

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 16, NÚM. 5, SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2017

ISSN: 1665-9201

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

## EDITORIAL

Fortalecer las políticas públicas para implementar la atención del cáncer familiar y hereditario y transformar la epidemiología del cáncer en México: «despertar conciencias y ganar voluntades»

## ARTÍCULOS ORIGINALES

Perfusión aislada de extremidades en sarcomas: experiencia con melfalán como agente único quimioterapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Colombia

Regulación de hemooxigenasa e indoleamina por citocinas en células de cáncer cervicouterino y actividad citotóxica de células *natural killer*

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Radioterapia en porocarcinoma ecrino: revisión de la literatura

Consideraciones perioperatorias en el paciente oncológico sometido a perfusión aislada de la extremidad

## CASOS CLÍNICOS

Neoplasia endocrina múltiple tipo IIa (síndrome de Sipple) de diagnóstico incidental con feocromocitoma bilateral y carcinoma medular de tiroides. Reporte de un caso

Reconstrucción perineal con doble colgajo de gracilis en cáncer de vulva. Reporte de caso y revisión de la literatura

Neoplasia intraepitelial corneal como causa de disminución de la agudeza visual: abordaje de bajo costo

Tumor extragonadal de células germinales con fenómeno de *burned-out* testicular



[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**

www.gamo-smeo.com



## EDITORIAL

# Fortalecer las políticas públicas para implementar la atención del cáncer familiar y hereditario y transformar la epidemiología del cáncer en México: «despertar conciencias y ganar voluntades»

Ricardo Juan García-Cavazos\*

*Unidad de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga*

Recibido el 24 de noviembre de 2017; aceptado el 28 de noviembre de 2017

Disponible en Internet el 19 de diciembre de 2017

El siglo XXI nos ha permitido incursionar en un verdadero paradigma de la medicina moderna, la molecular, con nuevos diagnósticos y nuevas terapias, lo que ha hecho que la práctica médica haya cambiado hacia una medicina que ha permitido generar una nueva cultura en salud, innovadora, que genera evidencias y que contribuye a la mejor toma de decisiones. En las últimas décadas se han observado en el país cambios importantes en sus hábitos y costumbres sociales, culturales, laborales e incluso en su entorno ambiental. A estos cambios se añade un periodo de transición demográfica que conduce a un envejecimiento progresivo de la población y a la dominancia de las enfermedades no transmisibles, las crónico-degenerativas, entre ellas el cáncer.

En México, como en el resto del mundo, el cáncer es un gran problema de salud pública y una de las primeras causas de muerte en hombres y mujeres.

No cabe duda de que la medicina ha generado avances muy importantes que han dado lugar a cambios significativos en el abordaje buscando la línea de la prevención como parte fundamental para evitar las enfermedades, con un acceso efectivo al sistema nacional de salud, un incremento de la atención de calidad y una ruta altamente preventiva. Al visibilizar el cáncer como un grupo de enfermedades complejas que afectan a la población, de origen genético y ambiental, que se caracteriza por un crecimiento y difusión incontrolada de células anormales y una reducción de la apoptosis.

La causa del cáncer se relaciona con factores intrínsecos o genéticos (mutaciones hereditarias, condiciones inmunes, ambiente hormonal y mutaciones causales) y extrínsecos (exposición a agentes químicos, físicos o biológicos). Estos factores causales pueden actuar de forma única o combinados para dar inicio a la formación de tumores. Por otra parte, el conocimiento del genoma humano ha permitido asociar determinadas mutaciones génicas a la predisposición a desarrollar tumores malignos. De esta forma, se justifica, en parte, la aparición familiar y/o hereditaria de determinados tumores. Este grupo de personas portadoras de determinadas mutaciones por vía germinal constituye una población de alto riesgo que debe ser atendida de forma diferente, y hay que incrementar su atención enfocándola a la prevención y detección temprana.

El cáncer esporádico, que corresponde al 70-80% de las neoplasias, es multifactorial; en el 15-20% de los cánceres familiares hay un componente genético moderado, y el cáncer hereditario supone el 5-10%<sup>1</sup>.

El objetivo principal de esta comunicación es generar la ruta de acceso a este gran problema que atañe a la población de riesgo; para ello hay que identificarla y proporcionar asesoramiento genético, según el caso, para determinar los riesgos y manejos adecuados, y asesorar sobre las pruebas necesarias para determinar un diagnóstico genético y un manejo y tratamiento oportunos.

\*E-mail para correspondencia: [ricardo.garcia@salud.gob.mx](mailto:ricardo.garcia@salud.gob.mx) (R.J. García Cavazos)

La política nacional de salud se enmarca en la atención del cáncer con una perspectiva de género y visibilizando los problemas de salud más complejos que afectan a la población, incidiendo en los factores de riesgo, con una atención integral en línea de vida con un enfoque basado en determinantes sociales, con pertinencia cultural y una efectiva coordinación multisectorial.

A pesar de algunos esfuerzos, México aún se mantiene rezagado en el ámbito mundial en lo que respecta al cáncer familiar y hereditario, que podría significar un foco de abordaje cuya atención podría cambiar la morbilidad y mortalidad, y modificar la epidemiología en el país. A pesar de que existen normas y programas dentro del sistema nacional de salud, no se han podido aplicar en políticas adecuadas para la detección oportuna del cáncer familiar/hereditario, por lo que nos enfrentamos a un problema poco abordado, ya que poco se ocupa de estudiar las neoplasias con un enfoque hereditario-genético, lo que nos convierte en un país con pocos centros que aborden en forma correcta este problema.

Cabe señalar la necesidad de elaborar algoritmos clínicos de diagnóstico, en las instituciones del sistema nacional de salud, y la instalación de sitios de atención, así como la aplicación de pruebas, que podrían mejorar los tratamientos médicos, con un notable aumento de las curaciones, la supervivencia y la prevención familiar<sup>2</sup>.

Un ejemplo de esta enfermedad es el cáncer de mama-ovario. En México la situación epidemiológica sobre el cáncer de mama-ovario no ha cambiado sustancialmente en los últimos años, en un registro del 15% de cáncer de mama y del 6% de cáncer de ovario de todas las neoplasias, ocupando el primer lugar en la incidencia de neoplasia maligna en las mujeres mexicanas. El grupo de edad más afectado es el de los 40-59 años, que es donde se detecta frecuentemente; sin embargo, se registran 28.7 nuevos casos por cada 100,000 mujeres de 20 años o más, y el riesgo de cáncer hereditario es mayor entre las mujeres menores de 40 años<sup>2</sup>. En 2014 se registró una tasa de mortalidad de 17.6, que correspondió a 5,974 defunciones anuales: 17.6 muertes por cada 100,000 mujeres de 25 años o más<sup>3</sup>.

En la Encuesta Intercensal 2015 del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) se informa de la existencia de 61.5 millones de mujeres en México; si se estima que el 12.32% de las mujeres desarrollarán cáncer de mama a lo largo de la vida (7,573,673 mujeres), y de éstas el 10% corresponden a síndromes de cáncer hereditario, en México 757,367 mujeres están en riesgo de tener este tipo de cáncer<sup>1</sup>.

El síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario se transmite de forma autosómica dominante, es decir, que las pacientes afectadas presentan un 50% de posibilidad de heredar la alteración genética a su descendencia, y con riesgo para ovario también. Cabe señalar la importancia de este patrón hereditario, dado el comportamiento de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, con una penetrancia incompleta, en que las personas pueden portar la mutación y no manifestar la neoplasia<sup>3</sup>.

Existe información en la NOM-041-SSA-2011<sup>4</sup> para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica de la mujer (se recomienda enviar a asesoramiento genético a las personas que cumplan con criterios clínicos para el cáncer hereditario), así como en el Programa

de Acción Específica sobre la Prevención y Control del Cáncer de la Mujer 2013-2018<sup>5</sup>.

Con la aplicación de las normas y programas para la prevención del cáncer existentes y fortaleciendo los siguientes puntos podremos acelerar la reducción de la mortalidad y morbilidad por cáncer hereditario, en especial el de mama-ovario:

- Reducir la morbilidad y la mortalidad en individuos con predisposición genética a padecer cáncer hereditario mediante su identificación antes de que se desarrolle el cáncer, facilitándoles un programa completo de prevención, detección precoz y tratamiento.
- Elaborar el lineamiento orientado a la atención del cáncer familiar y hereditario por parte de la Secretaría de Salud en un programa integral de detección, manejo, asesoramiento y seguimiento del cáncer familiar/hereditario en México.
- Que cualquier mexicano o mexicana sospechosos de presentar o de estar en riesgo de sufrir un cáncer hereditario/familiar tenga acceso al mejor diagnóstico y a una atención normalizada y equitativa.
- Introducir pruebas genéticas en aquellos individuos y familias con una alta probabilidad de ser positivos.
- Incrementar la cultura en salud para que la población conozca y acuda a la orientación y asesoría, y proporcionarle información correcta.
- Elaborar, en todos los casos de cáncer, la historia familiar y/o test genético.
- Incrementar la formación en el área de oncogenética de los médicos especialistas en genética médica para cubrir las necesidades de los sitios de consultoría y atención a la población, tanto en asesoramiento como en la indicación e interpretación de las pruebas.
- Capacitación y adquisición de competencias en educación básica sobre la genética del cáncer por parte del personal de salud.
- Generar sitios de atención y decisiones terapéuticas en casos positivos, ya sean médicas y/o quirúrgicas, para reducir la aparición del cáncer.
- Generar una ampliación en el Programa del Registro Nacional de Cáncer actualmente aprobado que permita el análisis del impacto de las acciones sobre la supervivencia y la calidad de vida obtenida, posibilitando la investigación de nuevas modalidades de tamizaje y el registro del comportamiento del cáncer familiar/hereditario en México.

Por todo lo anterior, es importante describir la situación actual del cáncer hereditario en el Estado mexicano, analizar sus características clínicas, generar medidas epidemiológicas (proporciones, tasas, razones y medidas de frecuencias), informar sobre la recurrencia del cáncer de mama y de otros cánceres, sobre la sobrevida de los pacientes y sobre los tipos de alteraciones genéticas, y adaptar los criterios clínicos de selección de los pacientes para estudios genéticos a las características clínicas en México.

Aproximadamente entre el 5 y el 10% de todos los cánceres diagnosticados son de tipo hereditario.

Es necesario disminuir los rezagos en este tema en relación con el manejo internacional.

«No sé qué causa mayor temor en el asesoramiento, si la precisión del diagnóstico o el no poder brindar la ayuda y el apoyo adecuados a tiempo».

## BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Encuesta Intercensal 2015. Gobierno de la República Mexicana. Internet. Consultado en abril de 2017. Disponible en: [http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/encuestas/hogares/especiales/ei2015/doc./eic\\_2015\\_presentacion.pdf](http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/encuestas/hogares/especiales/ei2015/doc./eic_2015_presentacion.pdf).
2. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011, para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama.
3. SSA/DGIS. Base multidimensional de las defunciones. 1997-201.
4. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Programa de Acción Específica de Prevención y Control de Cáncer de la Mujer 2013-2018.
5. Cubos del Sistema Epidemiológico y Estadístico de las Defunciones, 2014. Consultado el 27 de abril de 2015.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



## ARTÍCULO ORIGINAL

# Perfusión aislada de extremidades en sarcomas: experiencia con melfalán como agente único quimioterapéutico en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Colombia

Carlos Alfonso Duarte<sup>1,\*</sup>, Andrés Felipe Rojas<sup>2</sup>, Javier Ángel<sup>3</sup>, Sandra Díaz<sup>3</sup>, Óscar García<sup>3</sup>, Mauricio García<sup>3</sup>, Carlos Lehman<sup>3</sup> y Ricardo Sánchez<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Coordinador del Grupo Cirugía Oncológica; <sup>2</sup>Fellow del Grupo Cirugía Oncológica; <sup>3</sup>Grupo de Mama y Tejidos Blandos; <sup>4</sup>Grupo Investigación Clínica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Recibido el 8 de junio de 2017; aceptado el 9 de septiembre de 2017

Disponible en Internet el 19 de diciembre de 2017

### PALABRAS CLAVES

Sarcoma de tejidos blandos;  
Perfusión aislada de extremidades;  
Melfalán;  
Respuesta terapéutica;  
Mortalidad;  
Salvamento de extremidad

### KEYWORDS

Soft tissue sarcoma;  
Isolated limb perfusion;

**Resumen** **Objetivo:** Describir la experiencia presentada en la implementación de la técnica de perfusión aislada de extremidades (PAE) con el uso de melfalán en pacientes con sarcoma de tejidos blandos (STB), entre los años 2007 y 2012. **Metodología:** Se realizó un estudio prospectivo tipo serie de casos de los pacientes con diagnóstico de STB llevados a PAE por el Servicio de Seno y Tejidos Blandos en el Instituto Nacional de Salud, Bogotá (Colombia) entre 2007 y 2012. Se realizó análisis descriptivo de la información, en el que las variables cualitativas se presentaron en frecuencias y proporciones, y las variables cuantitativas, en mediana y rangos intercuartílicos (RIQ) debido a su distribución no normal. **Resultados:** Se incluyeron en el estudio 52 pacientes con una mediana de 53 años (RIQ = 37-66). La respuesta al tratamiento, de acuerdo a la escala RECIST, fue parcial en el 45.83% y de progresión en el 39.5%. El tratamiento definitivo quirúrgico fue realizado en el 83.3% (40 pacientes). El porcentaje de salvamento global fue del 45%. La mortalidad secundaria fue del 21.57% (11 pacientes), y la supervivencia libre de enfermedad, del 50.98% (26 pacientes). **Conclusiones:** La PAE es una alternativa exitosa a la amputación; sin embargo, en nuestra serie se encontró una tasa de salvamento baja en comparación con otros centros donde se utiliza la terapia neoadyuvante combinada con el factor de necrosis tumoral (TNF). Se considera conveniente la realización de estudios prospectivos con metodologías robustas en los que se emplee esta combinación, para evaluar la tasa de respuesta en la población colombiana y dar una mejor respuesta a los pacientes con esta enfermedad. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

**Abstract** **Objective:** Describe the experience in implementing the technique of isolated limb perfusion with the use of melphalan in patients with soft tissue sarcoma (STS), between 2007 and 2012. **Methodology:** A case series of patients diagnosed with STS and standing tumors and/or cutaneous annex carried by isolated limb perfusion Service Breast and Soft Tissues in the Instituto Nacional de Salud in Bogotá-Colombia from 2007 to 2012. Descriptive analysis of informa-

\*E-mail para correspondencia: [duarte10.carlos@gmail.com](mailto:duarte10.carlos@gmail.com) (C.A. Duarte)

doi: 10.24875/j.gamo.M17000083

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/>).

Melphalan;  
Therapeutic response;  
Mortality;  
Limb salvage

tion was made. Qualitative variables were presented in frequencies and proportions and quantitative variables median and interquartile ranges (IQR) was made due to non-normal distribution. **Results:** They were included in the study 52 patients with a median of 53 (IQR = 37-66) years, treatment response according to RECIST scale was partial in 45.83% and 39.5% progression. The definitive surgical treatment was performed in 83.3% (40). The percentage of overall saving was 45%. Secondary mortality was at present in 21.57% (11) and the free disease-free survival was 50.98% (26). **Conclusions:** Isolated limb perfusion is a successful alternative to amputation, but in our series a low saving rate was found comparing other centers where combination therapy is used with tumor necrosis factor. It is considered advisable to carry out prospective studies with robust methodologies where this combination is used to evaluate the response rate in the Colombian population and better respond to patients with this disease.

## INTRODUCCIÓN

Los STB comprenden un grupo heterogéneo de tumores mesenquimales que representa alrededor del 1% de las neoplasias a nivel mundial<sup>1</sup>. Son enfermedades poco frecuentes, pero que confieren una alta carga de la enfermedad, por presentarse en un alto porcentaje en personas activas laboralmente. Según el anuario estadístico del año 2009 del Instituto Nacional de Cancerología (INC), en Bogotá (Colombia), se presentaron 114 nuevos casos de STB, lo que representa un 2.1%, del total de nuevos casos oncológicos de esta institución<sup>2</sup>.

Los STB se pueden presentar en cualquier región anatómica del cuerpo, comprometiendo las extremidades hasta en un 60%. Se presentan como una masa indolora, de crecimiento progresivo, que no limita la función de la extremidad comprometida; es común que se presente una demora en su diagnóstico, lo que lleva a un crecimiento considerable antes del diagnóstico, lo cual dificulta su tratamiento, ya que pueden requerirse cirugías extensas y hasta en el 5-10% de los pacientes la amputación de la extremidad, con graves consecuencias funcionales, psicológicas y laborales<sup>3,4</sup>.

Las opciones de tratamiento son múltiples. Con lesiones < 5 cm, superficiales y localizadas, la mejor opción disponible es la resección quirúrgica, pero falla cuando los intervalos de periodos con las nuevas lesiones son cortos, cuando las lesiones son numerosas, de gran tamaño o comprometen un gran porcentaje de la extremidad<sup>5,6</sup>. Las terapias combinadas, como la radioterapia y la quimioterapia neoadyuvantes, incrementan la resecabilidad de las lesiones y, con ello el salvamento de la extremidad. Una posibilidad de tratamiento, junto a estas terapias neoadyuvantes, que ha teniendo auge en los últimos años es la PAE. Varias instituciones a nivel mundial han utilizado la técnica de perfusión como una alternativa segura para evitar la amputación de la extremidad afectada<sup>7,8</sup>. Este procedimiento se basa en una forma de quimioterapia intraarterial que consiste en la administración de un agente quimioterápico a altas dosis, después de un aislamiento vascular del miembro comprometido por el tumor, mediante el uso de circulación extracorpórea<sup>9</sup>. Se utiliza en extremidades comprometidas con tumores malignos, las cuales tienen indicación de amputación, disminuyendo así la toxicidad sistémica relacionada con la administración del citostático<sup>1</sup>. Esta terapia permite reducir el tamaño de la lesión y preservar la extremidad.

El INC es un centro de remisión a escala nacional que recibe un número importante de pacientes con enfermedades de tumores de tejidos blandos. El objetivo de este estudio consiste en describir la experiencia presentada en la implementación de la técnica de PAE entre los años 2007 y 2012, y

así conocer los desenlaces clínicos de los pacientes sometidos a esta nueva técnica, y poder conocer los resultados de una nueva alternativa terapéutica en nuestro medio, para los pacientes con tumores irreseccables de las extremidades.

## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio prospectivo tipo serie de casos de los pacientes con diagnóstico de STB llevados a PAE por el Servicio de Seno y Tejidos Blandos en el INC desde el 1 de enero de 2007 hasta el 31 de diciembre de 2012.

En este lapso de tiempo se registraron 600 pacientes en el registro estadístico del Servicio de Seno y Tejidos Blandos con diagnóstico de sarcoma de extremidades. Se seleccionaron aquellos pacientes que contaban con indicación de amputación de acuerdo a criterios clínicos y/o imaginológicos, y se incluyeron 52 pacientes para el estudio. Luego fueron presentados en una junta quirúrgica, conformada por oncólogos clínicos, cirujanos oncólogos de tejidos blandos, radioterapeutas y dermatólogos oncólogos, y tras la discusión de cada caso, se programó a PAE a los pacientes con indicación (Fig. 1). Dentro de los criterios para PAE se encuentra el compromiso masivo de un compartimiento que involucra estructuras vasculonerviosas de las extremidades, incluyendo la membrana interósea. El seguimiento de los pacientes llevados a PAE se realizó de forma semanal. A los dos meses del postoperatorio se realizó una evaluación clínica e imaginológica para definir el tipo de cirugía.

Se analizaron los datos demográficos, la respuesta a la perfusión aislada y las complicaciones presentadas. Los estudios histopatológicos se realizaron en el INC y el reporte entregado de acuerdo a los protocolos institucionales. El tamaño de las lesiones fue medido por métodos imaginológicos. Las complicaciones de los pacientes sometidos a PAE fueron divididas en dos grupos: sistémicas y locales, clasificadas de acuerdo a la escala de Wieberdink<sup>10</sup>, diseñada específicamente para evaluar la perfusión aislada. La respuesta al tratamiento se evaluó según la escala RECIST 1 para respuesta a tratamientos en tumores sólidos<sup>11</sup>.

