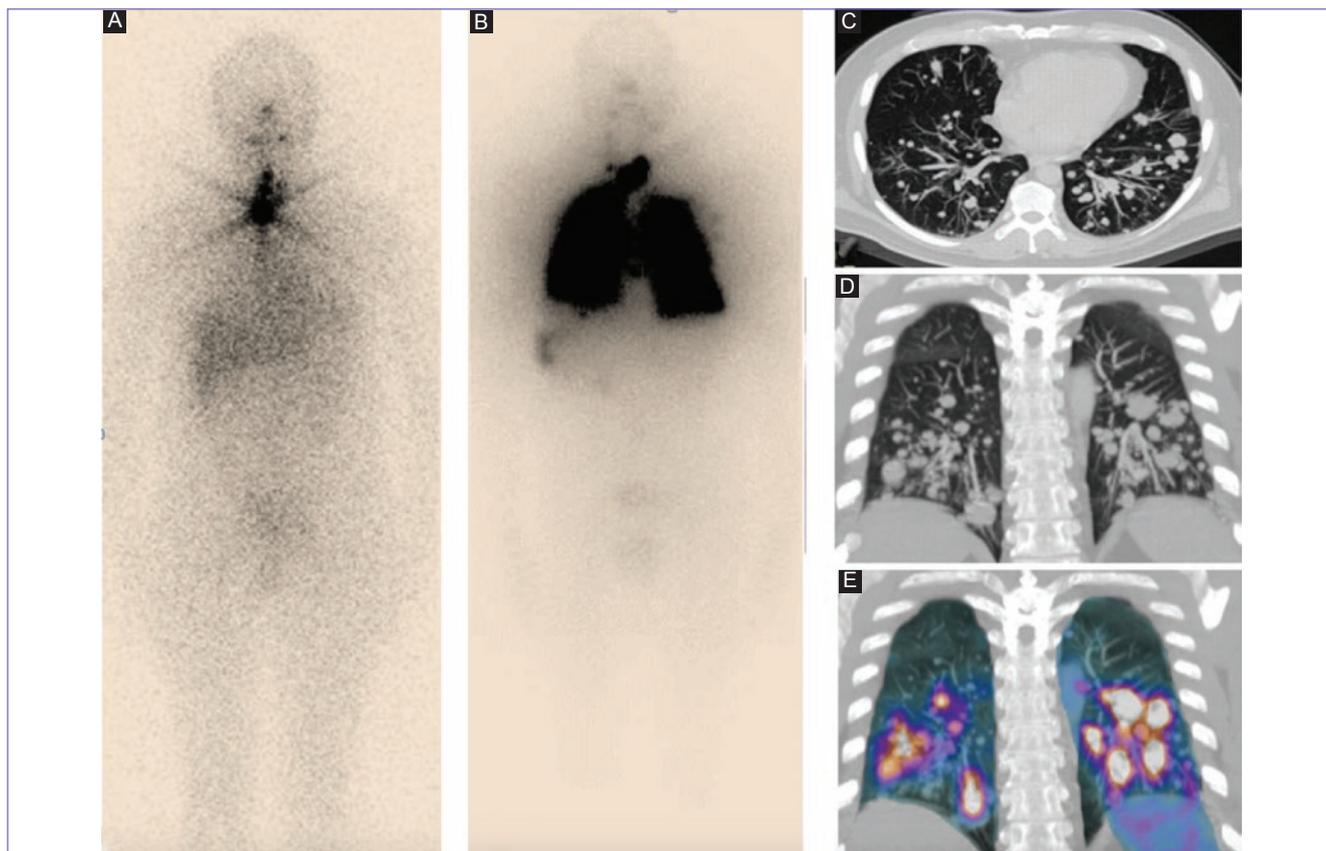
En otro orden de ideas, se recomienda practicar un rastreo corporal 5-8 días después de la ablación o dosis terapéutica, ya que identifica focos metastásicos adicionales en el 10-26% de los pacientes cuando se compara con un rastreo diagnóstico, aunque algunas series de estudios han reportado nuevos focos hasta en 31%. El SPECT/CT mejora la sensibilidad hasta el 78% y la especificidad hasta el 100%, reduciendo la necesidad de estudios seccionales en el 20% de los casos (Fig. 3)<sup>46</sup>.

## SEGUIMIENTO

El rastreo de cuerpo completo más SPECT/CT con yodo 131 se usa en el seguimiento al menos seis meses después de la dosis para ablación o terapéutica (según la ATA) o al menos nueve meses (según la BTA) bajo tres escenarios: pacientes con captación anormal fuera del lecho tiroideo después del rastreo postratamiento o postablación; pacientes con escasa información en el rastreo postablación debido a grandes remanentes que impiden definir si ha existido captación fuera del lecho tiroideo y pacientes con presencia o aparición *de novo* de Ac-anti-Tg, aun en ausencia de hallazgos sospechosos de enfermedad residual por ultrasonido.

Los hallazgos clínicos, bioquímicos y de imagen deben conjuntarse durante el seguimiento para redefinir el tratamiento, otorgar la terapia más apropiada y definir la respuesta. Tuttle, et al.<sup>54</sup> y Vaisman, et al.<sup>55</sup> han contribuido a una mejor evaluación, definiendo cuatro categorías de respuesta:

- Respuesta excelente: se obtiene cuando no existe evidencia de enfermedad estructural (por imagen con ultrasonido o SPECT/CT) y clínica o bioquímica (Tg suprimida < 0.2 ng/ml o estimulada < 1 ng/ml). Ocurre en el 86-91% de los pacientes con bajo riesgo, en el 57-63% de los pacientes con riesgo intermedio y en el 14-16% de los pacientes con riesgo alto.



**Figura 3.** A: rastreo planar en proyección anterior practicado 48 h después de administrar 5 mCi de yodo 131. Se observa una intensa captación focal anormal limitada al lecho tiroideo. Debido a la sintomatología respiratoria, se practica una TC sin contraste donde se observan múltiples imágenes nodulares en ambos pulmones compatibles con metástasis pulmonares (C y D); por ello, se decide administrar 200 mCi de yodo 131 y siete días después en el rastreo planar en proyección anterior se observa una intensa captación en el lecho tiroideo y en ambos pulmones (B). De forma posterior al rastreo, el SPECT/CT evidencia infiltrado pulmonar y captación de yodo 131, no visualizado en el rastreo planar preablación (E).

- Respuesta bioquímica incompleta: resulta cuando existe un método de imagen negativo, pero niveles de Tg suprimida > 1 ng/ml, Tg estimulada > 10 ng/ml o elevación de los Ac-anti-Tg. Esta respuesta la presentan el 11-19% de los pacientes de bajo riesgo, el 21-22% de aquéllos con riesgo intermedio y el 16-18% de los de riesgo alto.
- Respuesta estructural incompleta: se refiere a aquellos pacientes con enfermedad estructural o funcional por cualquier método de imagen con cualquier nivel de Tg y/o Ac-anti-Tg; está presente en el 2-6% de los pacientes con bajo riesgo, en el 19-28% de los pacientes con riesgo intermedio y en el 67-75% de aquéllos con riesgo alto.
- Respuesta indeterminada: se refiere a hallazgos inespecíficos en los estudios de imagen, niveles de Tg suprimida < 1 ng/ml, niveles de Tg estimulada < 10 ng/ml o niveles estables de Ac-anti-Tg. Esta respuesta está presente en el 12-29% de los pacientes de bajo riesgo, en el 8-23% de los pacientes con riesgo intermedio y en el 0-4% de los pacientes de riesgo alto.

No es suficiente realizar rastreos de cuerpo completo con SPECT/CT, sino que debe correlacionarse con los marcadores específicos, Tg y Ac-anti-Tg. Es bien conocido que las mediciones de los niveles de Tg son de particular importancia para monitorizar a los pacientes con enfermedad residual y recaída. En ausencia de Ac-anti-Tg, la Tg tiene una elevada sensibilidad y especificidad para documentar la recaída o persistencia de la enfermedad. Muchos autores recomiendan su medición con la TSH estimulada debido a que puede incrementar los niveles de Tg hasta 5-10 veces. Los niveles de Tg estimulados < 1 ng/ml, en ausencia de Ac-anti-Tg, tienen una probabilidad del 98% para identificar pacientes con ausencia de la enfermedad<sup>56</sup>.

Por otro lado, los Ac-anti-Tg pueden estar presentes o aparecer *de novo* hasta en el 25% de los pacientes, en particular en aquéllos con tiroiditis de Hashimoto<sup>57</sup>. Las enfermedades autoinmunes tiroideas se asocian a la producción de anticuerpos en los linfocitos intratiroides y después de una tiroidectomía total los niveles permanecen por años elevados sin evidencia de enfermedad. La razón es que en los ganglios linfáticos cervicales se inicia y disemina la respuesta autoinmune en respuesta a la de Tg en las células presentadoras de antígeno. La vida media de los Ac-anti-Tg después de una tiroidectomía total es de 10 semanas. Este decremento rápido se debe a la formación de complejos Tg-Ac-anti-Tg en respuesta a la elevación de la Tg después de la cirugía<sup>58</sup>.

La cirugía puede iniciar o propiciar la aparición *de novo* de Ac-anti-Tg, que tienden a declinar en el curso de meses. Los pacientes pueden no alcanzar un estado negativo de Ac-anti-Tg durante el primer año postoperatorio e incluso exhibir un aumento (o la aparición *de novo*) durante los seis meses posteriores al tratamiento con yodo 131 cuando hay liberación de Tg secundaria a daño radiolítico del tejido tiroideo<sup>59</sup>.

Para un seguimiento eficaz de los Ac-anti-Tg a largo plazo, es fundamental utilizar un método sensible cada 6-12 meses. Kim, et al.<sup>60</sup> encontraron que en pacientes con un descenso mayor al 50% de los niveles de Ac-anti-Tg en los 6-12 meses posteriores al yodo 131 < 1% desarrollaron una

recaída; en cambio, el 19% de los pacientes con un descenso menor de 50% en el mismo intervalo presentaron una recaída, mientras que el 37% de los que incrementaron los niveles presentaron recaída.

## Rol del PET/CT con 2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-glucosa

El PET/CT con 2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-glucosa (PET/CT-FDG) es una valiosa herramienta en pacientes con elevación de los niveles de Tg y/o Ac-anti-Tg y rastreo con yodo 131 negativo<sup>61</sup>. En las neoplasias tiroideas la captación del radiofármaco 18F-FDG se limita a los tumores más agresivos o de alto grado, con nula o escasa captación por los tumores bien diferenciados; a este fenómeno Feine, et al.<sup>62</sup> lo denominaron fenómeno de *flip-flop*.

Debido a su carácter hidrófilo, la glucosa requiere proteínas transmembrana transportadoras de glucosa (GLUT) que le permitan cruzar la membrana celular. La sobreexpresión de GLUT1 en la membrana celular de las neoplasias tiroideas está estrechamente relacionada con los tumores con un comportamiento biológico más agresivo. Además, la TSH juega un rol importante, ya que estimula el transporte de glucosa y la actividad glucolítica en los tirocitos a través de la translocación de GLUT1, así como la neosíntesis de GLUT1 por la activación de su expresión génica, lo cual indica que la sensibilidad del PET/CT-FDG está influenciada por los niveles de TSH<sup>63</sup>.

Salvatori, et al.<sup>64</sup> sugieren que las indicaciones para practicar PET/CT-FDG se dividan en indicaciones fuertemente definidas y no completamente definidas. Las primeras incluyen pacientes con niveles elevados de Tg (> 10 ng/ml) y estudio de imagen negativo (ultrasonido, rastreo con yodo 131). La elevación de Ac-anti-Tg o su aparición *de novo* pueden alterar drásticamente los valores de Tg. Por lo tanto, también es indicación la elevación de Ac-anti-Tg o la aparición *de novo* ante niveles de Tg < 2 ng/ml.

La importancia pronóstica del PET/CT-FDG radica en que la mayor parte de los pacientes con enfermedad metastásica tienen avidéz por el 18F-FDG, lo que sugiere mayor agresividad, desdiferenciación y células metabólicamente activas, mientras que un PET/CT-FDG negativo predice un pronóstico favorable<sup>65</sup>. En un análisis multivariado practicado por Wang, et al.<sup>66</sup> se analizaron 400 pacientes con características de alto riesgo y se observó que la edad y el PET/CT-FDG eran los factores pronóstico más importantes, ya que hubo una relación inversa entre la supervivencia y el número de lesiones metabólicamente activas.

La sensibilidad y la especificidad guardan relación con los niveles de Tg. En un metaanálisis realizado por Lebouleux, et al.<sup>67</sup> se demostró que la sensibilidad y la especificidad están fuertemente influenciadas con un punto de corte de Tg > 10 ng/ml, y son del 83 y el 84%, respectivamente, en pacientes con enfermedad no yodocaptante. Otro análisis demostró que la sensibilidad a niveles de Tg < 10 ng/ml, > 10 pero < 100 ng/ml y > 100 ng/ml fue del 10.5, el 75.6 y el 91%, respectivamente. Además, la sensibilidad también depende del lugar y tamaño de las metástasis. Para las metástasis ganglionares < 10 mm la sensibilidad es del 69.7% y la especificidad, del 83.3%, mientras que para las mayores de 11 mm la sensibilidad es del 95.7% y la especificidad, del 80%. Por otro lado, con metástasis pulmonares < 10 mm la

sensibilidad es del 41% y la especificidad, del 80%, mientras que para las mayores de 11 mm la sensibilidad es del 94% y la especificidad, del 89%<sup>68</sup>.