## Descripción del procedimiento quirúrgico

La cirugía se realiza bajo anestesia general, con monitoria invasiva por parte del Servicio de Anestesia, Catéter Venoso Central y Línea Arterial. El nivel de la exploración vascular depende de la localización del tumor primario. En el miembro superior los posibles abordajes son el axilar y el humeral, y en el miembro inferior pueden ser ilíacos, femoral proximal, femoral distal y poplíteo. Se disecan los vasos

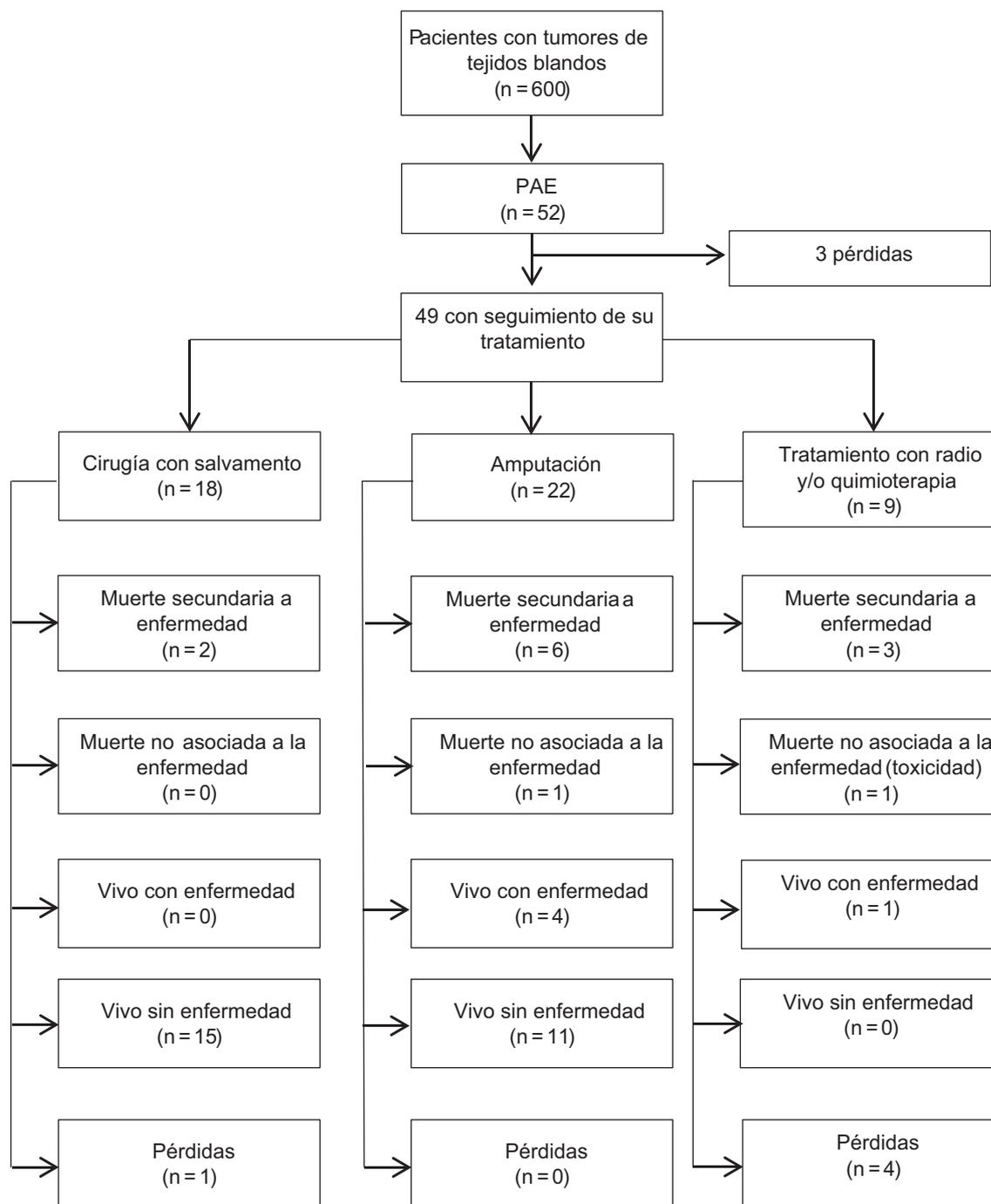


Figura 1. Flujograma de seguimiento de pacientes de la cohorte.

en un trayecto de 5 cm ligando todas sus colaterales. La arteriotomía y la venotomía se hacen de forma transversa para disminuir el riesgo de estenosis. La arteria y la vena se conectan, mediante cánulas, a un circuito de circulación extracorpórea que incluye un oxigenador y un calentador; el sistema se debe mantener a 39 °C. El aislamiento de la extremidad se efectúa con un torniquete neumático, a una presión de 250 mmHg o, cuando su localización no lo permita, con un torniquete de Rubber.

Inicialmente se inyectan en el circuito general pirofosfatos, los cuales tienen como objetivo sensibilizar los glóbulos rojos al tecnecio 99 que se infundirá posteriormente. Con una gamma sonda portátil colocada en la región precordial se

descarta la presencia de fugas hacia la circulación general. A continuación se administra melfalán en una dosis de 10 mg/litro de extremidad perfundida para lesiones de miembro inferior, y de 13 mg/litro para miembro superior. La perfusión se realiza durante 60 min. Luego se lava el sistema para eliminar el medicamento. Se retiran las cánulas y se suturan la arteria y la vena. Finalmente, el paciente es trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos para monitorización (Fig. 2).

### Consideraciones éticas

Este estudio contó con la aprobación del Comité de Ética del INC, y se apejó a la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio

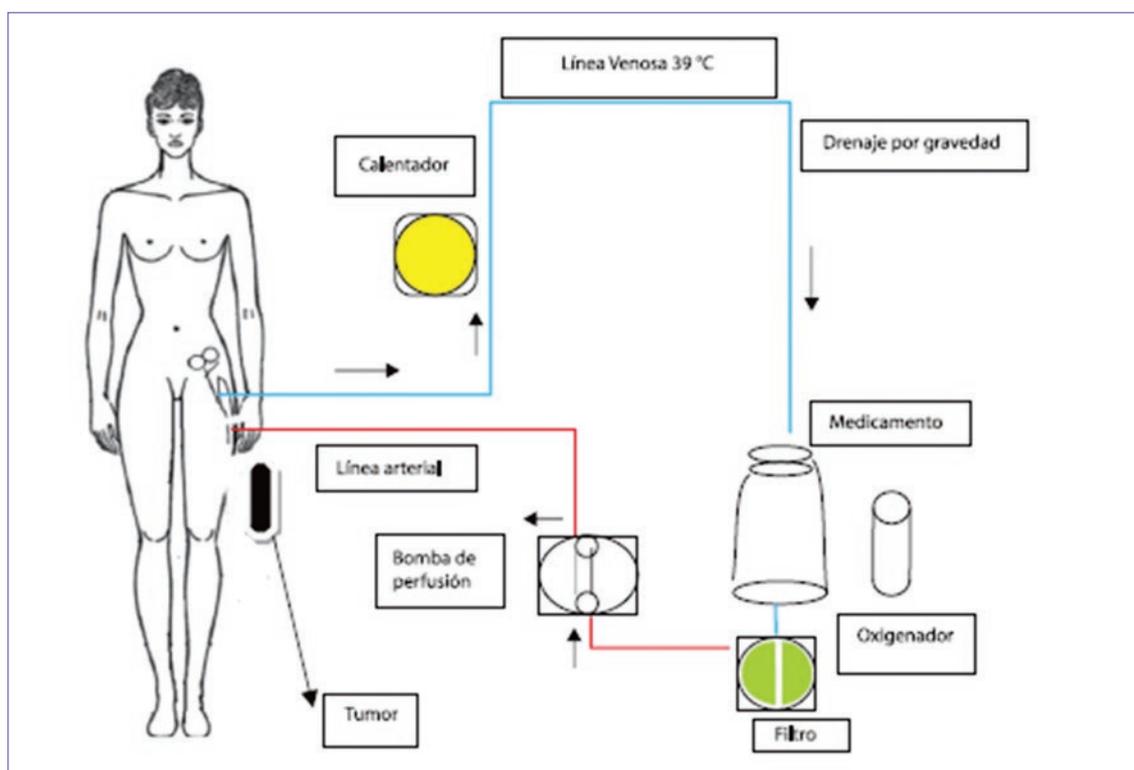


Figura 2. Esquema del proceso de perfusión<sup>20</sup>.

de Salud de Colombia, por la cual se rigen las normas de investigación en seres humanos en Colombia. Los investigadores respetaron los principios para la investigación en humanos enunciados en la declaración de Helsinki.

### Análisis estadístico

Los datos se recolectaron en el *software* Excel, versión 2010<sup>®</sup>, y fueron extrapolados para análisis estadístico al *software* Stata V10<sup>®</sup>. Se realizó un análisis descriptivo de la información en el que las variables cualitativas se presentaron en frecuencias y proporciones, y las variables cuantitativas, en mediana y RIQ, de acuerdo a los resultados de la prueba Shapiro-Wilk.

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 52 pacientes, cuyas características demográficas y clínicas se resumen en la [tabla 1](#). Los participantes contaron con una mediana de 53 años (RIQ = 37-66) en el momento de la realización de la PAE, mínima de 19 y máxima de 81 años, y con una mediana de tiempo de evolución de 8 meses (RIQ = 6-12), mínimo 1 mes y máximo 60 meses. El 51.92% de los pacientes (27) pertenecían al sexo femenino. Todos los pacientes refirieron síntomas de masa y el 55-57% refirió dolor de la extremidad afectada ([Fig. 3](#)). En el análisis histopatológico, el subtipo más frecuente fue el sarcoma sinovial, en el 28.85% de los pacientes (15), seguido del sarcoma pleomórfico indiferenciado en el 23.08% (12 pacientes), todos de alto grado. Las localizaciones más comunes fueron la extremidad izquierda (51.92%) y el muslo (32.69%). El tamaño caudal de la masa se reportó entre 15

y 300 mm, con una mediana de 113 mm (RIQ = 60-154); el tamaño anteroposterior se reportó entre 10 y 250 mm, con una mediana de 80 (RIQ = 50-117) mm; el tamaño medial se reportó entre 10 y 170 mm, con una mediana de 60 mm (RIQ = 40-83). La mayoría de los tumores se encontraban a nivel profundo, y el 11.54% (6 casos) presentaron metástasis, la más frecuente a pulmón.

En cuanto a las características de la PAE, la mediana de tiempo quirúrgico estuvo en 210 min (RIQ = 160-280), con un tiempo mínimo de 30 y un máximo de 450 min, y el tiempo de perfusión presentó una mediana de 60 min (RIQ = 60-60), con un mínimo de 20 y un máximo de 80 min. Se presentó falla operatoria en el 23.5% de los pacientes (12), siendo la principal causa la fuga del agente quimioterapéutico.

En el periodo postoperatorio, de acuerdo a la clasificación de Wieberdink, se encontró toxicidad tipo I en el 80.85% de los casos, complicaciones tempranas en el 11.54% (6 casos) y complicaciones sistémicas posquirúrgicas en el 17.29% (4 pacientes). Otras características del procedimiento de PAE se presentan en la [tabla 2](#). El tiempo entre la PAE y el tratamiento definitivo estuvo entre 0 y 13 meses, con una mediana de 3 meses (RIQ = 2-4).

La respuesta al tratamiento de acuerdo a la escala RECIST fue parcial en el 45.83% de los pacientes (22), de progresión en el 39.5% (19), estable en el 12.5% (6) y completa en el 2.08% (un único paciente). El tratamiento definitivo quirúrgico fue realizado en el 83.3% de los pacientes (40 en total), pues dos rechazaron la cirugía, dos más recibieron quimioterapia y radioterapia, y otros dos recibieron otro tipo de tratamiento. El porcentaje de salvamento global fue del 45% (18/40). Las características histopatológicas de los tumores resecados muestran que el 7.5% presentaron bordes positivos, con un porcentaje de necrosis  $\geq 10\%$  en el

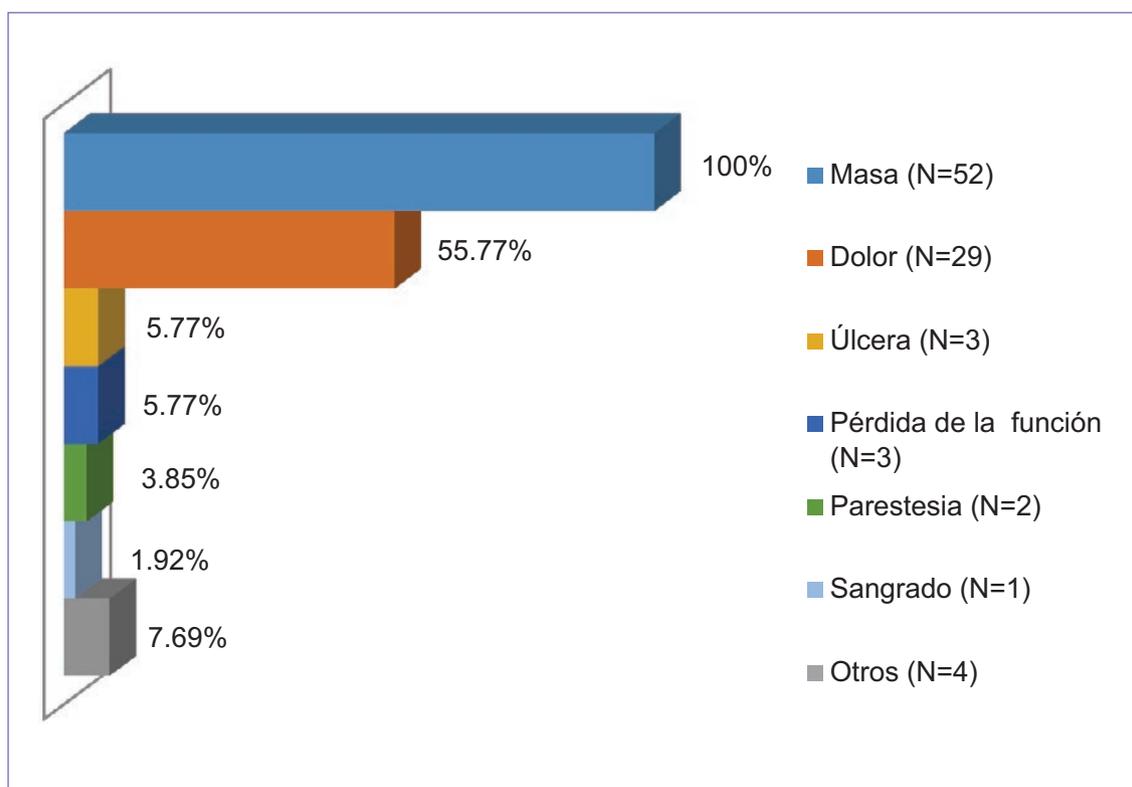


Figura 3. Distribución porcentual de síntomas referidos por los pacientes secundarios a STB.

66.7% de las muestras. El tamaño tumoral cefalocaudal de la masa se reportó entre 5 y 480 mm, con una mediana de 110 mm (RIQ = 60-200); el tamaño tumoral anteroposterior se reportó entre 5 y 440 mm, con una mediana de 90 mm (RIQ = 50-170); el tamaño tumoral lateromedial se reportó entre 2 y 300 mm, con una mediana de 60 mm (RIQ = 30-90). En el grupo de pacientes perfundidos, recibieron terapias iniciales previas a la PAE con quimioterapia un 60.8% (15 pacientes), radioterapia en el 17.49% de los casos (4 en total), y radio y quimioterapia en el 17.39% (4 casos). El 98% de los pacientes presentaban tumores de alto grado (III).

La mortalidad secundaria a la enfermedad oncológica fue del 21.57% (11 casos), y la supervivencia libre de enfermedad, del 50.98% (26 pacientes). Se presentaron pérdidas en el 11.76% (6 pacientes) (Fig. 4), de los cuales tres habían presentado respuesta parcial al tratamiento; dos, respuesta estable, y uno, progresión.

Al comparar los pacientes que tuvieron salvamento de la extremidad con aquéllos en quienes se realizó amputación, encontramos que fue más común el salvamento en el sexo femenino (72.2 vs. 54.5%), con una edad menor (mediana de 42.6 vs. 54.7); de acuerdo al tipo de sarcoma, aquéllos con amputación fue mayor el tipo pleomórfico indiferenciado (36.6%), mientras que en aquéllos con salvamento fue de tipo sinovial (44.4%). De acuerdo a la localización, en aquéllos con cirugía de salvamento el 50% de las lesiones se localizaron en la pierna, y en aquéllos con amputación, el 36.6% se localizaron en el muslo. De los pacientes con amputación, un 13.9% presentó compromiso metastásico. En aquéllos con cirugía de salvamento, la mediana de tiempo de evolución fue de ocho meses, y de seis en aquéllos con amputación. En los pacientes con amputación fue mayor la mortalidad secundaria a la enfermedad (27.2 vs. 11.1%), y en aquéllos

con salvamento fue mayor el porcentaje de pacientes vivos sin enfermedad (83.3 vs. 50%).

## DISCUSIÓN

La PEA fue descrita por Creech, et al. en 1958, y desde entonces el melfalán ha sido el fármaco citostático más utilizado en pacientes con melanoma metastásico<sup>12</sup>. En contraste con las altas tasas de respuesta en pacientes con melanoma, los resultados en los pacientes con STB fueron menos alentadores<sup>13,14</sup>. La introducción del TNF en la PEA por Lienard, et al.<sup>15</sup> mejoró drásticamente los desenlaces en cuatro pacientes con STB en extremidades en estadio avanzado, con lo que se lograron respuestas objetivas del 87% y un salvamento del miembro en el 84% de los pacientes<sup>16</sup>.

En el INC, en 2007 se implementa la técnica de PAE para pacientes con STB y melanoma con metástasis en tránsito que no son candidatos a otro tratamiento diferente de la amputación, con el fin de salvar la extremidad. Entre los años 1998 y 2008, en esta institución se llevaron a cabo 80 amputaciones mayores por el Servicio de Seno y Tejidos Blandos en el INC, en pacientes con diagnóstico de STB y tumores de piel, correspondiendo al 72.5% de las amputaciones a pacientes con STB<sup>17</sup>. Luego, entre los años 2007 y 2008, 13 pacientes con diagnóstico de sarcomas y metástasis en tránsito de melanoma fueron llevados a PAE, con reportes de salvamento de la extremidad del 76%, resultados similares a lo reportado en la literatura médica, aunque en ese estudio se incluyeron pacientes con melanoma, en quienes el manejo sólo con melfalán es más efectivo<sup>18,19</sup>.

En esta nueva serie llegamos a lograr 40 intervenciones, incluyendo sólo pacientes con STB, obteniendo un

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas

VARIABLES CLÍNICAS	CLASIFICACIÓN	n	%
Sexo (n = 52)	Masculino	25	48.08
	Femenino	27	51.92
Tipo de sarcoma (n = 52)	Sinovial	15	28.85
	Pleomórfico indiferenciado	12	23.08
	Liposarcoma	6	11.54
	Vaina neural	6	11.54
	Leiomiomasarcoma	5	9.62
	Mixofibrosarcoma	3	5.77
	Rabdomiosarcoma	1	1.92
	Células claras	1	1.92
	Condrosarcoma	1	1.92
	Epiteloide	1	1.92
	PNET	1	1.92
Lateralidad (n = 52)	Derecho	25	48.08
	Izquierdo	27	51.92
Localización (n = 52)	Antebrazo	9	17.31
	Brazo	5	9.62
	Mano	2	3.85
	Muslo	17	32.69
	Pie	1	1.92
	Pierna	18	34.62
Compromiso (n = 51)	Tercio distal	20	39.22
	Tercio medio	21	41.18
	Tercio proximal	10	19.61
Profundidad (n = 52)	Profundo	50	96.15
	Superficial	2	3.82
Compromiso ganglionar (n = 52)	No	46	88.46
	Sí	6	11.54
Compromiso de metástasis (n = 52)	No	46	88.46
	Sí	6	11.54
Sitio de metástasis (n = 6)	Ganglio axilar	1	1.92
	Ganglio axilar y cuello	1	1.92
	Pulmón	4	7.69
Tratamiento previo (n = 52)	Cirugía	22	42.31
	Radioterapia	9	17.31
	Quimioterapia	8	15.38
	Radioterapia y quimioterapia	3	5.77
	Perfusión aislada	1	1.92

PNET: *Primitive neuroectodermal tumor*

porcentaje de salvamento de la extremidad del 45%, muy por debajo de lo reportado en otras series. Se han estipulado varios motivos por los cuales se presentan estas tasas bajas de salvamento, entre los que se encuentran: ser un centro de cuarto nivel donde se atiende a pacientes con cáncer remitidos de múltiples áreas geográficas del país, correspondiendo la mayoría a personas de bajos recursos económicos y educativos, con dificultades para lograr citas o baja percepción de salud. Tales condiciones particulares condicionan que la población de pacientes oncológicos manejados en esta institución se presente, en su mayoría, con tumores en estadios avanzados<sup>20</sup>. Es de importancia mencionar que la razón por la cual se utiliza sólo melfalán es por la falta de disponibilidad del TNF- $\alpha$  en Colombia.

Otro motivo, y uno de los que mayor peso cuenta, es que en nuestra institución se utiliza el melfalán como único medio de terapia antineoplásica en perfusión, mientras que en otras instituciones, como se había presentado anteriormente, el uso combinado con TNF- $\alpha$  atribuye la alta

tasa de éxito<sup>21</sup>. Actualmente en muchos centros se utiliza como tratamiento neoadyuvante en la PAE la combinación de estos dos medicamentos, con respuestas óptimas, como lo evidencia la revisión sistemática realizada por Bhanu<sup>22</sup>, en la que se incluyeron 18 estudios en los cuales se informó el resultado de PAE en STB localmente avanzados, y en donde la combinación de melfalán y TNF- $\alpha$  fue el tratamiento neoadyuvante más utilizado. El 22% de los casos logró una respuesta completa del tumor (216/964, 15 estudios), con una tasa de respuesta global del 72% (660/911, 15 estudios). En la mediana de seguimiento de tiempos (11 y 125 meses), la tasa de salvamento de la extremidad fue del 81% en los pacientes que de otro modo habrían sido sometidos a la amputación.