Como mencionamos, la sensibilidad del SPECT/CT es mayor, por lo que, ante la ausencia de hallazgos con niveles elevados de Tg o Ac-anti-Tg, también se indica la necesidad de PET/CT-FDG (Fig. 4).

Debido a la reciente implementación en algunos centros de las mutaciones oncogénicas relacionadas con el BRAF (V600E), existen algunos estudios que demuestran la existencia de una correlación con el hipermetabolismo en los pacientes con dicha mutación<sup>69</sup>. En el estudio realizado por Nagarajah, et al.<sup>70</sup>, con una muestra de 48 pacientes con CDT, 24 de ellos con mutación del BRAF (V600E) y 24 BRAF-

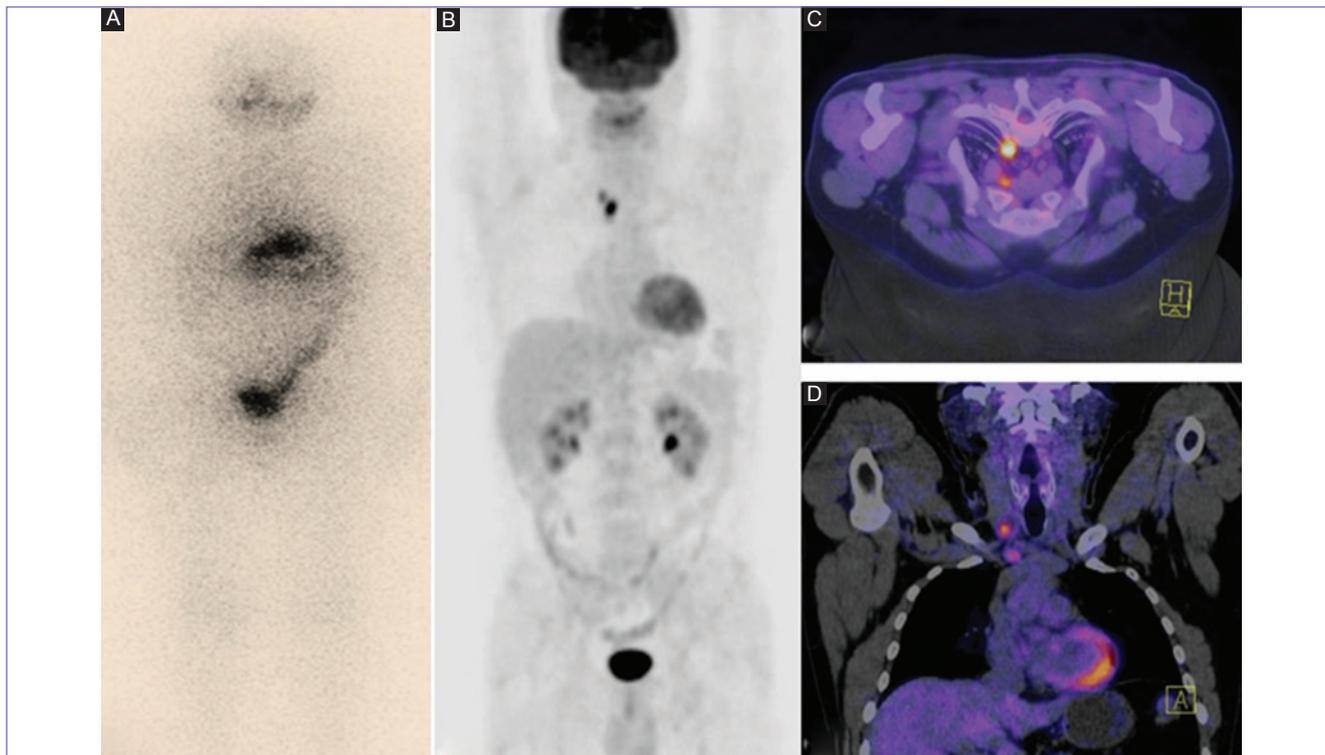


Figura 4. A: rastreo planar en proyección anterior realizado 48 h después de la administración de 5 mCi de yodo 131. Se observa la biodistribución y las vías de eliminación habituales, sin zonas focales de captación anormal, en un paciente con TSH estimulada y Tg >100 ng/ml. B: siete días después se practica un PET/CT-FDG, donde se observa una captación focal anormal en la línea media paraesternal derecha. C y D: En los cortes axiales y coronales se observan dos nódulos con una intensa captación del radiotrazador en los ganglios cervicales nivel VI derechos y en los ganglios mediastinales niveles 1R y 3A

Tg	Anticuerpos-antiTg	<sup>131</sup> I Rastreo + SPECT/CT	PET/CT-FDG	
-	-	-	no	→ Excelente respuesta
+	-	+	no	→
-	+	+	no	→
+	-	-	+	→
-	+	-	+	→
+	+	-	-	→

Figura 5. Recomendaciones según el escenario clínico posterior a la administración de radioyodo.

*wild type*, se observó una correlación significativamente mayor de la actividad metabólica en los pacientes con la mutación del BRAF (V600E) y se concluyó que una tasa metabólica alta puede estar relacionada con la mutación del gen, lo que conlleva mayor agresividad tumoral y peor pronóstico; sin embargo, se necesitan más estudios para correlacionar estos hallazgos.

Entre las indicaciones no completamente definidas se incluye la práctica de PET/CT en pacientes con enfermedad refractaria, para evaluar la respuesta al tratamiento con terapias blanco, en la estadificación y seguimiento de histologías de alto riesgo, en nódulos tiroideos indeterminados después de una biopsia por aspiración y recientemente para cirugía radioguiada<sup>71</sup>.

Para ilustrar mejor el seguimiento y tratamiento de los pacientes con CDT manejados con yodo 131, véase la (Fig. 5).

## AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Claudia Mosqueda y a la Dra. Angélica Arellano, por su colaboración en la generación y edición de las ilustraciones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. [Internet] Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 20/December/2016.
2. Bongiovanni M, Paone G, Ceriani L, Pusztaszeri M. Cellular and molecular basis for thyroid cancer imaging in nuclear medicine. *Clin Transl Imaging*. 2013;1:149-61.
3. Granados García M, León Takahashi AM, Guerrero Huerta FJ, Taissoun Aslan ZA. [Differentiated thyroid cancer: an ancient disease with new knowledge]. *Gac Med Mex*. 2014;150(1):65-77.
4. Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of 131I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 2005;46 Suppl 1:28S-37S.
5. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Engl J Med*. 1983;309(16):937-41.
6. Braunstein GD, ed. *Thyroid Cancer*. Volume 32 of *Endocrine Updates*. EE.UU.: Springer Science & Business Media; 2011.
7. Dorn R, Kopp J, Vogt H, Heidenreich P, Carroll RG, Gulec SA. Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer. Largest safe dose using a risk-adapted approach. *J Nucl Med*. 2003;44(3):451-56.
8. Eskandari S, Loo DD, Dai G, Levy O, Wright EM, Carrasco N. Thyroid Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter. *J Biol Chem*. 1997;272(43):27230-8.
9. Vieja ADL, Dohan O, Levy O, Carrasco N. Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. *Physiol Rev*. 2000;80(3):1083-105.
10. Caillou B, Troalen F, Baudin E, et al. Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter distribution in human thyroid tissues: an immunohistochemical study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(11):4102-6.
11. Daniels GH, Haber DA. Will radioiodine be useful in treatment of breast cancer? *Nat Med*. 2000;6(8):859-60.
12. Filetti S, Bidart JM, Arturi F, Caillou B, Russo D, Schlumberger M. Sodium/iodide symporter: a key transport system in thyroid cancer cell metabolism. *Eur J Endocrinol*. 1999;141(5):443-57.
13. Dohan O, Baloch Z, Banreji Z, Livolsi V, Carrasco N. Predominant intracellular overexpression of the Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter (NIS) in a large sampling of thyroid cancer cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(6):2697-700.
14. Saito T, Endo T, Kawaguchi A, et al. Increased expression of the sodium/iodide symporter in papillary thyroid carcinomas. *J Clin Invest*. 1998;101(7):1296-300.
15. Min JJ, Chung JK, Lee YJ, et al. Relationship between differentiation and expression of sodium/iodide symporter or glucose transporter-1 in differentiated thyroid carcinoma [abstract]. *J Nucl Med*. 2001;42(suppl):133P.
16. Wapnir IL, van de Rijn M, Nowels K, et al. Immunohistochemical profile of the sodium/iodide symporter in thyroid, breast, and other carcinomas using high-density tissue microarrays and conventional sections. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1880-8.
17. Sawka AM, Ibrahim-Zada I, Galacgac P, et al. Dietary iodine restriction in preparation for radioactive iodine treatment or scanning in well-differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Thyroid*. 2010;20(10):1129-38.
18. Thyroid cancer. In National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, version 2.2016. National Comprehensive Cancer Network.
19. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
20. Golger A, Fridman T, Eski S, Witterick IJ, Freeman JL, Walfish PG. Three-week thyroxine withdrawal thyroglobulin stimulation screening test to detect low-risk residual/recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(10):1023-31.
21. Dow KH, Ferrell B, Anello C. Quality-of-life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. *Thyroid*. 1997;7(4):613-9.
22. Pérez B, Almeda P, Arechavaleta M, et al. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. 2009.
23. Potzi C, Moameni A, Karanikas G, et al. Comparison of iodine uptake in tumour and nontumour tissue under thyroid hormone deprivation and with recombinant human thyrotropin in thyroid cancer patients. *Clin Endocrinol*. 2006;65(4):519-23.
24. Rosário PW, Borges MA, Purisch S. Preparation with recombinant human thyroid-stimulating hormone for thyroid remnant ablation with 131I is associated with lowered radiotoxicity. *J Nucl Med*. 2008;49(11):1776-82.
25. Leboeuf R, Perron P, Carpentier AC, Verreault J, Langlois MF. L-T3 preparation for whole-body scintigraphy: a randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(6):839-44.
26. Pluijmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, et al. Effects of low-iodine diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58:428-35.
27. Sonenberg M. Low-Iodine Diet in the Treatment of Differentiated Thyroid Cancer with Radioactive Iodine. *Endocrine*. 2002;17(2):141-3.
28. Robbins RJ, Driedger A, Magner J; U.S. and Canadian Thyrogen Compassionate Use Program Investigator Group. Recombinant human thyrotropin-assisted radioiodine therapy for patients with metastatic thyroid cancer who could not tolerate endogenous thyrotropin or be withdrawn from thyroxine. *Thyroid*. 2006;16(11):1121-30.
29. Liel Y. Preparation for radioactive iodine administration in differentiated thyroid cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(4):523-7.
30. Van Nostrand D, Wartofsky L. Radioiodine in the treatment of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(3):807-22.
31. Perris P, Colley S, Boelaert K, et al. British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer. *Clin Endocrinol*. 2014;81(Suppl 1):1-122.
32. Carty SE, Doherty GM, Inabnet WB III, et al. American Thyroid Association statement on the essential elements of interdisciplinary communication of perioperative information for patients undergoing thyroid cancer surgery. *Thyroid*. 2012;22(4):395-9.
33. Verkooijen RB, Verburg FA, van Isselt JW, Lips CJ, Smit JW, Stokkel MP. The success rate of I-131 ablation in differentiated thyroid cancer: comparison of uptake-related and fixed-dose strategies. *Eur J Endocrinol*. 2008;159(3):301-7.
34. Robbins R, Schlumberger M. The evolving role of 131I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 2005;46 Suppl 1:28S-37S.
35. Schwartz C, Bonnetain F, Debakuyo S, et al. Impact on overall survival of radioactive iodine low-risk differentiated thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1526-35.
36. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(18):1674-85.

37. Cheng W, Ma C, Fu H, et al. Low- or High-Dose Radioiodine Remnant Ablation for Differentiated Thyroid Carcinoma: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1353-60.
38. Fallahi B, Beiki D, Takavar A, et al. Low versus high radioiodine dose in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid carcinoma: a large randomized clinical trial. *Nucl Med Commun*. 2012;33(3):275-82.
39. Shah MD, Hall FT, Eski SJ, Witterick IJ, Walfish PG, Freeman JL. Clinical course of thyroid carcinoma after neck dissection. *Laryngoscope*. 2003;113(12):2102-7.
40. Ruel E, Thomas S, Dinan M, Perkins JM, Roman SA, Sosa JA. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1529-36.
41. Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Low-risk differentiated thyroid cancer and radioiodine remnant ablation: a systematic review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(5):1748-61.
42. Sabra M, Grewal R, Ghossein RM, Tuttle RM. Higher administered activities of radioactive iodine are associated with less structural persistent response in older, but not younger, papillary thyroid cancer patients with lateral neck lymph node metastases. *Thyroid*. 2014;24(7):1088-95.
43. Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, et al. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(4):960-7.
44. Van Nostrand D, Atkins F, Yeganeh F, Acio E, Bursaw R, Wartofsky L. Dosimetrically determined doses of radioiodine for the treatment of metastatic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2002;12(2):121-34.
45. Beckers C, van Ypersele de Strihou C, Coche E, Troch R, Malvaux P. Iodine metabolism in severe renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1969;29(2):93-6.
46. Ciappuccini R, Heutte N, Trzepla G, et al. Postablation (131I) scintigraphy with neck and thorax SPECT-CT and stimulated serum thyroglobulin level predict the outcome of patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(6):961-9.
47. Tuttle M, Lebeauf R, Robbins R, et al. Empiric Radioactive Iodine Dosing Regimens Frequently Exceed Maximum Tolerated Activity Levels in Elderly Patients with Thyroid Cancer. *J Nucl Med*. 2006;47(10):1587-91.
48. Avram AC. Radioiodine Scintigraphy with SPECT/CT: An Important Diagnostic Tool for Thyroid Cancer Staging and Risk Stratification. *J Nucl Med*. 2012;53(5):754-64.
49. Avram AM, Doherty GM, Fig LM, Wong K. Diagnostic 131-I fusion SPECT-CT Imaging in postoperative thyroid cancer patients: what is the impact on staging? [abstract]. *Thyroid*. 2011;21(Suppl 1):193.
50. Brenner W. Is Thyroid Stunning a Real Phenomenon or Just Fiction? *J Nucl Med*. 2002;43(6):835-6.
51. Guiraud-Vitau F, Feldmann G, Vadrot N, et al. Early ultrastructural injuries in the thyroid of the normal rat radioinduced by diagnostic and/or therapeutic amounts of iodine-131. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2001;47(3):495-502.
52. Kao CH, Yen TC. Stunning effects after a diagnostic dose of iodine-131. *Nuklearmedizin*. 1998;37(1):30-2.
53. Aide N, Heutte N, Rame JP, et al. Clinical relevance of single-photon emission computed tomography/computed tomography of the neck and thorax in postablation 131I scintigraphy for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(6):2075-84.
54. Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid*. 2010;20(12):1341-9.
55. Vaisman F, Shaha A, Fish S, Michael Tuttle R. Initial therapy with either thyroid lobectomy or total thyroidectomy without radioactive iodine remnant ablation is associated with very low rates of structural disease recurrence in properly selected patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(1):112-9.
56. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, et al. The utility of serum thyroglobulin measurement at the time of remnant ablation for predicting disease-free status in patients with differentiated thyroid cancer: a metaanalysis involving 3947 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2754-63.
57. Latrofa F, Ricci D, Montanelli L, et al. Lymphocytic thyroiditis on histology correlates with serum thyroglobulin autoantibodies in patients with papillary thyroid carcinoma: impact on detection of serum thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2380-7.
58. Görge R, Maniecki M, Jentzen W, et al. Development and clinical impact of thyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma during the first 3 years after thyroidectomy. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(1):49-55.
59. Spencer CA. Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(12):3615-27.
60. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4683-9.
61. Palaniswamy SS, Subramanyam P. Diagnostic utility of PETCT in thyroid malignancies: an update. *Ann Nucl Med*. 2013;27(8):681-93.
62. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wöhrle H, Müller-Schauburg W. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med*. 1996;37(9):1468-72.
63. Schonberger J, Ruschoff J, Grimm D, et al. Glucose transporter 1 gene expression is related to thyroid neoplasms with an unfavorable prognosis: an immunohistochemical study. *Thyroid*. 2002;12(9):747-54.
64. Salvatori M, Biondi B, Rufini V. 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in differentiated thyroid carcinoma: clinical indications and controversies in diagnosis and follow-up. *Eur J Endo*. 2016;173(3):115-30.
65. Pacak K, Eisenhofer G, Goldstein DS. Functional imaging of endocrine tumors: role of positron emission tomography. *Endoc Rev*. 2004;25(4):568-80.
66. Wang W, Larson SM, Fazzari M, et al. Prognostic value of [18F]fluoro-deoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1107-13.
67. Leboulleux S, Schroeder PR, Schlumberger M, Ladenson PW. The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3(2):112-21.
68. Grabellus F, Worm K, Schmid KW, Sheu SY. The BRAFV600E mutation in papillary thyroid carcinoma is associated with glucose transporter 1 overexpression. *Thyroid*. 2012;22(4):377-82.
69. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA*. 2013;309(14):1493-501.
70. Nagarajah J, Ho AL, Tuttle RM, et al. Correlation of BRAFV600E Mutation and Glucose Metabolism in Thyroid Cancer Patients: An 18F-FDG PET Study. *J Nucl Med*. 2015;56(5):662-66.
71. Stokkel M, Duchateau C, Drogoiescu C. The value of FDG-PET in the follow-up of differentiated thyroid cancer: a review of the literature. *Q J Nucl Med Mol Imag*. 2006;50(1):78-87.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Oncoterapia viral en la leucemia

César Alonso Verdeja-Robles y Jearim Danahé Rodríguez-Álvarez

Facultad de Medicina, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Pue., México.

Recibido el 23 de mayo de 2017; aceptado el 8 de agosto de 2017  
 Disponible en Internet el 4 de diciembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Oncoterapia viral;  
 Virus oncolítico;  
 Leucemia;  
 Terapia génica;  
 Terapia oncológica

### KEY WORDS

Viral oncotherapy;  
 Oncolytic virus;  
 Leukemia;  
 Gene therapy;  
 Oncological therapy

**Resumen** La oncoterapia viral es un tratamiento reemergente en la actualidad. Se define como el tratamiento que usa virus oncolíticos para la eliminación del cáncer. El virus oncolítico infecta y daña el tejido canceroso sin generar daño al tejido normal. Cada virus tiene afinidad por un tipo de tejido diferente dependiendo de qué enfermedad causan estos virus normalmente. Por esto debemos saber elegir qué virus se va a usar en cada tipo de cáncer. El reovirus es el virus oncolítico más estudiado y en el caso de la leucemia, el de elección. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

**Abstract** Viral oncotherapy is currently a re-emerging treatment. Is defined as the treatment that uses oncolytic viruses for cancer elimination. The oncolytic virus infects and damages the cancerous tissue without generate damage to the normal tissue. Each virus has an affinity for different types of tissue depending on the disease that causes these viruses normally. This is why we must know which virus is going to be used in each type of cancer. Reovirus is the most studied oncolytic virus and in the case of leukemia, the one of choice.

## INTRODUCCIÓN

La oncoterapia viral es todo aquel tratamiento que usa un virus oncolítico para tratar el cáncer. Un virus oncolítico es aquel virus que se replica selectivamente en las células tumorales destruyéndolas en el proceso de crear miles de nuevos viriones que son liberados al tejido tumoral circundante y la vasculatura<sup>1</sup>.

El interés por la utilización de los virus como agentes oncolíticos comenzó a principios del siglo XX cuando se comenzó a asociar la infección con virus comunes a la remisión

espontánea de un tumor. El primer reporte de viroterapia oncolítica se presentó en la década de 1950, con el uso de un virus llamado Bunyamwera, del Nilo Occidental y del bosque de Semliki<sup>2</sup>. Sin embargo, cuando se comenzaron a emplear la quimioterapia y la radioterapia, la oncoterapia viral pasó a un segundo plano, hasta la década de 1990, cuando grupos de científicos empezaron a usar virus específicamente modificados. Esta etapa fue iniciada por Bob Martuza, et al., en Boston, usando una forma modificada de herpesvirus de tipo 1 (HSV1) (G207, ICP34.5 e ICP6 inactivado con la inserción del gen *lacZ*), que tenía propiedades replicativas selecti-

\*E-mail para correspondencia: [cesaralonso.verdeja@upaep.edu.mx](mailto:cesaralonso.verdeja@upaep.edu.mx) (C.A. Verdeja-Robles).

vas, y por Frank McCormick, de Onyx Pharmaceuticals, que usó un *off the shelf* adenovirus mutante (con delección de los genes *dl1520*; *E1a 55K*) en el cual se nota una selectividad replicativa para las células con deficiencia de p53<sup>4</sup>. Con estos virus se comenzó a descubrir la verdadera utilidad de los virus oncolíticos.

Como era de esperarse, como en cualquier tratamiento nuevo contra el cáncer, especialmente en uno con un potencial de patogenicidad tal que no se podía predecir el comportamiento del virus en los pacientes, el inicio fue más que cuidadoso. Todos los avances comenzaron con estudios en trabajos preclínicos, principalmente en primates no humanos, con dosis muy bajas y con virus altamente atenuados, por lo que estaban muy lejos de tener la potencia necesaria para poder matar una célula cancerígena<sup>5</sup>. Por lo tanto, se debe tener en mente que el inicio fue muy lento debido al uso de microorganismos vivos genéticamente modificados, a la potencial patogenicidad de esta terapia y a todas las consideraciones que se deben tomar en cuenta para no transgredir la integridad del humano.

Posteriormente se fue demostrando la seguridad del uso de los virus como terapia, y el paso siguiente era demostrar su efectividad oncolítica; se pueden citar algunos estudios: en el primero se usó una versión primitiva del HSV (G207, 1716), el cual se depositaba o infiltraba en la base sobre la que descansaba el tumor, después de su resección. Una pequeña parte de los pacientes sobrevivió a largo plazo<sup>6,7</sup>. Otro estudio empleó un virus llamado Onyx-015, el cual fue probado ante varios tipos de cáncer, normalmente inyectado directamente en el tumor o en combinación con otras terapias y en ocasiones por vía intravenosa (i.v.) de manera sistémica o en administración directa sobre la arteria hepática para terapia dirigida al hígado<sup>8</sup>. El HSV (NV1020) también se utilizó de la misma manera<sup>9</sup>. Cuando el Onyx-015 se inyectaba directamente en el tumor de manera continua y en altas dosis, a veces se veía una retracción del tumor, pero la evidencia era limitada. Posteriormente se siguieron haciendo pruebas con virus que se replicaban en humanos y virus que no se replicaban en humanos, demostrando un muy atractivo perfil de seguridad por parte de estos agentes, como el reovirus, pero la evidencia de su utilidad clínica era muy limitada<sup>5</sup>. Todas estas investigaciones generaron un gran interés en nuevos grupos de científicos, quienes se centraron en desarrollar terapias con mayor efectividad.

Para que el campo de la viroterapia oncolítica siguiera progresando, se necesitaban agentes más potentes que pudieran usarse en cualquier etapa y tipo histológico de cáncer. De esta forma, los científicos entraron en una era de «diseño racional», en que los virus eran desarrollados «desde abajo hacia arriba», por lo que la modificación del virus se dividió en etapas, las cuales tenían como propósito saber su grado de infectividad, patogenicidad, selectividad a células blanco y poder oncolítico.

## ¿CÓMO FUNCIONA UN VIRUS ONCOLÍTICO?

Un virus oncolítico es aquél que infecta y daña el tejido canceroso sin generar daño en el tejido normal. Cada virus tiene afinidad por un tipo diferente de tejido dependiendo de qué enfermedad causen esos virus normalmente. Por ejemplo, el virus de la rabia tiene afinidad por el tejido neuronal; el

virus de la hepatitis B, por el tejido hepático; el VIH, por los linfocitos T cooperadores, y el virus de la influenza, por el tejido de la vía aérea. La mayoría de los virus naturalmente tienen una afinidad mayor por las células tumorales que por las células sanas del cuerpo. Un virus oncolítico puede destruir células cancerígenas de diferentes formas, ya sea por citotoxicidad mediada por el virus o despertando citotoxicidad mediada por el sistema inmune<sup>10</sup>.

## ADMINISTRACIÓN EFECTIVA DE LA TERAPIA

Existen varias vías de administración de la oncoterapia viral, una de las cuales es la intratumoral, lo que significa que el virus se administra directamente al tejido cancerígeno; por otro lado, tenemos la administración sistémica, en que el virus se administra normalmente de manera i.v., y resulta muy útil para cánceres metastásicos. Un punto importante a mencionar en este tipo de administración del virus es que se tienen que superar diferentes barreras de defensa naturales que el organismo posee, tales como el secuestro del virus en el hígado y el bazo, o la neutralización por los factores del suero; además de todo esto, el virus necesita generar afinidad por el endotelio vascular intratumoral para aumentar su permeabilidad. Por lo tanto, para evitar algunas de estas barreras se busca esconder los virus oncolíticos dentro de células acarreadoras. Se han encontrado dos acercamientos demostrados en estudios preclínicos: introduciendo células tumorales *ex vivo* que han sido infectadas con virus oncolíticos previamente<sup>11</sup> o usando células primarias normales que llegan al lecho tumoral<sup>12</sup> para así obtener el efecto sistémico deseado.