Eggermont, et al. mostraron resultados convincentes de un estudio multicéntrico en el que participaron 186 pacientes, lo que dio lugar a que el TNF fuera aprobado y registrado en Europa en 1999 para el tratamiento de sarcomas<sup>23</sup>. En dicho estudio, participaron ocho centros. El resultado final

**Tabla 2.** Características del procedimiento de PAE

VARIABLES DEL PROCEDIMIENTO	CLASIFICACIÓN	n	(%)
Fallo de la perfusión (n = 51)	No	39	76.47
	Sí	12	23.53
Complicaciones en la perfusión (n = 52)	Ninguna	40	76.92
	Fuga del agente quimioterapéutico	8	15.38
	Fallo en la canulación	3	5.77
	Sangrado/Inestabilidad hemodinámica	1	1.92
Toxicidad por perfusión* (n = 47)	I	38	80.85
	II	7	14.89
	III	2	4.25
	IV	0	0
	V	0	0
Complicaciones posquirúrgicas tempranas (n = 52)	No	46	88.46
	Sí	6	11.54
Tipo de complicación posquirúrgica temprana (n = 6)	ACV	1	1.92
	ISO profunda	1	1.92
	Neumonía nosocomial	1	1.92
	Sangrado	1	1.92
	TEP	1	1.92
	Trombosis arterial	1	1.92
Complicaciones posquirúrgicas sistémicas (n = 52)	No	48	82.31
	Sí	4	17.29
Tipo de complicación posquirúrgica sistémica (n = 4)	Hematoxicidad	2	3.85
	Hepatotoxicidad	1	1.92
	Otras	1	1.92

\*Clasificación de Wieberdink: toxicidad local para perfusión aislada.

ACV: Accidente cerebro vascular. ISO: Infección de sitio operatorio. TEP: Tromboembolismo pulmonar.

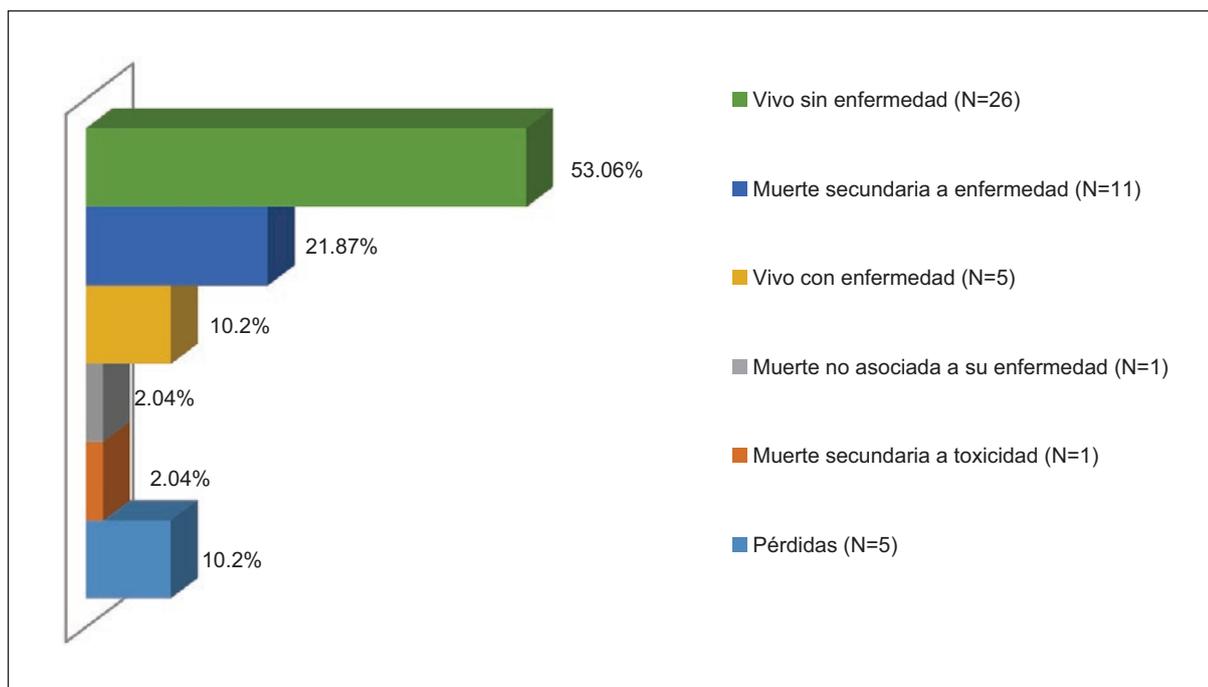


Figura 4. Distribución porcentual de resultados del procedimiento quirúrgico.

fue definido por la respuesta clínica y patológica: 29% completa (54 casos), 53% respuesta parcial (99), 16% sin cambios (29) y un 2% de progresión de la enfermedad (4 pacientes). Con una mediana de seguimiento de casi dos años (22 meses; rango: 6-58 meses), el salvamento de la extremidad se logró en el 82%. La toxicidad regional fue limitada, y la toxicidad

sistémica, mínima-moderada, de fácil manejo y sin muertes tóxicas.

Otra revisión sistemática realizada por Moreno-Ramírez, et al.<sup>24</sup> incluyó un total de 20 estudios, de 43 estudios elegibles, y en ella se incluyó el análisis de 1,392 perfusiones practicadas en pacientes con STB cuya alterna-

tiva terapéutica era la amputación. El diseño predominante de los estudios fue la serie de casos (n = 15; 75%), seguido por estudios de cohortes (n = 2; 10%), cuasiexperimentales (n = 2; 10%) y un estudio controlado aleatorizado (5%). El tratamiento de quimioterapia perfundida en los estudios sobre STB ha sido en su gran mayoría el esquema combinado de melfalán-TNF (n = 13 estudios; 65.00%), con un estudio con melfalán sólo (5.00%) y otros tres con otras combinaciones de quimioterápicos (15.00%). La tasa de amputaciones evitadas como desenlace principal o secundario fue analizada en el 93.75% de los estudios seleccionados. Con un total de 972 perfusiones analizadas con este fin, la mediana de la tasa de amputaciones evitadas fue del 82.00% (rango: 73.00-92.30%). Este predominio de estudios con melfalán-TNF se relaciona con la mejoría significativa de los resultados de la PAE en STB después de la introducción del TNF<sup>25</sup>.

La toxicidad del procedimiento fue local, en el 80.5% como grado I y en el 14.5% como grado II. Estudios en los que se han utilizado melfalán y TNF- $\alpha$  han reportado estas complicaciones grado I y II entre el 24 y 100%<sup>26-28</sup>. Esto implica generalmente el eritema y el edema leve de la extremidad. Edema más grave y formación de ampollas en la piel, o deterioro funcional grado III, se han reportado en el 1-19% de los pacientes, mientras que en nuestra serie estuvo presente en el 4.2%. Los grados I-III se presentan en el postoperatorio inmediato de la PAE y se resuelven en la mayoría de los pacientes en cuestión de semanas o meses después del tratamiento. El compromiso de los tejidos blandos y la morbilidad severa neurotóxica (grado IV) se presentan sólo en un pequeño número de pacientes (0-2%).

Al observar las características de los pacientes, de acuerdo al desenlace, encontramos que en los pacientes con salvamento de la extremidad el sexo femenino, tener una menor edad, el tipo histológico sinovial y menor tamaño de la lesión (mediana de tamaño caudal: 65 vs. 170 mm; tamaño anteroposterior: 52.5 vs. 115 mm; tamaño medial, 32.5 vs. 90 mm) estuvieron más frecuentes en este grupo de pacientes, así como un mejor desenlace de sobrevivencia, como se ha descrito en otras series<sup>29-32</sup>.

Otras combinaciones que han mostrado resultados alentadores es la de melfalán y actinomicina D, con tasa de respuesta global del 73% (tipo: respuesta completa, 33%; respuesta parcial, 40%), mostrando tasas de complicaciones considerables<sup>33</sup>. Por otro lado, no se debe utilizar la actinomicina D junto con el TNF debido a la toxicidad en los tejidos normales<sup>34</sup>.

La PEA con sólo quimioterapia no es tan eficaz como la PEA con quimioterapia y TNF- $\alpha$ <sup>35</sup>. El TNF- $\alpha$  tiene tanto un efecto temprano como tardío, potencializando la captación selectiva del melfalán por parte del tumor unas 3-6 veces durante la perfusión y logrando la destrucción selectiva de la vasculatura tumoral. Nuestros resultados demuestran una tasa de salvamento relativamente baja con respecto a lo reportado cuando se utiliza en combinación melfalán y TNF<sup>22-24,30,36</sup>. La PAE con TNF es un tratamiento seguro y eficaz de bioquimioterapia en el manejo de pacientes con sarcoma de partes blandas localmente avanzado de las extremidades; sin embargo, en la literatura médica existe una deficiencia con respecto a estudios comparativos que muestren la efectividad de esta combinación. Es por ello que se hace necesaria la realización de estudios con otras metodologías que incluyan la molécula de TNF adicional al tratamiento establecido, y evalúen el tipo de respuesta, el

tiempo libre de enfermedad, la supervivencia global y las escalas de calidad de vida para los pacientes que reciben esta terapia.

## CONCLUSIONES

La PAE en los pacientes con sarcomas primarios y recurrentes irresecables de tejidos blandos es una alternativa exitosa a la amputación, proporcionando salvamento de la extremidad. La mayoría de los pacientes experimenta cierta toxicidad local que, por lo general, desaparece en cuestión de semanas o meses. La tasa de amputación es alta en comparación con otros centros donde utilizan adicional como terapia neoadyuvante el TNF. Se considera conveniente la realización de estudios prospectivos y comparativos en los que se utilice esta combinación para evaluar la tasa de respuesta en la población colombiana y dar una mejor respuesta a los pacientes con esta enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ariyan CE, Brady MS. History of regional chemotherapy for cancer of the extremities. *Int J Hyperthermia*. 2008;24(3):185-92.
2. República de Colombia, Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología. Anuario estadístico 2009. Bogotá; 2011.
3. Eggermont AM, Brunstein F, Grunhagen D, Ten Hagen TL. Regional treatment of metastasis: role of regional perfusion. State of the art isolated limb perfusion for limb salvage. *Ann Oncol*. 2004;15(Suppl 4):107-12.
4. Hoekstra HJ, Van Ginkel RJ. Hyperthermic isolated limb perfusion in the management of extremity sarcoma. *Curr Opin Oncol*. 2003; 15(4):300-3.
5. Fraker DL. Management of in-transit melanoma of the extremity with isolated limb perfusion. *Curr Treat Options Oncol*. 2004; 5(3):173-84.
6. Sanki A, Kroon HM, Kam PCA, Thompson JF. Isolated limb perfusion and isolated limb infusion for malignant lesions of the extremities. *Curr Probl Surg*. 2011;48(6):371-430.
7. Grünhagen DJ, de Wilt JHW, ten Hagen TLM, Eggermont AMM. Technology insight: utility of TNF- $\alpha$ -based isolated limb perfusion to avoid amputation of irresectable tumors of the extremities. *Nat Clin Pract Oncol*. 2006;3(2):94-103.
8. Seinen JM, Hoekstra HJ. Isolated limb perfusion of soft tissue sarcomas: A comprehensive review of literature. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(6):569-77.
9. Kettelhack CH, Kraus TH, Hupp TH, Manner M, Schlag P. Hyperthermic limb perfusion for malignant melanoma and soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol*. 1990;16(4):370-5.
10. Wieberdink J, Benckhuysen C, Braat RP, Van Slooten EA, Olthuis GAA. Dosimetry in isolation perfusion of the limbs by assessment of perfused tissue volume and grading of toxic tissue reactions. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1982;18(10):905-10.
11. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
12. Creech Jr O, Kremenz ET, Ryan RF, Winblad JN. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg*. 1958;148(4):616.
13. Kremenz ET, Carter RD, Sutherland CM, Hutton I. Chemotherapy of sarcomas of the limbs by regional perfusion. *Ann Surg*. 1977; 185(5):555.
14. Hoekstra HJ, Schraffordt Koops H, Molenaar WM, Oldhoff J. Results of isolated regional perfusion in the treatment of malignant soft tissue tumors of the extremities. *Cancer*. 1987;60(8):1703-7.
15. Liénard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, Renard N, Lejeune FJ. High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. *J Clin Oncol*. 1992;10(1):52-60.