## ESPARCIMIENTO DEL VIRUS INTRATUMORAL

Las células de los mamíferos han evolucionado para resistir las infecciones virales. Una infección típica consiste en ataques contra las defensas celulares por parte de productos del gen viral (proteínas de virulencia) y paradas defensivas por el anfitrión de la célula a través de la elaboración de proteínas antivirales; además, el virus debe generar contraataques para perseguir su objetivo de infectar<sup>13</sup>. Los virus oncolíticos se desarrollan para ser inofensivos ante tejidos normales por medio de la mutación o delección del virus. Entonces el virus oncolítico, al entrar en un tejido normal, despierta la respuesta inmune antiviral celular, y este virus oncolítico no puede responder y es rápidamente eliminado. En cambio, la célula tumoral ha eliminado/inactivado genes o sus productos, que tienen un papel fundamental para la regulación del crecimiento, para la muerte de la célula y para resistir infecciones virales, iniciando así exitosamente una infección<sup>14,15</sup>. De esta manera, los virus oncolíticos pueden generar una respuesta infecciosa dentro de las células tumorales, pero no dentro de las células de tejido normal.

## ¿CÓMO SABER QUÉ VIRUS USAR?

Debido a que los virus naturalmente tienen diferentes estructuras, ciclos de vida y afinidades, dan como resultado distintas manifestaciones clínicas, por lo que suena lógico

que cada virus tenga afinidad por diferentes tejidos tumorales. Primero encontramos el adenovirus, cuya afinidad, según se creía al principio, era por el tejido maligno epitelial, pero recientemente se ha mostrado su efectividad ante cánceres hematológicos<sup>16,17</sup>. El herpesvirus simple fue originalmente diseñado para los cánceres del sistema nervioso central, pero actualmente se ha mostrado su actividad ante sarcomas y cánceres epiteliales<sup>18</sup>. El virus del sarampión originalmente fue diseñado o pensado para el cáncer de tipo hematológico, pero recientemente se ha probado su efectividad contra el cáncer epitelial y los sarcomas<sup>19</sup>. (Estos tres son los más usados, pero en la (Tabla 1) se muestran todos).

Todos estos virus se elaboran para responder ante receptores de membrana específicos o factores nucleares de transcripción, por lo que su función está limitada a ciertos tipos específicos de cáncer. Esto ofrece seguridad al paciente, pero es una barrera que limita el espectro de acción antitumoral<sup>20,21</sup>.

## ESTUDIOS DE ONCOTERAPIA VIRAL RECIENTES

Experimentos más recientes con esta clase de diseño razonado de virus mencionan avances muy prometedores y significativos. El adenovirus con factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (*granulocyte macrophage colony-stimulating factor* [GM-CSF])-codificante se ha utilizado en dos grupos de pacientes: en el primero (60 pacientes) se inyectó una sola vez el virus mencionado y en el segundo (21 pacientes) se continuó con un tratamiento en serie donde se administraron tres inyecciones en 10 semanas. La segunda parte del estudio se centró en 115 pacientes tratados con una colonia de GM-CSF para una cápside quimérica de adenovirus, CGTG-102, y los resultados mostraron que en ambos grupos se generó un incremento en las células T antitumorales y la seguridad fue muy buena. Esto nos da a conocer que el poder de oncolisis de este virus se basa en su capacidad de romper con la tolerancia inmunológica de los tumores, que así pueden ser atacados<sup>22</sup>.

En un estudio más reciente se ha utilizado el talimogepne laherparepvec (T-VEC), un virus herpes simple de tipo 1 como los primeros utilizados para la experimentación en oncoterapia viral, pero con modificaciones genéticas más precisas; está diseñado para replicarse selectivamente en las células tumorales y producir GM-CSF con el fin de activar la respuesta inmune sistémica antitumoral en pacientes con melanoma en etapas IIIB y IV<sup>23</sup>. Los resultados son altamente prometedores, ya que ha demostrado ser el primer agente oncolítico utilizado en inmunoterapia con beneficio ante el melanoma en fase III y presenta un tratamiento muy prometedor para aquellos pacientes con melanoma metastásico.

A diferencia de las terapias con moléculas pequeñas que se dirigen a blancos de mutaciones oncogénicas específicas como el Nexavar (un inhibidor de la tirosina-cinasa) actualmente sabemos que crear terapias que busquen un blanco tan específico como las alteraciones genéticas en un tumor tiende a dar como resultado una adquisición rápida de tolerancia. Los virus oncolíticos, de manera opuesta a las terapias con blanco específico, proveen la oportunidad de desarrollar un amplio espectro de agentes anticancerígenos que sean selectivos a las células tumorales sin dañar el tejido sano, ya que no son selectivos a un gen mutado en la célula, sino al conjunto de defectos combinados que dan como resultado el cáncer.

Los resultados más recientes, que se han descrito anteriormente, demuestran la importante contribución a la respuesta del sistema inmune ante la actividad de los agentes oncolíticos; mientras se está llevado a cabo una respuesta del virus dentro de las células tumorales infectadas para matarlas, al mismo tiempo se maximiza la respuesta inmune generada por los antígenos tumorales durante el proceso, lo que da como resultado el efecto clínico<sup>22</sup>, por lo que se genera una sinergia que resulta de la actividad oncolítica del virus en la cual se liberan antígenos que provocan la estimulación del sistema inmune estableciendo un microambiente mediado por células T.

## EXPERIMENTOS DE ONCOTERAPIA VIRAL ENFOCADOS A LA LEUCEMIA

Existen muy pocos experimentos realizados específicamente en oncoterapia viral para la leucemia de cualquier tipo, pero los que hay son muy prometedores. Dentro de los que tienen mayor relevancia se encuentra un estudio en el cual se usa inmunoterapia personalizada para leucemia linfoblástica aguda en forma de una vacuna con células leucémicas infectadas con rabdovirus. En este estudio, el cual se encuentra en una etapa preclínica, se usan como sujetos de prueba ratones y células leucémicas humanas *in vitro*. Los resultados son prometedores, dado que muestran que las células leucémicas, incluyendo las humanas, han sido infectadas y destruidas por el rabdovirus, lo que produce una potente vacuna. También muestran que con la inmunoterapia con virus oncotrópicos en los ratones con leucemia éstos son protegidos de desarrollar una leucemia linfoblástica aguda mortal mediante el desarrollo de respuestas inmunes específicas ( $p < 0.0001$ ). Las células leucémicas infectadas con rabdovirus e irradiadas muestran un factor protector contra la leucemia linfoblástica aguda en el 60% de los receptores vírgenes ( $p = 0.0001$ )<sup>24</sup>. En conclusión, los resultados son muy prometedores y se puede afirmar que las células leucémicas infectadas con rabdovirus pueden usarse como vacunas para producir una respuesta inmune específica y agresiva contra la leucemia, lo cual abre un gran panorama en el tratamiento de la leucemia.

Otro estudio que muestra gran relevancia para el tratamiento del cáncer es uno en donde se comprueba la citotoxicidad en células cancerígenas de la terapia combinada de reovirus con radioterapia en células *in vitro* e *in vivo*. Los resultados muestran un aumento en la citotoxicidad de las células cancerígenas ocasionado por esta combinación de radioterapia con reovirus en diferentes tipos de cáncer debido a que los reovirus muestran una afinidad mayor por las células con alteraciones en la vía de activación ARN mediante la proteína-cinasa Ras. Debido a que esta alteración está expresada en el 30% de las leucemias mieloides ( $p < 0.001$ )<sup>25</sup>, esta terapia resulta más específica para este tipo de cáncer. Tomando en cuenta estos resultados, el reovirus representa un agente de terapia anticáncer en general y, enfocado a la leucemia, muy prometedor; además, es muy bien tolerado por vía intratumoral e i.v.

## REOVIRUS, LA OPCIÓN EN LA LEUCEMIA

Hablando específicamente de la oncoterapia viral en la leucemia, al haber pocos estudios experimentales aún en

Tabla 1. Lista de experimentos clínicos en curso y completados

Virus	Nombre	Modificaciones	Fase	Tumor	Ruta	Combinación	Sitio	Estatus* (referencia de PubMed)
Virus de la enfermedad de Newcastle	NDV-HUJ	-	I/II	Glioma	IV	-	Clinica Mayo/ Universidad de Minesota	Reclutando
	PV701	-	I	SCsCHN	IT	-	Universidad de Minesota	No abierto
	MTH-68/H	-	II	Tumores sólidos	Inhalación	-	Clinica Mayo	Completado, PMID: 16257582
	NV1020	-	I	Tumores sólidos	IV	-	Instituto Goldyne Savad	Completado, PMID: 16638865
							Hospital de Ottawa	Completado, PMID: 8275514
Parvovirus	H-1PV	-	I/II	Tumores sólidos	IT/IV	-	UCRI	Completado, OMID: 11980996
							Multicéntrico	
Poliovirus sabin)	PVS-RIPO	IRES	I	Glioma	IT	-	Hospital Heidelberg	Reclutando, PMID: 20299703
Reovirus (Dearing)	Reolysin	-	I/II	Glioma	IT	-	Duke	Reclutando, PMID: 20299272
Virus del valle de Seneca	NTX-010	-	II	Cáncer pulmonar de células pequeñas	IV	-	Multicéntrico	Completado, PMID: 18253152
							Estado de Ohio	Reclutando
Retrovirus Vaccina (mancha de Wyeth)	Toca511	CD	I/II	Glioma	IT	5-FC	Multicéntrico	Reclutando, PMID: 16257382
	JX-594	GM-CDF TK(-)	I	CRC	IV	-	Corea del Sur	Reclutando
							Multicéntrico	Completado
							Busan, Corea del sur	Completado, PMID: 18495536

SCCHN: Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; CRC: cáncer colorrectal; HCC: carcinoma hepatocelular. Búsqueda realizada en: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) and the *clinical trial database of the Journal of Gene Medicine* (<http://www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/>).

etapa preclínica, se sugiere usar el reovirus, ya que ha demostrado su efectividad en más de 32 estudios en etapas I, II y III, tanto en EE.UU. como en el Reino Unido, Bélgica y Canadá. Hasta ahora el reovirus ha demostrado que puede destruir una variedad de cánceres, incluyendo el de mama, el de cerebro, el linfoma, el de ovario, el de cabeza y cuello, el de médula espinal, el de vejiga, el de próstata, el de piel, el de epitelio, el de pulmón y el de colon. Las potentes propiedades oncolíticas del reovirus han sido atribuidas especialmente contra aquellas células tumorales que involucran una alteración en Ras. Ya que más del 30% de los cánceres tienen algún tipo de alteración en Ras, resulta preferente utilizar este virus para terapias oncolíticas. El reovirus puede utilizarse con gran seguridad en pacientes inmunosuprimidos<sup>26-39</sup>. Por estas razones, el reovirus debe ser el virus modificado utilizado en la oncoterapia para la leucemia.

## CONCLUSIÓN

La oncoterapia viral se inició incluso antes que los tratamientos quimioterapéuticos para el cáncer, pero este campo no tuvo la misma atención al comenzar, por lo que la quimioterapia avanzó más rápidamente; esta atención pudo deberse a la simplicidad de la quimioterapia y su generalidad en el tratamiento. Actualmente se han conseguido grandes avances en la oncoterapia viral, debido al auge y mayor interés que últimamente han presentado los científicos por esta área; se ha demostrado que los virus oncolíticos tienen estructuras biológicas diversas y se infiltran a los tejidos tumorales por medio de diferentes mecanismos destruyendo las células tumorales y generando un gran efecto oncolítico.

La oncoterapia viral se muestra muy prometedora, pero existen algunas dificultades. Las principales barreras que se enfrentan en la actualidad son:

- La inactivación del virus por parte del sistema inmune.
- El secuestro del virus en el hígado o el bazo.
- La neutralización por factores del suero.
- La generación de la afinidad necesaria en los vasos intratumorales para aumentar la permeabilidad.

Para el tratamiento específico de la leucemia, existen pocos estudios experimentales en oncoterapia viral, pero dichos estudios, realizados en países desarrollados, sugieren usar el reovirus, pues su efectividad ya ha sido demostrada, no sólo para la leucemia, sino también para otros tipos de cáncer.