16. Eggermont AM, Koops HS, Liénard D, et al. Isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor- $\alpha$  in combination with interferon- $\gamma$  and melphalan for nonresectable extremity soft tissue sarcomas: a multicenter trial. *J Clin Oncol*. 1996;14(10):2653-65.
17. Díaz S, Lehmann C, Villamizar L, Ángel J, Osorio D, Sánchez A. Amputaciones mayores en cirugía oncológica. Análisis retrospectivo de 80 casos en el Instituto Nacional de Cancerología. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2013;17(1):3-10.
18. Liénard D, Eggermont AM, Kroon BBR, Koops HS, Lejeune FJ. Isolated limb perfusion in primary and recurrent melanoma: indications and results. *Semi Surg Oncol*. 1998;14(3):202-9.
19. Krementz ET, Creech Jr O, Ryan RF, Reemtsma K. An appraisal of cancer chemotherapy by regional perfusion. *Ann Surg*. 1962;156(3):417.
20. Duarte C, García M, Lehmann C, Sánchez R, Manrique J. Perfusión aislada de extremidades. Experiencia inicial del Instituto Nacional de Cancerología, 2007-2008. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2011;15(2):67-74.
21. Grünhagen DJ, de Wilt JHW, van Geel AN, Eggermont AMM. Isolated limb perfusion for melanoma patients--a review of its indications and the role of tumour necrosis factor- $\alpha$ . *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(4):371-80.
22. Bhangu A, Broom L, Nepogodiev D, Gourevitch D, Desai A. Outcomes of isolated limb perfusion in the treatment of extremity soft tissue sarcoma: a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39(4):311-9.
23. Eggermont AM, Koops HS, Klausner JM, et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann Surg*. 1996;224(6):756.
24. Moreno-Ramírez D, de la Cruz L, Ferrándiz L, Villegas-Portero R. Perfusión del miembro aislado en el tratamiento del melanoma y sarcoma de partes blandas. Informe técnico de evaluación Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 2008.
25. Bonvalot S, Rimareix F, Causeret S, et al. Hyperthermic isolated limb perfusion in locally advanced soft tissue sarcoma and progressive desmoid-type fibromatosis with TNF 1 mg and melphalan (T1-M HILP) is safe and efficient. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(12):3350-7.
26. Lasithiotakis K, Economou G, Gogas H, et al. Hyperthermic isolated limb perfusion for recurrent melanomas and soft tissue sarcomas: feasibility and reproducibility in a multi-institutional Hellenic collaborative study. *Oncol Rep*. 2010;23(4):1077-83.
27. Wray CJ, Benjamin RS, Hunt KK, Cormier JN, Ross MI, Feig BW. Isolated limb perfusion for unresectable extremity sarcoma. *Cancer*. 2011;117(14):3235-41.
28. Hayes AJ, Neuhaus SJ, Clark MA, Thomas JM. Isolated limb perfusion with melphalan and tumor necrosis factor  $\alpha$  for advanced melanoma and soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(1):230-8.
29. Schwindinghammer B, Podleska LE, Kutritz A, et al. The pathologic response of resected synovial sarcomas to hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan and TNF- $\alpha$ : a comparison with the whole group of resected soft tissue sarcomas. *World J Surg Oncol*. 2013;11(1):185.
30. Noorda EM, Vrouenraets BC, Nieweg OE, Van Geel AN, Eggermont AMM, Kroon BBR. Repeat isolated limb perfusion with TNF $\alpha$  and melphalan for recurrent limb melanoma after failure of previous perfusion. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(3):318-24.
31. Steinman J, Ariyan C, Rafferty B, Brady MS. Factors associated with response, survival, and limb salvage in patients undergoing isolated limb infusion. *J Surg Oncol*. 2014;109(5):405-9.
32. Eroglu A, Kocaoglu H, Demirci S, Akgül H. Isolated limb perfusion with cisplatin and doxorubicin for locally advanced soft tissue sarcoma of an extremity. *Eur J Surg Oncol*. 2000;26(3):213-21.
33. Kroon HM, Huismans AM, Kam PCA, Thompson JF. Isolated limb infusion with melphalan and actinomycin D for melanoma: a systematic review. *J Surg Oncol*. 2014;109(4):348-51.
34. Seynhaeve ALB, de Wilt JHW, van Tiel SA, Eggermont AMM, ten Hagen TLM. Combination of Actinomycin D with TNF- $\alpha$  in Isolated Limb Perfusion results in improved tumour response in soft tissue sarcoma-bearing rats but is accompanied by severe dose limiting local toxicity. *Br J Cancer*. 2002;86:1174-9.
35. Verhoef C, de Wilt JHW, Grünhagen DJ, van Geel AN, ten Hagen TLM, Eggermont AMM. Isolated limb perfusion with melphalan and TNF- $\alpha$  in the treatment of extremity sarcoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2007;8(6):417-27.
36. Jakob J, Tunn PU, Hayes AJ, Pilz LR, Nowak K, Hohenberger P. Oncological outcome of primary non-metastatic soft tissue sarcoma treated by neoadjuvant isolated limb perfusion and tumor resection. *J Surg Oncol*. 2014;109(8):786-90.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



## ARTÍCULO ORIGINAL

# Regulación de hemoxygenasa e indoleamina por citocinas en células de cáncer cervicouterino y actividad citotóxica de células *natural killer*

Pablo C. Ortiz-Lazareno<sup>1</sup>, Paulina Gómez-Lomeli<sup>1</sup>, Georgina Hernández-Flores<sup>1</sup>, Cristina Rodríguez-Padilla<sup>2</sup>, Francisco Javier Ochoa-Carrillo<sup>3</sup> y Alejandro Bravo-Cuellar<sup>1,4,\*</sup>

<sup>1</sup>División de Inmunología, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jal.; <sup>2</sup>Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, San Nicolás de los Garza, N.L.; <sup>3</sup>Cirujano oncólogo, Instituto Nacional de Cancerología de México, Ciudad de México; <sup>4</sup>Departamento de Ciencias de la Salud, Centro Universitario de los Altos, Universidad de Guadalajara, Tepatitlán de Morelos, Jal. México

Recibido el 23 de junio de 2017; aceptado el 9 de septiembre de 2017  
Disponibile en Internet el 19 de diciembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Indoleamina;  
Histidina  
decarboxilasa;  
Cáncer cervicouterino;  
Citocinas;  
Células NK

### KEY WORDS

Indoleamine;  
Histidine  
decarboxylase;

**Resumen Objetivo:** Determinar el efecto de las citocinas interleucinas (IL)4 y 10, interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) en la expresión proteica de las enzimas hemoxygenasa 1 (HO-1) e indoleamina (IDO) en líneas de cáncer cervicouterino, y la actividad citotóxica de células *natural killer* (NK) en células tumorales pretratadas con inhibidores de HO-1 e IDO. **Material y métodos:** Las líneas celulares de cáncer de cérvix HeLa (VPH 18+), SiHa (VPH 16+) y C-33A (VPH-) se trataron con 20 ng/ml de las citocinas IL-4, IL-10, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  durante 3, 6 y 12 h, y posteriormente se evaluó la expresión proteica por citometría de flujo. La actividad citotóxica de las células NK se realizó en tiempo real durante 4 h. **Resultados:** Se observaron cambios en la expresión proteica de HO-1 e IDO a tiempos cortos de tratamiento, incrementando, de manera general, la expresión de las enzimas en las tres líneas celulares. De manera importante se incrementa la actividad citotóxica de las células NK en células HeLa pretratadas con el inhibidor de HO-1 y en SiHa pretratadas con el inhibidor de IDO. **Conclusiones:** IDO es una enzima supresora regulada positivamente por IL-10 en HeLa y SiHa. La citotoxicidad mediada por células NK se incrementa en células HeLa y SiHa pretratadas con los inhibidores de HO-1 e IDO, respectivamente, por lo cual estas enzimas podrían formar parte de los mecanismos de escape tumoral en cáncer cervicouterino. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/))

**Abstract Objective:** To determine the effect of the cytokines interleukin (IL-4), IL-10, Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) and tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) in protein expression of HO-1 and IDO in cervical cancer cell lines and the cytotoxicity of NK cells in co-culture with cervix cancer cells pretreated with HO-1 and IDO inhibitors. **Methods:** The cervical cancer cell lines HeLa (HPV 18+), SiHa (HPV 16+) and C-33A (HPV -) were treated with 20 ng/mL of IL-4, IL-10, IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  for 3 h, 6 h and 12 h, after that protein expression was assessed by flow cytometry. The

\*E-mail para correspondencia: [abravocster@gmail.com](mailto:abravocster@gmail.com) (A. Bravo-Cuellar)

doi: 10.24875/j.gamo.M17000084

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/>).