## AGRADECIMIENTOS

A Dios, que nos ha dado vida, amor y esperanza, sin los cuales nada podríamos hacer. A nuestras familias, por todo el apoyo, por creer en nosotros. A nuestros profesores, quienes nos han guiado y nos han mostrado mundos llenos de ciencia donde hay muchas cosas por conocer y muchas más por descubrir.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vaha-Koskela MJ, Heikkilä JE, Hinkkanen AE. Oncolytic viruses in cancer therapy. *Cancer Lett.* 2007;254(2):178-216.
2. Moore AE. Viruses with oncolytic properties and their adaptation to tumours. *Ann N Y Acad Sci.* 1952;54(6):945-52.
3. Mineta T, Rabkin SD, Yazaki T, Hunter WD, Martuza RL. Attenuated multi-mutated herpes simplex virus-1 for the treatment of malignant gliomas. *Nat Med.* 1995;1(9):938-43.
4. Rampling R, Cruickshank G, Papanastassiou V, et al. Toxicity evaluation of replication-competent herpes simplex virus (ICP 34.5 null mutant 1716) in patients with recurrent malignant glioma. *Gene Ther.* 2000;7(10):859-66.
5. Coffin RS. From virotherapy to oncolytic immunotherapy: where are we now? *Curr Opin Virol.* 2015;13:93-100.
6. Harrow S, Papanastassiou V, Harland J, et al. HSV1716 injection into the brain adjacent to tumour following surgical resection of high-grade glioma: safety data and longterm survival. *Gene Ther.* 2004;11(22):1648-58.
7. Markert JM, Medlock MD, Rabkin SD, et al. Conditionally replicating herpes simplex virus mutant G207 for the treatment of malignant glioma: results of a phase I trial. *Gene Ther.* 2000;7(10):867-74.
8. Kirn D. Oncolytic virotherapy for cancer with the adenovirus dl1520 (Onyx-015): results of phase I and II trials. *Expert Opin Biol Ther.* 2001;1(3):525-38.
9. Geevarghese SK, Geller DA, de Haan HA, et al. Phase I/II study of oncolytic herpes simplex virus NV1020 in patients with extensively pretreated refractory colorectal cancer metastatic to the liver. *Hum Gene Ther.* 2010;21(9):1119-28.
10. Russell SJ, Peng KW. Viruses as anticancer drugs. *Trends Pharmacol Sci.* 2007;28(7):326-33.
11. Power AT, Bell JC. Taming the Trojan horse: optimizing dynamic carrier cell/oncolytic virus systems for cancer biotherapy. *Gene Ther.* 2008;15(10):772-9.
12. Ilett EJ, Prestwich RJ, Kottke T, et al. Dendritic cells and T cells deliver oncolytic reovirus for tumour killing despite pre-existing anti-viral immunity. *Gene Ther.* 2009;16(5):689-99.
13. Thorne SH, Hwang TH, O'Gorman WE, et al. Rational strain selection and engineering creates a broad-spectrum, systemically effective oncolytic poxvirus, JX-963. *J Clin Invest.* 2007;117(11):3350-8.
14. Vandevenne P, Sadzot-Delvaux C, Piette J. Innate immune response and viral interference strategies developed by human herpesviruses. *Biochem Pharmacol.* 2010;80(12):1955-72.
15. Stojdl DF, Lichty B, Knowles S, Marius R, Atkins H, Sonenberg N, Bell JC. Exploiting tumor-specific defects in the interferon pathway with a previously unknown oncolytic virus. *Nat Med.* 2000;6(7):821-5.
16. Senac JS, Doronin K, Russell SJ, Jelinek DF, Greipp PR, Barry MA. Infection and killing of multiple myeloma by adenoviruses. *Hum Gene Ther.* 2010;21(2):179-90.
17. Zhang X, Zhao L, Hang Z, Guo H, Zhang M. Evaluation of HSV-1 and adenovirus vector-mediated infection, replication and cytotoxicity in lymphoma cell lines. *Oncol Rep.* 2011;26(3):637-44.
18. Kanai R, Wakimoto H, Cheema T, Rabkin SD. Oncolytic herpes simplex virus vectors and chemotherapy: are combinatorial strategies more effective for cancer? *Future Oncol.* 2010;6(4):619-34.
19. Russell SJ, Peng KW. Measles virus for cancer therapy. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2009;330:213-41.
20. Byrnes AP, Griffin DE. Large-plaque mutants of Sindbis virus show reduced binding to heparan sulfate, heightened viremia, and slower clearance from the circulation. *J Virol.* 2000;74(2):644-51.
21. Lee P, Knight R, Smit JM, Wilschut J, Griffin DE. A single mutation in the E2 glycoprotein important for neurovirulence influences binding of sindbis virus to neuroblastoma cells. *J Virol.* 2002;76(12):6302-10.
22. Kanerva A, Nokisalmi P, Diaconu I, et al. Antiviral and antitumor T-cell immunity in patients treated with GM-CSF-coding oncolytic adenovirus. *Clin Cancer Res.* 2013;19(10):2734-44.
23. Andtbacka RHI, Kaufman HL, Collichio F, et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(25):2780-8.
24. Conrad DP, Tsang J, Maclean M, et al. Leukemia cell-rhabdovirus vaccine: personalized immunotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res.* 2013;19(14):3832-43.
25. Twigger K, Vidal L, White CL, et al. Enhanced In vitro and In vivo Cytotoxicity of Combined Reovirus and Radiotherapy. *Clin Cancer Res.* 2008;14(3):912-23.

26. Miyamoto S, Inoue H, Nakamura T, et al. Coxsackievirus B3 is an oncolytic virus with immunostimulatory properties that is active against lung adenocarcinoma. *Cancer Res.* 2012;72(10):2609-21.
27. Hata Y, Etoh T, Inomata M, Shiraiishi N, Nishizono A, Kitano S. Efficacy of oncolytic reovirus against human breast cancer cells. *Oncol Rep.* 2008;19(6):1395-8.
28. Norman KL, Coffey MC, Hirasawa K, et al. Reovirus oncolysis of human breast cancer. *Hum Gene Ther.* 2002;13(5):641-52.
29. Yang WQ, Senger DL, Lun XQ, et al. Reovirus as an experimental therapeutic for brain and leptomeningeal metastases from breast cancer. *Gene Ther.* 2004;11(21):1579-89.
30. Pan D, Marcato P, Ahn DG, et al. Activation of p53 by chemotherapeutic agents enhances reovirus oncolysis. *PLoS One.* 2013;8(1):e54006.
31. Pan D, Pan LZ, Hill R, et al. Stabilisation of p53 enhances reovirus-induced apoptosis and virus spread through p53-dependent NF-kappaB activation. *Br J Cancer.* 2011;105(7):1012-22.
32. Wilcox ME, Yang W, Senger D, et al. Reovirus as an oncolytic agent against experimental human malignant gliomas. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(12):903-12.
33. Roulstone V, Twigger K, Zaidi S, et al. Synergistic cytotoxicity of oncolytic reovirus in combination with cisplatin-paclitaxel doublet chemotherapy. *Gene Ther.* 2013;20(5):521-8.
34. Pandha HS, Heinemann L, Simpson GR, et al. Synergistic effects of oncolytic reovirus and cisplatin chemotherapy in murine malignant melanoma. *Clin Cancer Res.* 2009;15(19):6158-66.
35. Heinemann L, Simpson GR, Boxall A, et al. Synergistic effects of oncolytic reovirus and docetaxel chemotherapy in prostate cancer. *BMC Cancer.* 2011;11:221.
36. Kilani RT, Tamimi Y, Hanel EG, et al. Selective reovirus killing of bladder cancer in a co-culture spheroid model. *Virus Res.* 2003;93(1):1-12.
37. Sei S, Mussio JK, Yang QE, et al. Synergistic antitumor activity of oncolytic reovirus and chemotherapeutic agents in non-small cell lung cancer cells. *Mol Cancer.* 2009;8:47.
38. Hirasawa K, Nishikawa SG, Norman KL, Alain T, Kossakowska A, Lee PW. Oncolytic reovirus against ovarian and colon cancer. *Cancer Res.* 2002;62(6):1696-701.
39. Alain T, Hirasawa K, Pon KJ, et al. Reovirus therapy of lymphoid malignancies. *Blood.* 2002;100(12):4146-53.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



## CASO CLÍNICO

# Lipoma óseo: reporte de caso y revisión

Víctor Edmundo Valdespino-Castillo<sup>1,\*</sup>, Conrado Barrios-Aranda<sup>2</sup>, Enriqueta Reyes-Colli<sup>3</sup> y Víctor Valdespino-Gómez<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Cirujano oncólogo; <sup>2</sup>Ortopedista traumatólogo; <sup>3</sup>Patóloga. Clínica Hospital Patricio Trueba Regil, ISSSTE, Campeche, Camp.; <sup>4</sup>Profesor investigador, Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco, Ciudad de México. México

Recibido el 20 de abril de 2017; aceptado el 8 de agosto de 2017  
Disponible en Internet el 4 de diciembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Lipoma óseo;  
Tumor óseo;  
Hallazgo radiológico

### KEY WORDS

Bone lipoma;  
Bone tumor;  
Radiological finding

**Resumen** Los lipomas óseos son muy infrecuentes en la práctica clínica diaria, pues representan el 0.1% de los tumores óseos; su etiología es desconocida y la cirugía constituye el tratamiento de elección. El ejercicio médico quirúrgico habitual es realizar una correlación clínica-radiológica- histopatológica de las lesiones con el fin de conocer el comportamiento biológico de la enfermedad en los pacientes. Los lipomas óseos con frecuencia son asintomáticos y se vuelven evidentes al realizarse radiografías por dolor o inflamación articular local. Estas lesiones radiológicas pueden confundirse con otras lesiones de aspecto benigno. Por la poca frecuencia del diagnóstico, se presenta el caso de una paciente femenina de 67 años de edad. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

**Abstract** Bone lipomas are infrequently in the current dairy medical practice, those tumor represent 0.1% of all bone tumors. Aetiology is unknown and surgery is the best treatment. In this tumors is necessary to do a relation physical - radiological and histopatological and, in this way is necessary to known a prognosis about them tumors. The bone tumors do not develop symptoms in general, its tumor become evident when we ask for a TC or radiography near to some articulation with pain or other clinical signal. This tumors can miss diagnosed with other benign bone tumors. We present this case because is anecdotal in a female patient 67 years old.

\*E-mail para correspondencia: [edvaldespinocg@yahoo.com](mailto:edvaldespinocg@yahoo.com) (V.E. Valdespino-Castillo)

doi:10.24875/j.gamo.M17000080

1665-9201 / © 2017 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente femenina de 67 años de edad con dolor crónico en las rodillas de tres años de evolución, exacerbado desde hace tres semanas, que motiva la atención médica y la realización de radiografías simples, donde se demuestra una lesión irregular, radioopaca y radiolúcida (mixta) con un halo esclerótico en la diáfisis proximal de la tibia izquierda. El interrogatorio no demostró antecedentes familiares o propios de neoplasia y, como antecedentes patológicos de importancia, se reportó diabetes *mellitus* tipo 2 de ocho años de evolución en tratamiento médico, con un control aceptable.

La lesión en la tibia es única, demostrada por una serie ósea metastásica. Se solicita una mastografía que demuestra una calificación de Breast Imaging-Reporting and Data System (BIRADS) 2. La exploración física es negativa. Laboratorios como biometría hemática, química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático y tiempos de coagulación no muestran alteraciones fuera de los rangos considerados como normales. La lesión no es evidente a la exploración física.

Se decide realizar un legrado-biopsia con cobertura del defecto con cemento óseo. El resultado de patología definitiva reporta un lipoma óseo maduro. La paciente tiene 14 meses de postoperatorio asintomática y con buen estado funcional (Fig. 1-6).

## INTRODUCCIÓN

Los lipomas óseos representan el 0.1% de todos los tumores óseos y pueden desarrollarse en todos los huesos de la



Figura 1. Tumor óseo.



Figura 2. Tumor óseo lateral.

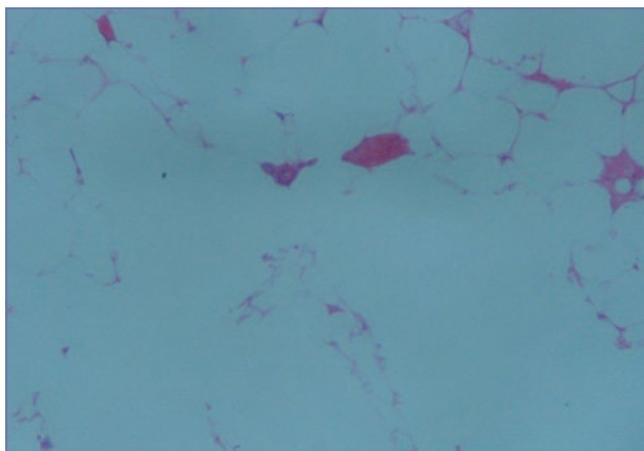


Figura 3. Lipoma óseo, adipocitos.

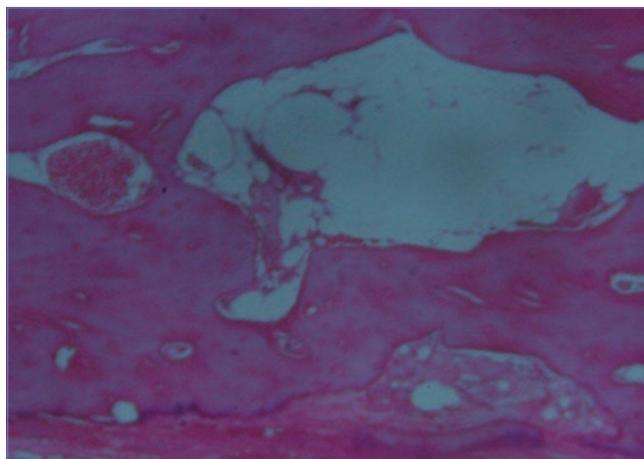


Figura 4. Adipocitos intraóseos.



Figura 5. Reparación del defecto con cemento óseo.



Figura 6. Reparación del defecto con cemento óseo lateral.

economía. La primera descripción se realizó en 1880<sup>1,2</sup>. El 70% de estas lesiones se localizan en la extremidad inferior y, debido a su rareza, se confunden con entidades como el fibroma no osificante, el quiste simple óseo, el quiste óseo aneurismático, la displasia fibrosa ósea, el tumor de células gigantes, los infartos óseos y los tumores condroides. La imagen radiológica no es específica y se puede confundir con otros tumores benignos<sup>3,4</sup>.

En la práctica clínica oncológica es decisiva la correlación histopatológica de los tumores óseos para tener una certeza diagnóstica y al realizar la evaluación clínica-radiológica-histopatológica se conocerá el comportamiento biológico de la enfermedad y se podrá intervenir de la mejor manera para tener un control adecuado de la enfermedad.

Las lesiones óseas inespecíficas generalmente ameritan la correlación histopatológica, y dejarlas sin tratamiento y diagnóstico es factible, pero muy juicioso e individualizado<sup>5,6</sup>.

Al ser un hallazgo radiológico, en tomografías o radiografías simples se describe como una lesión osteolítica o mixta, con un halo esclerótico, irregular, que puede estar distribuido en cualquier hueso. No hay una predilección por la presentación entre hombres o mujeres, pero algunos autores mencionan que predomina en los hombres<sup>4,7</sup>.

Estas lesiones son sintomáticas cuando por contigüidad involucran alguna estructura inervada o compresión directa de raíces nerviosas<sup>2,8</sup>.

## DISCUSIÓN

Se desconoce la etiología de estas lesiones, pero probablemente estén originadas por las células adiposas localizadas intramedularmente en el hueso. La distribución puede ser en todos los huesos, incluyendo el macizo facial y el cráneo<sup>9,10</sup>.

Un autor propone que hay tres tipos de lipomas que afectan al hueso: lipomas de partes blandas, que secundariamente pueden invadir el hueso por un crecimiento por presión, lipomas parostales, que nacen del subperiostio lesionando el hueso por invasión directa, y lipomas intraóseos, que derivan del tejido óseo de la cavidad medular<sup>11</sup>.

De modo frecuente el diagnóstico se realiza por radiografías realizadas en la evaluación del dolor articular cercano al tumor. Puede presentarse dolor, inflamación o hipoestésias, dependiendo de la zona y del tamaño de la lesión. Los síntomas pueden ser el resultado de la remodelación del hueso debido a la expansión o a la isquemia intralesional.

Milgram propuso una clasificación de los lipomas óseos:

- Estadio I: tumor con células adiposas viables.
- Estadio II: tumor en transición, compuesto parcialmente por células lipoides viables, pero con demostración de necrosis grasa y calcificaciones.
- Estadio III: el tumor demuestra necrosis grasa, calcificación de necrosis grasa en grados variables de formación quística y tejido óseo reactivo en formación<sup>3</sup>.

Un grupo de autores propone un abordaje conservador, es decir, no quirúrgico, con seguimiento radiológico con tomografías y/o resonancias magnéticas evitando la cirugía. Sin embargo, no estamos de acuerdo con esta propuesta, ya que no es posible realizar una correlación precisa radiológica y

patológica, y puede tratarse de otras lesiones con un comportamiento biológico diferente<sup>5</sup>.

El principal sitio de presentación es la extremidad inferior (hasta en el 70% de los casos)<sup>6,12</sup>, como en el caso presentado, y las características radiológicas de halo escleroso y calcificaciones irregulares corresponden a lo descrito por otros autores. Sin embargo, la topografía y sitio de estrés a que se somete el hueso o las lesiones preexistentes pueden cambiar la presentación radiológica<sup>6,13</sup>.

La característica radiológica frecuente es una lesión lítica con márgenes bien definidos, como en el presente caso. Los estudios radiológicos no pueden establecer el diagnóstico de lipoma óseo, que se puede confundir con otras lesiones óseas<sup>7,14</sup>.

Algunos autores creen que se diagnostican menos casos de los que en realidad existen, debido a la asociación o transformación de muchos lipomas óseos en tejido mixomatoso, degeneración quística o necrosis de modo que no aparece el tejido adiposo adulto característico<sup>15,16</sup>.

Estas lesiones pueden presentarse a cualquier edad, pero hay series pequeñas que mencionan que con frecuencia se diagnostican a los 37.6 años y, según otra serie, a los 41. La presentación intramedular representa el 84% de todos los lipomas óseos, siendo el más frecuente<sup>11,17,18</sup>.

Estas lesiones radiológicas pueden ser tumores y, en ocasiones, pueden ser infecciosas: tuberculosis crónica, depósitos por hiperlipoproteinemia, pseudoquistes de artritis reumatoide, infecciones por hongos, fibromas desmoplásicos. Un diagnóstico preciso es útil en términos de pronóstico y tratamiento<sup>12,19</sup>.

Los pacientes con lipomas solitarios pueden tener rearrreglos genéticos, como translocaciones que involucran al cromosoma 12. La hiperlipidemia IV se ha asociado con lipomas múltiples. Se han reportado lipomas óseos con desdiferenciación maligna en casos aislados<sup>20</sup>.

## CONCLUSIONES

Los lipomas óseos son infrecuentes y pueden simular varias enfermedades benignas óseas, generalmente son hallazgos con pocos síntomas y pueden manejarse de modo conservador, pero la cirugía con obtención de la pieza quirúrgica para la correlación patológica es insustituible para tener el diagnóstico y pronóstico. El tratamiento de elección es el quirúrgico. Por la baja frecuencia de esta enfermedad en la consulta de oncología y de ortopedia, se publica el presente caso, con resultados satisfactorios para la paciente.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses para la presente publicación.

## BIBLIOGRAFÍA

- Castellani A, Bocchialini G, Ferrari L. A rare case of intraosseous fibrolipoma of the mandible: diagnosis and treatment. *Case Rep Dent.* 2015;2015:519824. [Internet] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/519824>.
- Reig-Boix V, Guinot TJ, Risent-Martinez F, Aparisi RF, Ferrer JR. Computed tomography of intraosseous lipoma of os calci. *Clin Orthop Relat Res.* 1987;(221):286-91.
- Milgram JW. Intraosseous lipomas radiologic and pathologic manifestations. *Radiology.* 1988;167(1):155-60.
- Milgram JW. Intraosseous lipomas. A clinicopathologic study of 66 cases. *Clin Orthop Relat Res.* 1988;(231):277-302.
- Bagatur AE, Yalcinkaya M, Dogan A, Gur S, Mumcuoglu E, Albayrak M. Surgery is not always necessary in intraosseous lipoma. *Orthopedics.* 2010;33(5).
- Campbell RS, Grainger AJ, Mangham DC, Begg I, Teh J, Davies AM. Intraosseous lipoma: report of 35 new cases and review of the literature. *Skeletal Radiol.* 2003;32(4):209-22.
- Eyzaguirre E, Liquiang W, Karla GM, Rajendra K, Alberto A, Gatalica Z. Intraosseous lipoma. A clinical radiologic, and pathologic study of 5 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2007;11(5):320-5.
- Hart JA. Intraosseous lipoma. *J Bone Joint Surg Br.* 1973;55(3):624-32.
- Cakarer F, Selvi SC, Isler M, Soluk V. Intraosseous lipoma of the mandible a case report and review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009;38(8):900-2.
- Gnepp DR, ed. *Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck.* Filadelfia, EE.UU.: WB Saunders; 2001.
- De Lee JC. Intra-osseous lipoma of the proximal part of the femur. Case report. *J Bone Joint Surg.* 1979;61(4):601-3.
- Palczewski P, Swiatkowski J, Golebiowski M, Blasinska K. Intraosseous lipomas: A report of six cases and a review of literature. *Pol J Radiol.* 2011;76(4):52-9.
- Weiss SW, Goldblum JR. Benign lipomatous tumors. En: Goldblum J, Weiss S, Folpe AL, eds. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors.* St Luis: Mosby; 2001. p. 571-639.
- Liapi AG, Markakis P, Kokka H, Karajannis S, Christophidou E, Karabela-Bowropoulou V. Intraosseous lipoma. A report of three cases. *Arch Anat Cytol Path.* 1994;42(6):334-8.
- Arenas PA, Tejero IA, Arias NC, Eslava EE, Sola RS, Ayala PH. Una lesión rara: el lipoma intraóseo. *Rev Esp Cir Osteoart.* 1999;34:48-51.
- Canillas del Rey F, Nieto Lopez D, Carballo Vazquez F. Lipoma intraóseo en fémur proximal. *Rev Esp Cir Osteoart.* 2007;42:77-82.
- Milgram JW. Intraosseous lipomas. *Clin Orthop.* 1988;(231):277-302.
- Cienfuegos HF, Gonzalez IE. Lipomas óseos. Revisión bibliográfica a propósito de un caso de lipoma óseo parosteal. *Rev Esp Cir Osteoart.* 1986;21:383-8.
- Kapukaya A, Subasi M, Dabak N, Ozkul E. Osseous lipoma: eleven new cases and review of the literature. *Acta Orthop Belg.* 2006;72(5):603-14.
- Murphey M, Carroll J, Flemming D, Pope T, Gannon F, Krasdorf M. De The Archives of the AFIP: Benign Musculoskeletal Lipomatous Lesions. *Radiographics.* 2004;24(5):1433-66.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



## CASO CLÍNICO

# Apnea obstructiva del sueño y linfoma extraganglionar de célula T/NK tipo nasal

Olenka Alcas-Arce<sup>1,\*</sup>, Jorge Vela-Zegarra<sup>1</sup> y Melchor Pachas-Peña<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Otorrinolaringología, Departamento de Cirugía de Cabeza y Cuello; <sup>2</sup>Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú

Recibido el 4 de mayo de 2017; aceptado el 8 de agosto de 2017  
Disponible en Internet el 4 de diciembre de 2017

### PALABRAS CLAVES

Apnea obstructiva del sueño;  
Linfoma extraganglionar de célula NK-T tipo nasal;  
Neoplasia

### KEY WORDS

Obstructive sleep apnea;  
Extranodal NK-T-cell lymphoma nasal type;  
Neoplasms

**Resumen** El linfoma extraganglionar de célula T/NK tipo nasal se presenta en varones de edad media y compromete frecuentemente el tracto aerodigestivo con síntomas iniciales inespecíficos como rinorrea, obstrucción nasal y epistaxis. Presentamos el caso de un varón de 43 años con ronquido, apneas, somnolencia y alteración de la concentración, obstrucción nasal y rinorrea; el resultado de la poligrafía cardiorrespiratoria confirmó el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) severa. En la nasofibroscopia se observó una tumoración irregular en la nasofaringe, mientras que la tomografía además concluyó la presencia de adenopatías a nivel I, II y III. La biopsia nasofaríngea mostró un linfoma extraganglionar de células T/NK tipo nasal, continuando con quimioterapia y radioterapia. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

**Abstract** The extranodal T/NK-cell nasal type occurs in middle-aged men, and often compromises the aerodigestive tract with nonspecific initial symptoms such as rhinorrhea, nasal obstruction and epistaxis. We report the case of a 43-year-old male with snoring, apneas, drowsiness and impaired concentration, nasal obstruction and rhinorrhea. The cardiorespiratory polygraphy confirmed severe obstructive sleep apnea syndrome. Flexible nasofibroscope showed an irregular tumor in nasopharynx; while the tomography also concluded with the presence of lymphadenopathy in level I, II and III. Nasopharyngeal biopsy showed extranodal T/NK-cell nasal type, continuing with chemotherapy and radiotherapy.

\*E-mail para correspondencia: olenka.alcas@unmsm.edu.pe (O. Alcas-Arce)

## INTRODUCCIÓN

El linfoma extranodal T/NK tipo nasal es más frecuente en hombres de edad media y en el 80% de casos afecta al tracto aerodigestivo, incluyendo la nariz y los senos paranasales<sup>1</sup>. Los síntomas son inespecíficos e incluyen rinorrea, obstrucción nasal y epistaxis<sup>2</sup>, por lo que inicialmente estos casos son vistos en otorrinolaringología. El diagnóstico suele retrasarse por múltiples biopsias con muestra insuficiente o áreas de necrosis, y el tratamiento incluye radioterapia y quimioterapia<sup>2,3</sup>.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de un paciente varón de 43 años con antecedente de hipertensión controlada y amigdalectomía a los 42 años (con resultado de amigdalitis crónica). Acude por ronquido, pausas respiratorias nocturnas y nicturia, y refiere haberse quedado dormido conduciendo, así como alteración de la concentración y la memoria, con una disminución del rendimiento laboral. Además presenta una obstrucción nasal bilateral, rinorrea y plenitud aural. La escala de Epworth es de 24 y en el examen físico se encuentra un índice de masa corporal de 36.89, perímetro del cuello de 52 cm, *septum* nasal desviado, cornetes hipertróficos y pálidos, amígdalas de grado 0, Mallampati III y *Friedman Tongue Position* III. La poligrafía cardiorrespiratoria evidencia un índice de apnea-hipopnea (IAH) de 102, índice de desaturación de oxígeno del 68%, saturación < 90%: 60%, con diagnóstico de SAOS severa.