Cervix cancer;  
Cytokines;  
NK cells

cytotoxic activity of NK cells was performed in real time for 4 h. **Results:** Protein expression of the enzymes were changed at early times, increasing the expression of the enzymes in the 3 cell lines. We observed an increase in cytotoxic activity of NK cells cocultured with HeLa cells pretreated with the HO-1 inhibitor and in SiHa cells pretreated with the IDO inhibitor. **Conclusion:** The suppressor enzyme IDO is positively regulated by IL-10 in HeLa, SiHa, and NK cytotoxic activity increase in HeLa and SiHa cells pretreated with HO-1 and IDO inhibitors respectively, which could be part of tumor escape mechanisms in cervix cancer.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer cervicouterino es el segundo cáncer más frecuente entre las mujeres de los países en desarrollo<sup>1,2</sup>. El principal factor de riesgo para desarrollar este cáncer es la infección por el virus del papiloma humano (VPH)<sup>3,4</sup>. Aunque la infección por VPH no induce una respuesta inflamatoria aguda, se ha observado en pacientes con lesiones de alto y bajo grado así como con cáncer cervicouterino, un incremento de citocinas como TNF- $\alpha$  e IL-1<sup>5</sup>.

Una respuesta T helper 1 (TH1) podría ser importante en la eliminación del virus, ya que acentúa la respuesta celular mediante la producción de IL-2 e IFN- $\gamma$ . La respuesta Th2 incrementa la inmunidad humoral y, en consecuencia, se libera IL-4 e IL-10<sup>6</sup>. Sin embargo, una respuesta Th2 puede producir un control inadecuado del proceso infeccioso del VPH, debido a que se ha encontrado una disminución en la expresión de IL-2 y un incremento de IL-4 en lesiones de alto grado<sup>7</sup>, además de sobreexpresión de IL-10 en lesiones de alto grado comparadas con las lesiones de bajo grado y tejido cervical normal<sup>8,9</sup>.

En lesiones asociadas al VPH se encontró que, tanto las células dendríticas como las células mieloides del estroma, expresan la enzima IDO, conocida por su papel en la inducción de células T supresoras, lo cual pudiera contribuir a la inmunosupresión de las células del sistema inmune localizadas en el microambiente tumoral, como las células NK<sup>10</sup>, y facilitar el crecimiento tumoral.

Indoleamina es la enzima encargada de catabolizar el triptofano y está codificada por el gen localizado en el cromosoma 8p12. En 1990, Munn DH, Mellor AL, et al. reportaron que la actividad de IDO es esencial en ratones para prevenir el rechazo alógeno de la madre al feto debido a inmunidad mediada por células T. Estudios subsecuentes han extendido ampliamente el papel inmunosupresor de IDO en una variedad de infecciones crónicas, que incluyen infecciones virales, parasitarias y bacterianas en el ser humano<sup>11,12</sup>.

Se ha reportado que en células de cáncer cervicouterino y en adenocarcinoma cervical IDO se encuentra sobreexpresada, mientras que las células estromales adyacentes carecen de dicha expresión. En contraste, no se expresa en epitelio escamoso cervical o en las glándulas endocervicales<sup>13</sup>.

La HO-1 es la principal enzima implicada en el catabolismo del grupo hemo y da lugar a tres productos fundamentales: biliverdina, hierro libre y monóxido de carbono<sup>14</sup>. Tiene un papel importante en la modulación de procesos inflamatorios y en los mecanismos de defensa antioxidante que posee el organismo ante la presencia de algún daño y en el bloqueo de los procesos apoptóticos<sup>15,16</sup>. Esta enzima es sobreexpresada en cáncer de páncreas, colon y pulmón, en donde favorece la proliferación tumoral y resistencia a la terapia antitumoral<sup>17,18</sup>. La inducción de HO-1 en células tumorales, sometidas a algún agente estresor, incrementa su resistencia a la apoptosis. Asimismo, la inhibición de esta

enzima conduce a la reducción del crecimiento tumoral y a un incremento en la sensibilidad a la quimioterapia<sup>19</sup>. En nuestro laboratorio observamos que en células NK en cocultivo con células de cáncer cervicouterino tratadas previamente con un inhibidor específico de HO-1, la producción de IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  por las células NK se incrementó en comparación con aquéllas que estuvieron en contacto con líneas celulares sin tratamiento<sup>20</sup>.

Sin embargo, se desconoce el efecto que puedan tener citocinas como IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  en líneas celulares de cáncer de cervicouterino sobre la expresión de IDO y HO-1, así como la actividad citotóxica de células NK en células de cáncer cervicouterino pretratadas con estos inhibidores.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Cultivo celular

Las líneas celulares HeLa (VPH 18+), SiHa (VPH 16+), C-33A (VPH-) fueron donadas por P. Boukamp (DKFZ Heidelberg, Alemania), se mantuvieron en medio DMEM (Gibco, Life Technologies, Grand Island, Nueva York, EE.UU.) suplementado con 10% de suero fetal bovino, libre de LPS (Gibco), 100 U de penicilina y 100  $\mu$ g de estreptomina por cada mililitro de medio (Gibco) y L-glutamina al 1% (Gibco). Para expandir las células NK-92 (ATCC n.º CRL-2407) se utilizó medio de cultivo RPMI 1640 (Gibco) suplementado con un 15% de suero fetal bovino, libre de LPS, 100 U de penicilina y 100  $\mu$ g de estreptomina por cada mililitro de medio, L-glutamina al 1% y 80 U/ml de IL-2 (Biolegend, San Diego, CA, EE.UU.). Todas las líneas celulares se incubaron a 37 °C en una atmósfera húmeda con un 5% de CO<sub>2</sub>.

Para determinar la expresión de las enzimas IDO y HO-1, las líneas de cáncer cervicouterino se sembraron en placas de p-100 (1 x 10<sup>6</sup> células por placa), y se trataron con TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  (Biolegend), IL-10 o IL-4 (eBioscience, San Diego, CA, EE.UU.) a una concentración de 20 ng/ml, en medio de cultivo DMEM suplementado, durante 3, 6 y 12 h a 37 °C y con un 5% de CO<sub>2</sub>.

Las líneas tumorales HeLa, SiHa y C-33A se sembraron en frascos de cultivo y se trataron, de manera independiente, con protoporfirina de estaño IX (SnPP; Frontier Scientific, Inc. Logan, UT, EE.UU.), inhibidor de HO-1, a una concentración de 25  $\mu$ M y 1-L-metil triptófano (1-MT; Sigma-Aldrich), inhibidor de IDO, a una concentración de 2.5 mM, ambos durante 48 h.

### Valoración de las enzimas indoleamina y hemooxigenasa 1

Al finalizar los tratamientos con las citocinas, las líneas de cáncer se lavaron con PBS (Gibco) y se fijaron con solución

fijadora (BioLegend) durante 20 min. Después de realizar un lavado con solución de permeabilización (BioLegend), se permeabilizaron durante 5 min con esta solución. Las células se marcaron con los anticuerpos primarios: ratón anti-HO-1 humano (abcam, Cambridge, MA, EE.UU.) y ratón anti-IDO-1 humano (AbD serotec, Oxford, Reino Unido) durante 30 min. Posteriormente se incubaron con los anticuerpos secundarios: cabra antirratón inmunoglobina G (IgG) acoplado con isotiocianato de fluoresceína (FITC; abcam) y conejo antirratón IgG acoplado con ficoeritrina (PE; AbD serotec), durante 30 min, protegidos de la luz. Posterior a la incubación con anticuerpos se realizó un lavado con PBS, se fijaron las células con paraformaldehído al 0.5% (Sigma) en PBS y se analizaron en el citómetro de flujo EPICS-XL (Beckman Coulter Corp.). Los datos se analizaron usando el *software* WINMDI versión 2.9. Se adquirieron al menos 20,000 eventos para cada muestra. Se obtuvieron el porcentaje de expresión y la media geométrica de la intensidad de fluorescencia media de todos los grupos experimentales. Los datos se representaron como la media del porcentaje de expresión.

### Valoración de muerte celular en tiempo real

Se sembraron 5,000 células tumorales pretratadas o no con los inhibidores específicos de las enzimas HO-1 e IDO en la placa de 96 pozos (E-plate; Roche), siguiendo las instrucciones del manual del xCELLigence Real Time Cell Analyzer (RTCA; Roche); se agregaron las células NK suficientes para cubrir el rango blanco:efector 1:20 y se mantuvo el cocultivo durante 4 h.

Se obtuvo el índice celular normalizado (nCI) mediante el *software* RTCA, y a partir de éste se calculó el porcentaje de lisis usando la fórmula: % lisis = [nCI (no efectoras) x nCI (efectoras)]/nCI (no efectoras) x 100. Los resultados se expresan como el promedio de al menos tres experimentos independientes realizados por triplicado.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se obtuvieron las medias y la desviación estándar de al menos tres observaciones por triplicado de cada uno de los grupos. Los datos se analizaron por prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Valores con  $p \leq 0.05$  se consideraron significativamente diferentes.

### RESULTADOS

Interferón  $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-4 e IL-10 reducen la expresión de HO-1 en líneas de cáncer cervicouterino: para evaluar el efecto del tratamiento de las citocinas en la expresión de HO-1, las líneas HeLa, SiHa y C-33A fueron tratadas con 20 ng/ml de IL-4, IL-10, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  durante 3, 6 y 12 h. La expresión de HO-1 en HeLa disminuyó de manera significativa ( $p < 0.05$ ) desde las 3 h de tratamiento con IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , mientras que IL-4 e IL-10, a las 12 h de tratamiento inducen una disminución en la expresión (Fig. 1).

En SiHa sólo el tratamiento con IFN- $\gamma$  indujo modificaciones en la expresión de la enzima, puesto que la incrementó a las 3 y 6 h ( $p < 0.05$ ) posteriores a la adición de la citocina. En C-33A, el IFN- $\gamma$  incrementó la expresión de la enzima HO-1 a las 6 h de tratamiento, mientras que el TNF- $\alpha$  indujo un aumento en la expresión de la enzima a las 3 h, manteniendo este incremento hasta las 6 h comparadas con las células sin tratar.