En la nasofibroscoopia flexible se encontró una masa irregular en la nasofaringe, de aspecto friable, que obstruía las dos trompas de Eustaquio. La tomografía del *cavum* faríngeo reveló un engrosamiento mucoso concéntrico con burbujas aéreas dependiente de la pared posterior de la nasofaringe, que obstruía la nasofaringe y el tercio posterior de ambas fosas nasales, así como el seno maxilar izquierdo con contenido mucoso y conglomerados adenopáticos en el nivel I, II y III izquierdo menor de 4 cm, y de menor tamaño en el nivel I y II derecho, el mayor de 2.8 cm (Fig. 1). Durante la evolución presentó una masa cervical sólida izquierda de 6 × 4 cm, dolorosa al tacto y no adherida a planos profundos.

La biopsia nasofaríngea en la sala de operaciones demostró un proceso linfoproliferativo de células T de alto grado de malignidad con aspecto citomorfológico de las células neoplásicas y patrón angiocéntrico que sugirió un linfoma extranganglionar de células T/NK tipo nasal. El estudio ampliado de inmunohistoquímica fue positivo para CD3, CD20, Ki67 con 80% y granzima B, y negativo para panck, CD30 y CD56 (Fig. 2).

Se inició quimioterapia con vincristina, L-asparaginosa y prednisolona, con radioterapia asociada. Actualmente el paciente se encuentra en tratamiento con una respuesta favorable y mejoría de los síntomas nocturnos.

## DISCUSIÓN

En nuestro caso, el paciente presentó síntomas iniciales de SAOS, que se caracteriza por episodios repetidos de obstrucción/colapso parcial o total de la vía aérea superior duran-



Figura 1. Tomografía espiral multicorte de la nasofaringe: corte axial con engrosamiento dependiente de la pared posterior de la nasofaringe.

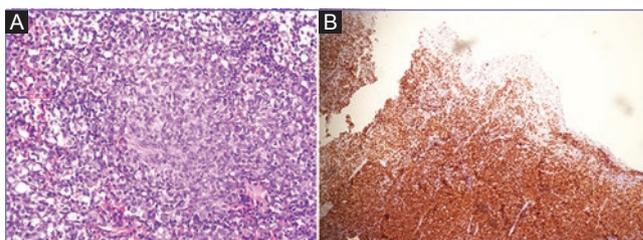


Figura 2. Anatomía patológica. A: tinción de hematoxilina-eosina: proceso linfoproliferativo con patrón angiocéntrico. B: inmunohistoquímica ki67: positivo 80%.

te la noche, con una prevalencia de entre el 5 y el 20%, dependiendo de la población estudiada<sup>4</sup>. Los hombres tienen 2-3 veces más riesgo de tener SAOS, y la sintomatología principal es somnolencia diurna, fatiga, nicturia, alteración de la memoria y cognitiva, cefalea y disminución de la libido. El diagnóstico se realiza mediante la polisomnografía; no obstante, su elevado costo y la dificultad para su implementación han llevado a la aplicación de otros tipos de estudios del sueño como la poligrafía cardiorrespiratoria, indicados en pacientes sin comorbilidades significativas y alta sospecha de SAOS, como fue el caso de nuestro paciente<sup>5</sup>. Las complicaciones asociadas a esta enfermedad son: enfermedad cardiovascular, que incluye hipertensión, enfermedad arterial coronaria e infarto cerebrovascular. También aumenta la morbilidad y mortalidad de accidentes de tránsito, diabetes tipo 2 y complicaciones postoperatorias, y la calidad de vida en general<sup>4</sup>.

Se ha postulado que la apnea obstructiva del sueño también puede causar cáncer o su progresión, posiblemente a través de hipoxia intermitente. El estudio de cohortes en Wisconsin concluye que los pacientes con IAH > 30 tienen 4.8 veces más riesgo de mortalidad por cáncer que aquellos sin SAOS, y el porcentaje de saturación < 90% (TSat90) está asociado significativamente a mortalidad por cáncer<sup>6</sup>. Un estudio de cohorte multicéntrico en España reportó que los pacientes con SAOS tienen mayor incidencia de cáncer,

que aumentó 1.07 veces por cada 10% de incremento en el TSat90. Sin embargo, esto sólo era válido para pacientes varones menores de 45 años<sup>7</sup>. Otro estudio con 5,894 pacientes no encontró ninguna correlación entre síntomas diurnos y cáncer. No obstante, si se agrupaban por edades, los pacientes menores de 50 años con somnolencia diurna significativa tenían 4.09 veces más incidencia de cáncer que el grupo control. Además, la incidencia de tumores virales/inmunes (por ejemplo, leucemia y melanoma) y la de tumores relacionados con el alcohol (por ejemplo, tumores hepáticos e intestinales) en pacientes con somnolencia diurna fueron 2.73 y 4.92 veces mayores que en el grupo control<sup>8</sup>. Estos estudios demuestran una asociación entre el cáncer y el SAOS, pero no prueban causalidad.

Los posibles mecanismos por los cuales el SAOS promueve el desarrollo y progresión del cáncer no están claros. Se postula que la hipoxia intermitente seguida de reoxigenación posthipóxica produce radicales libres de oxígeno y aumenta el estrés oxidativo, lo cual daña el ADN, y se cree que es un factor importante en la tumorigénesis. Además, la hipoxia intermitente promueve la sobreexpresión del factor inducible por hipoxia, que tiene un rol importante en la angiogénesis tumoral y es altamente expresado en muchos tumores sólidos<sup>9,10</sup>.

En el presente caso, el paciente varón menor de 45 años presentaba un IAH y un TSat90 bastante elevados, que coincidió con los factores de riesgo asociados a cáncer en pacientes con SAOS. Si bien la sintomatología y el examen físico inicial sugerían SAOS, la poligrafía con un IAH extremo y la nasofibroscopia hicieron sospechar una neoplasia concomitante, con el hallazgo final de linfoma extranodal T/NK tipo nasal, una entidad no tan infrecuente en nuestro medio. Este reporte resalta la necesidad de considerar el SAOS como una presentación de tumores del tracto aerodigestivo, principalmente de linfomas no Hodgkin, según los casos clínicos reportados en la literatura<sup>11-13</sup>, así como de realizar un exhaustivo plan de trabajo que incluya una nasofibroscopia y una tomografía.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Suzuki R. NK/T-cell lymphomas: pathobiology, prognosis and treatment paradigm. *Curr Oncol Rep.* 2012;14(5):395-402.
2. Miyake MM, Oliveira MV, Miyake MM, Garcia JO, Granato L. Clinical and otorhinolaryngological aspects of extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014;80(4):325-9.
3. Kwong YL. The diagnosis and management of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type and aggressive NK-cell leukemia. *J Clin Exp Hematop.* 2011;51(1):21-8.
4. Palamaner Subash Shantha G, Kumar AA, Cheskin LJ, Pancholy SB. Association between sleep-disordered breathing, obstructive sleep apnea, and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2015;16(10):1289-94. [Internet]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26212231>.
5. Gibson GJ. Obstructive sleep apnoea syndrome: Underestimated and undertreated. *Br Med Bull.* 2004;72:49-64.
6. Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farré R. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(2):190-4. [Internet] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22610391>.
7. Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, Martínez M, et al. Association between Obstructive Sleep Apnea and Cancer Incidence in a Large Multicenter Spanish Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(1):99-105. [Internet] Disponible en: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.201209-1671OC>.
8. Christensen AS, Clark A, Salo P, et al. Symptoms of Sleep Disordered Breathing and Risk of Cancer : A Prospective Cohort Study. *Sleep.* 2013;10(36):1429-35. [Internet] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.3030>.
9. Cao J, Feng J, Li L, Chen B. Obstructive sleep apnea promotes cancer development and progression: a concise review. *Sleep Breath.* 2015;19(2):453-7. [Internet] Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11325-015-1126-x>.
10. Gozal D, Farré R, Nieto FJ. Obstructive sleep apnea and cancer: epidemiologic links and biological plausibility. *Sleep Med Rev.* 2016;27:43-55. [Internet] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2015.05.006>.
11. Gómez-Merino E, Arriero JM, Chiner E, Signes-Costa J, Marco J. Obstructive Sleep Apnea Syndrome as First Manifestation of Pharyngeal Non-Hodgkin's Lymphoma. *Respiration.* 2003;70(1):107-9. [Internet] Disponible en: [10.1159/000068423\http://ezproxy.net.ucf.edu/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=20795575&site=ehost-live](http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=aph&AN=20795575&site=ehost-live).
12. Zhu SJ, Wang QY, Zhou SH, Bao YY, Wang SQ. Obstructive sleep apnea syndrome caused by uncommon tumors of the upper aerodigestive tract. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(10):6686-93. [Internet] Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4230070&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
13. Tsou YA, Cheng YK, Lin CD, Chang WC, Tsai MH. Small B cell lymphocytic lymphoma presenting as obstructive sleep apnea. *World J Surg Oncol.* 2004;2:26.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



## CASO CLÍNICO

# Carcinoma primario de células claras de pared abdominal en cicatriz posquirúrgica

Ana Alberca-Páramo<sup>1,\*</sup>, Mercedes Estaire-Gómez<sup>2</sup>, Bruno Menchen-Trujillo<sup>2</sup>, José Luis Bertelli-Puche<sup>3</sup>, Juan Alberto Sánchez-Forero<sup>4</sup> y Jesús Martín-Fernández<sup>5</sup>

<sup>1</sup>MIR de 3.º año de Cirugía General y Aparato Digestivo; <sup>2</sup>Adjuntos a Cirugía General y Aparato Digestivo; <sup>3</sup>Residente de 3.º año de Cirugía General y Aparato Digestivo; <sup>4</sup>Residente de 2.º año de Cirugía General y Aparato Digestivo; <sup>5</sup>Jefe del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

Recibido el 17 de julio de 2017; aceptado el 8 de agosto de 2017

Disponible en Internet el 4 de diciembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Células claras;  
Endometriosis

### KEY WORDS

Clear cell;  
Endometriosis

**Resumen Introducción:** El carcinoma de células claras en la pared abdominal es una enfermedad infrecuente. **Caso clínico:** Presentamos la actuación, diagnóstico y tratamiento de una paciente de 64 años intervenida por un adenocarcinoma ovárico izquierdo con focos endometriósicos en el ovario contralateral que desarrolló un carcinoma de células claras en la pared abdominal. **Discusión:** La transformación maligna del tejido endometriósico es muy rara y generalmente se asocia a enfermedad ovárica. El diagnóstico sigue siendo un reto. Se piensa que el tratamiento radica en la cirugía. **Conclusiones:** Debido a la baja incidencia de la transformación maligna de la endometriosis es importante comunicar los diferentes casos. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

**Abstract: Introduction:** Clear cell carcinoma on the abdominal wall is a rare pathology. **Clinical case:** It is presented the performance, diagnosis and treatment of a 64-year-old patient treated due to the presence of left ovarian adenocarcinoma with endometriotic deposits in the contralateral ovary that develops clear cell carcinoma on the abdominal wall. **Discussion:** The malignant transformation of the endometriotic tissue is rare and is generally associated with an ovarian disease. The diagnosis still remains a challenge. It is believed that the treatment is based on surgery. **Conclusions:** Owing to the low incidence of the malignant transformation of the endometriosis, it is relevant to notify the different cases arising.

\*E-mail para correspondencia: [alpaa2500@gmail.com](mailto:alpaa2500@gmail.com) (A. Alberca-Páramo)

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células claras en la pared abdominal es un diagnóstico infrecuente. Se han descrito casos por transformación maligna desde focos endometriósicos ováricos<sup>1</sup>. Presentamos un caso de carcinoma de células claras de la pared abdominal en una paciente intervenida tres años antes de un adenocarcinoma *borderline* seromucinoso ovárico con focos de endometriosis en el ovario contralateral.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 64 años de edad, hipertensa y asmática, que fue estudiada por el Servicio de Ginecología por presentar metrorragia posmenopáusica.

En la exploración vaginal se objetivó una tumoración de 7-8 cm poco móvil a nivel de la pelvis menor.

En la ultrasonografía se objetivó una masa irregular ecogénica, que ocupaba el fondo del saco de Douglas y comprimía estructuras como la vejiga y el recto, a 12 cm del margen anal y que parecía depender del ovario, con una dimensión de 13 × 8.7 cm, de consistencia sólido-quística, con tabique grueso y papilas en su interior, todo ello sospechoso de adenocarcinoma ovárico.

En la tomografía computarizada (TC) se identificó un útero atrófico en anteversión, comprimido entre la vejiga y una gran masa quística muy irregular, de aproximadamente 12 × 9.5 × 13 cm, que se extendía hacia ambos parametrios. Dicha estructura presentaba múltiples imágenes de papilas sólidas, hipercaptantes y con tabiques gruesos en su interior. Todo ello era compatible con la sospecha clínica de cistoadenocarcinoma ovárico. El margen superior izquierdo de dicha lesión contactaba con el sigma, sin plano graso de separación, por lo que se pensó en una posible infiltración focal de la pared intestinal. No se apreciaron adenopatías de tamaño patológico en las cadenas retroperitoneales, mesentéricas ni pélvicas, aunque sí se identificaron imágenes ganglionares hipercaptantes de pequeño tamaño (0.6-0.7 mm) que podían ser reactivas, aunque no se podía descartar malignidad.

Los marcadores tumorales valorados de forma previa a la cirugía fueron los siguientes: antígeno carbohidrato 19.9 (CA 19.9) con valores mayores a 700 (0-37 UI/ml), antígeno para cáncer 125 (CA125) de 153.1 (0-35 UI/ml) y antígeno carcino embrionario (CEA) de 2.2 (0-3 UI/ml).

La biopsia endometrial fue negativa para carcinoma y la colonoscopia no objetivó afectación de la mucosa rectal.

Ante dichos hallazgos la paciente fue intervenida mediante una laparotomía supra e infraumbilical, y se le realizó una histerectomía total más doble anexectomía incluyendo la tumoración ovárica derecha, una linfadenectomía pélvica bilateral y paraaórtica, una omentectomía y una apendicectomía. El estudio anatomopatológico intraoperatorio indicó que se trataba de un tumor seroso *borderline* de ovario derecho. No se objetivó infiltración del sigma, como se indicaba previamente en las pruebas de imagen.

Al octavo día de la cirugía la paciente fue intervenida de urgencias por la evisceración de la laparotomía media, y se realizó un nuevo cierre de la pared abdominal.

La anatomía patológica definitiva describió las diferentes piezas, y en el tejido peritoneal se encontraron inclusiones epiteliales sin evidencia de malignidad, es decir, inclusiones

epiteliales revestidas por epitelio cúbico o aplanado, pero sin la complejidad arquitectural o la atipia de una neoplasia ovárica, y sin estroma de aspecto desmoplásico sugerente de infiltración, por lo que se consideraron inclusiones benignas de tipo endosalpingiosis. En el anejo derecho se evidenció un tumor *borderline* de tipo mixto (seromucinoso) con focos de microinfiltración del estroma y con escasas y aisladas imágenes de invasión de vasos linfáticos. La mayor parte de la neoplasia mostraba un patrón papilar seroso, aunque focalmente presentaba metaplasia mucosecretora (tumor mixto seromucinoso). En el anejo izquierdo se observaron quistes simples, endometriósicos y siderofágicos inespecíficos. El endometrio era hipotrófico sin mostrar alteraciones y en el cérvix tampoco se mostraban signos de malignidad.

En el tejido epiloico no se evidenciaron implantes tumorales y las adenopatías presentaban cambios reactivos inespecíficos. El apéndice cecal se visualizó con un aspecto atrófico.

La paciente fue seguida periódicamente por oncología médica, y se le realizaron controles anuales con TC. No recibió tratamiento adyuvante.

A los tres años de la cirugía la paciente presentó una masa en la pared abdominal (Fig. 1). Se realizó un estudio de imagen con TC (Fig. 2), en el cual se objetivó una masa a nivel umbilical e infraumbilical, localizada en la línea media y con crecimiento hacia el lado izquierdo, heterogénea, que infiltraba el músculo recto anterior izquierdo y, en menor medida, el derecho y el tejido celular subcutáneo, y llegaba a extenderse hasta la piel, con un tamaño de 8 × 8.5 × 7.5 cm. Presentaba áreas de menor atenuación en su interior, sugestivas de cambios degenerativos necrótico-quísticos y con una abundante circulación peritumoral en el tejido celular subcutáneo. Además, se apreciaban nódulos pulmonares bilaterales menores a 1 cm compatibles con metástasis.

Se realizó una punción de dicha masa y la anatomía patológica fue compatible con infiltración por adenocarcinoma de patrón sólido y acinar cribiforme con predominio de células claras. La inmunohistoquímica presentaba citoqueratina (CK) 7 y vimentina positivos y CK 20, CA 125, CA 19.9 y receptores hormonales negativos. El marcador intestinal CDX2 resultó negativo, así como el marcador seroso WT1. Sin embargo, presentaba positividad de la proteína de transcripción nuclear (TTF 1).

Ante esta situación se inició un tratamiento quimioterápico con seis ciclos de paclitaxel y carboplatino, con buena tolerancia. Posteriormente en la TC de control se apreció progresión de la enfermedad (pulmonar, ganglionar, masa de la



Figura 1. Región periumbilical eritematosa indurada con sensación de masa en la pared abdominal.



Figura 2. Masa heterogénea a nivel umbilical e infraumbilical que infiltra al músculo recto anterior izquierdo y tejido celular subcutáneo con dimensiones de 8 × 8.5 × 7.5 cm y regiones hipoatenuadas en su interior.

pared abdominal y probablemente hepática). Ante estos hallazgos, se planteó un nuevo tratamiento quimioterápico con bevacizumab y ciclofosfamida, con mala tolerancia clínica y progresión tumoral, por lo que finalmente se decidió suspender el tratamiento quimioterápico y continuar con cuidados paliativos domiciliarios, produciéndose el *exitus* posterior.

## DISCUSIÓN

El carcinoma de células claras localizado en la pared abdominal puede derivar del peritoneo que haya quedado atrapado en la cicatriz abdominal tras una laparotomía; por lo tanto, se hablaría de metástasis de un carcinoma intraabdominal. O puede atribuirse a una transformación maligna de un foco endometriósico en la pared abdominal<sup>1</sup>.

La transformación maligna del tejido endometriósico es muy rara (tiene una incidencia del 0.7-1% de las mujeres con endometriosis y en la literatura se han descrito aproximadamente 30 casos)<sup>2</sup> y generalmente se asocia a enfermedad ovárica<sup>3</sup>. Aproximadamente el 20% de los casos tienen lugar en zonas extragonadales como el colon y la vagina<sup>4</sup>.

En 1925 Sampson estableció tres criterios para definir una neoplasia secundaria a endometriosis: que la endometriosis se asocie íntimamente con el cáncer, que la histología del cáncer sea compatible con el origen del tejido endometrial y que no se identifique ninguna otra neoplasia como primaria.

Pocos casos cumplen esos tres criterios. Todos los casos descritos en la pared abdominal tuvieron una cirugía con difusión endometriósica de forma iatrogénica.

En nuestro caso, la paciente antes de la cirugía no presentaba clínica ni diagnóstico compatible con endometriosis, aunque en el estudio anatomopatológico posterior del anejo izquierdo se objetivaron quistes endometriósicos.

El paso de endometriosis a carcinoma en la pared abdominal puede invadir todas las capas de la pared abdominal y hasta crecer 10 cm<sup>5</sup> por fuera de ésta.

El subtipo histológico más común derivado de la endometriosis extraovárica es el adenocarcinoma de células claras (62%)<sup>6</sup>.

El diagnóstico de esta enfermedad sigue siendo un reto, pues no existen síntomas ni marcadores que indiquen la transformación de la endometriosis en carcinoma. Los estudios de extensión pueden detectar el crecimiento rápido de las regiones con endometriosis y metástasis a distancia, aunque la transformación a malignidad se sospecha ante el comportamiento sólido o mixto del tumor<sup>2</sup>.

No disponemos de un tratamiento efectivo para este tipo de enfermedad, pues no existen casos suficientes que permitan elaborar un tratamiento protocolizado. Algunos autores piensan que el tratamiento óptimo debería basarse en la realización de una cirugía radical con amplia resección<sup>7</sup> y posteriormente la asociación de un tratamiento adyuvante quimioterápico basado en carboplatino y radioterapia, aunque no existe evidencia de mejoría del pronóstico<sup>2</sup>.

La afectación ganglionar podría correlacionarse con mal pronóstico<sup>2</sup>.

Los tumores *borderline* seromucosos se caracterizan por presentar una arquitectura papilar con epitelio mucinoso similar al de los tumores de endocervix<sup>8</sup>. Estos tumores se asocian con la endometriosis<sup>9</sup>.

En el diagnóstico son fundamentales los inmunomarcadores para demostrar la presencia de células del estroma endometrial; para ello se utiliza el inmunomarcador CD10, el cual es sensible y específico en el diagnóstico de endometriosis extragonadal<sup>10</sup>.

En estos tumores encontramos células positivas frente a CK 7, receptores de estrógenos y de progesterona, pero son negativas para CK 20 y CDX2<sup>11</sup>.

La determinación de CK 7 positivo y CK 20 negativo se asocia a tumores mamarios, endometriales, endocervicales y ováricos. La CK 7 es un marcador de adenocarcinoma glandular<sup>12</sup>. El marcador CDX2 apoyaría un origen tumoral gástrico. El TTF-1 es un marcador específico de tumores no mucinosos y de células redondas<sup>13</sup>.

En nuestro caso la paciente presentaba positividad frente a CK7 y TTF-1, y negatividad para CK20 y CDX2, lo cual orientaría hacia una enfermedad de origen ginecológico en células embrionarias de origen endodérmico<sup>13</sup>.

Además, si determinamos la expresión nuclear de las células endometriósicas, el p53 se encontrará elevado en aquellas células que presenten una transformación maligna frente a las células endometriósicas benignas<sup>14</sup>.

Frecuentemente los tumores de ovario derivados de la endometriosis se presentan como un carcinoma de células claras.

Skirnisdottir, et al. describen como marcador útil en el diagnóstico del adenocarcinoma de células claras de origen ovárico el marcador Napsin A, usado en el adenocarcinoma de pulmón y expresado en algunos carcinomas de tiroides, renales y de endometrio<sup>15</sup>.

## CONCLUSIONES

La enfermedad endometriósica, aunque de forma muy infrecuente, puede experimentar una transformación maligna, y debemos de tenerlo en cuenta a la hora de realizar un diagnóstico diferencial en pacientes reintervenidas con esta enfermedad de base. El estudio anatomopatológico es el encargado de realizar el diagnóstico definitivo, bien por biopsia tumoral, bien por aspiración con aguja fina. Actualmente, debido a la baja incidencia de esta transformación,

no se dispone de protocolos para su tratamiento, por lo que es sumamente importante la comunicación de los diferentes casos y de las actuaciones realizadas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Williams C, Petignat P, Belisle A, Drouin P. Primary abdominal wall clear cell carcinoma: Case report and review of literature. *Anticancer Res.* 2009;29(5):1591-4.
2. Liu H, Leng J, Lang J, Cui Q. Clear cell carcinoma arising from abdominal wall endometriosis: a unique case with bladder and lymph node metastasis. *World J Surg Oncol.* 2014;12:51.
3. Sampson J. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue of that organ. *Arch Surg.* 1925;10:1-72.
4. Slavin RE, Krum R, Van Dinh T. Endometriosis-associated intestinal tumors: a clinical and pathological study of 6 cases with a review of the literature. *Hum Pathol.* 2000;31(4):456-63.
5. Yan Y, Li L, Guo J, Zheng Y, Liu Q. Malignant transformation of an endometriotic lesion derived from an abdominal wall scar. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;115(2):202-3.
6. Sosa-Durán EE, Aboharp-Hasan Z, Mendoza-Morales RC, García-Rodríguez FM, Jiménez-Villanueva X, Peñavera-Hernández JR. [Clear cell adenocarcinoma arising from abdominal wall endometriosis]. *Cir Cir.* 2016;84(3):245-9. [Internet] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2015.06.024>.
7. Bats AS, Zafrani Y, Pautier P, Duvillard P, Morice P. Malignant transformation of abdominal wall endometriosis to clear cell carcinoma: case report and review of the literature. *Fertil Steril.* 2008;90(1197):13-6.
8. Nakamura E, Sato Y, Moriguchi S, Yamashita A, Higo T, Asada Y. Ovarian seromucinous borderline tumor and clear cell carcinoma: an unusual combination. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2015;2015:690891.
9. Rutgers JL, Scully RE. Ovarian mixed-epithelial papillary cystadenomas of borderline malignancy of Mullerian type. *Cancer.* 1988;61(3):546-54.
10. Potlog-Nahari C, Feldman AL, Stratton P, et al. CD10 immunohistochemical staining enhances the histological detection of endometriosis. *Fertil Steril.* 2004;82(1):86-92.
11. Vang R, Gown AM, Barry TS, Wheeler DT, Ronnett BM. Ovarian atypical proliferative (borderline) mucinous tumors: gastrointestinal and seromucinous (endocervical-like) types are immunophenotypically distinctive. *Int J Gynecol Pathol.* 2006;25(1):83-9.
12. Bayrak R, Haltas H, Yenidunya S. The value of CDX2 and cytokeratins 7 and 20 expression in differentiating colorectal adenocarcinomas from extraintestinal gastrointestinal adenocarcinomas: cytokeratin 7-/20+ phenotype is more specific than CDX2 antibody. *Diagn Pathol.* 2012;7:9.
13. Zhang L, Withsett JA, Stripp BR. Regulation of Clara cells secretory protein gene transcription by thyroid factor -1. *Biochem Biophys Acta.* 1997;1350(3):359-67.
14. Benoit L, Arnould L, Cheynet N, et al. Malignant extraovarian endometriosis: A review. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(1):6-11.
15. Skirnisdottir I, Bjersand K, Akerud H, Seidal T. Napsin A as a marker of clear cell ovarian carcinoma. *BMC Cancer.* 2013;13:524.

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



**PERMANYER**  
www.permanyer.com

© 2017 Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España  
permanyer@permanyer.com

© 2017 Permanyer México

Temístocles, 315  
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo  
11560 Ciudad de México  
Tel.: (044) 55 2728 5183  
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro

Edición impresa en México



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO  
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISSN: 2565-005X

Ref.: 3969AX174

#### Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores lleven a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.