La expresión de IDO en líneas celulares de cáncer cervicouterino se incrementa durante tiempos cortos de tratamiento con las citocinas. En la Fig. 2 se muestran las gráficas de la expresión proteica de la enzima IDO posterior a los tratamientos con las citocinas durante 3, 6 y 12 h. La expresión de IDO se incrementa en HeLa y SiHa a las 3 h, y en C-33A a las 12 h de tratamiento con IL-4. Sin embargo, en general no hay cambios significativos en las líneas de cáncer cervicou-

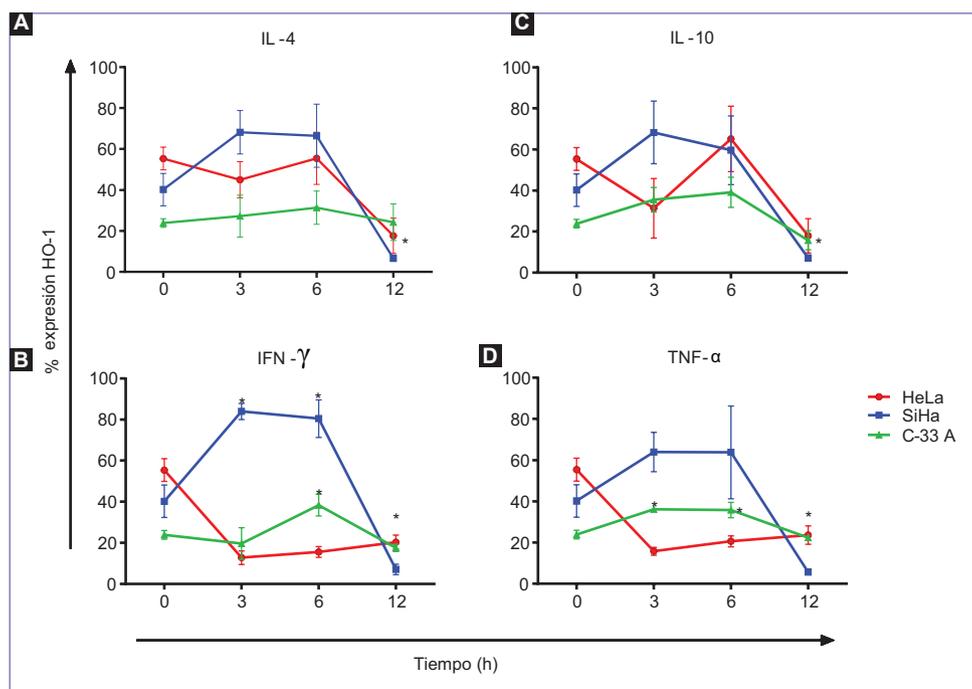


Figura 1. Cinética de expresión de HO-1. Las líneas celulares de cáncer cervicouterino HeLa, SiHa y C-33A se trataron con: A) IL-4, B) IL-10, C) IFN- $\gamma$  y D) TNF- $\alpha$  durante 3, 6 y 12 h. Las barras representan el error estándar de la media. El tiempo 0 se considera como la expresión basal (\* $p < 0.05$ ).

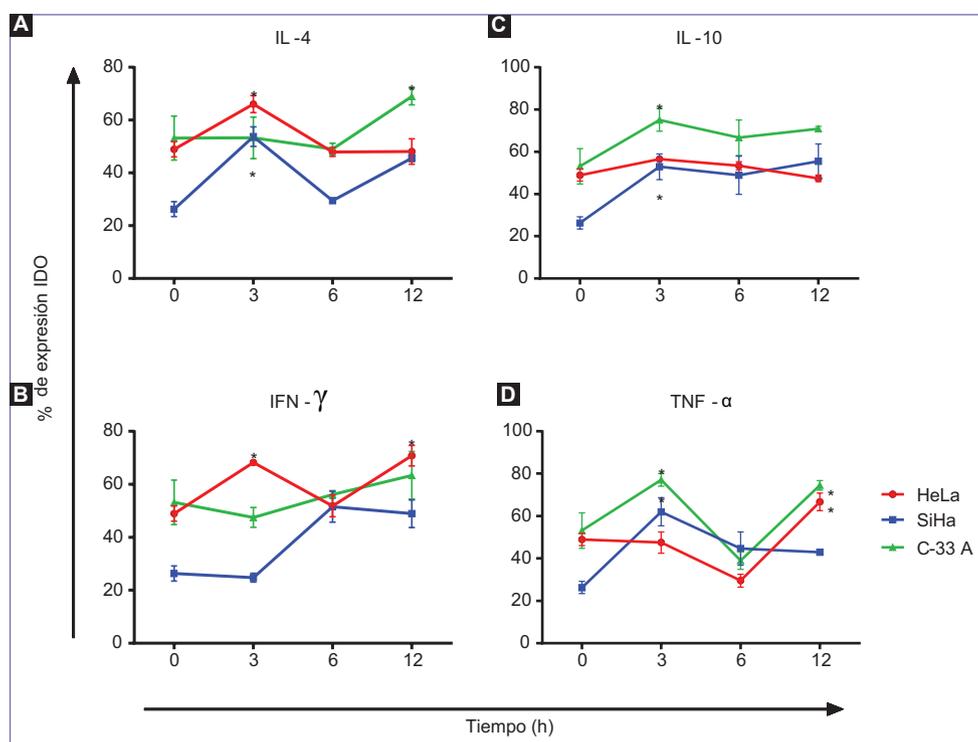


Figura 2. Cinética de expresión de la enzima IDO. HeLa, SiHa y C-33A se trataron durante 3, 6 y 12 h con: A) IL-4, B) IL-10, C) IFN- $\gamma$  y D) TNF- $\alpha$ . Las barras representan el error estándar de la media. El tiempo 0 se considera como la expresión basal (\* $p < 0.05$ ).

terino con respecto a los niveles basales observados en estas líneas celulares. Cuando SiHa y C-33A fueron tratadas con IL-10, la expresión de IDO se incrementó significativamente a las 3 h de tratamiento ( $p < 0.05$ ).

El tratamiento con IFN- $\gamma$  induce un incremento en la expresión de la enzima en las células HeLa durante las primeras 3 h ( $p < 0.05$ ), disminuyendo progresivamente respecto al tiempo de tratamiento hasta alcanzar una expresión similar al grupo basal. En SiHa se observa un incremento de la enzima IDO a partir de las 6 y 12 h ( $p < 0.05$ ). Las células de cáncer de cérvix fueron tratadas con TNF- $\alpha$ , y se observa un incremento en la expresión de IDO en SiHa y C-33A a las 3 y 12 h ( $p < 0.05$ ).

Valoración de citotoxicidad mediada por células NK en las células tumorales tratadas con el inhibidor de HO-1 (SnPP) e IDO (1-MT), para evaluar la participación de HO-1 e IDO expresadas por las líneas de cáncer de cervicouterino en la resistencia a la actividad citotóxica de células NK: las células tumorales fueron pretratadas con inhibidores específicos de estas enzimas y posteriormente se realizó cocultivo con células NK, evaluando la lisis celular mediada por NK en tiempo real. En la Fig. 3 se muestra el porcentaje de lisis de las líneas HeLa, SiHa y C-33A mediado por células NK. La inhibición de HO-1 en las líneas tumorales favoreció un incremento en el porcentaje de lisis, de manera significativa en HeLa (VPH 18+). Por otro lado, la inhibición de IDO en las líneas tumorales favoreció un incremento en el porcentaje de lisis en células SiHa comparado con las células sin tratar con el inhibidor (VPH 16+).

## DISCUSIÓN

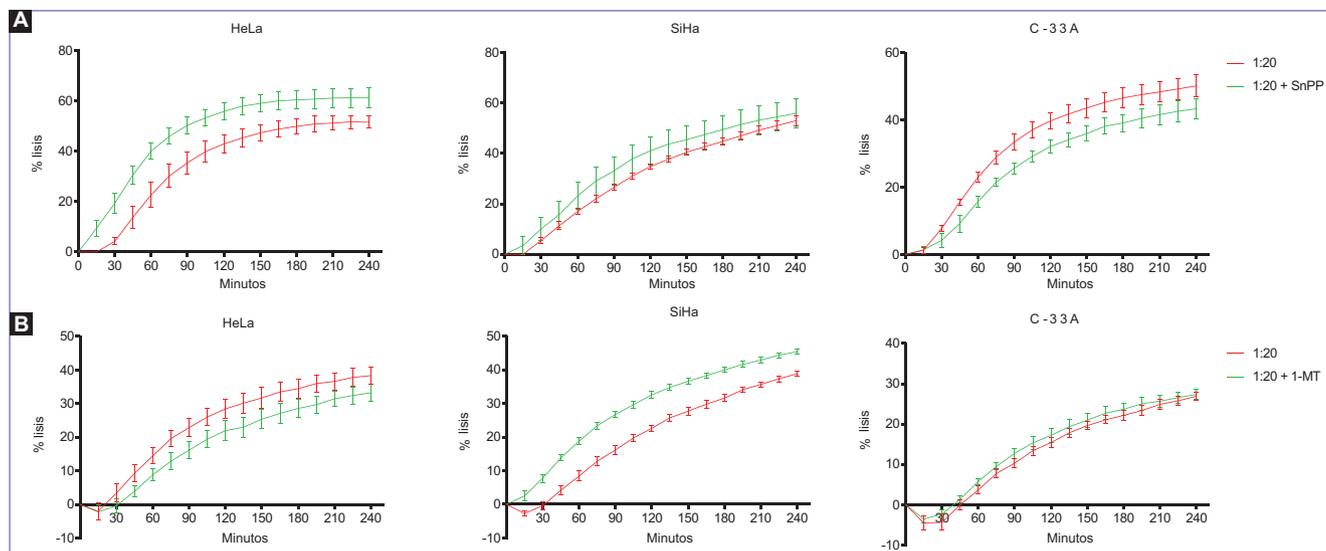
Las células del sistema inmune y la liberación de sus mediadores solubles, como citocinas, puede moldear las células

tumorales, favoreciendo los cambios para que éstas produzcan moléculas que normalmente no expresarían, mismas que le permitirán evadir la apoptosis, proliferar sin control e incluso evadir la respuesta inmune<sup>21,22</sup>. Dentro de las moléculas que las células tumorales pueden expresar encontramos ciertas citocinas, (p. ej., IL-10 y factor de crecimiento transformante  $\beta$  [TGF- $\beta$ ], quimiocinas receptor de quimiocina tipo 2 (CCR2) o enzimas tales como IDO y HO-1<sup>23,24</sup>.

Se ha reportado la sobreexpresión de HO-1 e IDO en diferentes tipos de cáncer, incluido el cáncer cervicouterino<sup>20,25,26</sup>. Los mecanismos de regulación de estas enzimas van desde factores de transcripción, activados por estímulos externos, hasta los productos de la actividad de las enzimas<sup>27</sup>. La expresión de IDO en respuesta a citocinas es dependiente del tipo celular<sup>28</sup>, igual que HO-1. Por ejemplo, se ha reportado que en líneas tumorales de glioblastoma humano, el IFN- $\gamma$  suprime la expresión de HO-1 y el TNF- $\alpha$  no tiene efecto alguno en la expresión de esta enzima<sup>29</sup>. Estas variaciones las observamos en nuestro estudio, en el cual, a pesar de que las tres líneas de cáncer cervicouterino son células epiteliales, la respuesta a las citocinas fue diferente en cada una de éstas.

En la expresión de HO-1 en la línea celular SiHa observamos, posiblemente, el fenómeno de redundancia entre las citocinas, puesto que la variación en la expresión de las enzimas con respecto al tiempo es la misma para las cuatro citocinas.

El IFN- $\gamma$  induce un incremento en la expresión de IDO en las líneas de cáncer de cérvix HeLa y SiHa durante las primeras horas de tratamiento; en C-33A la expresión se incrementa hasta las 12 h. En diferentes tipos celulares el IFN- $\gamma$  es capaz de inducir la expresión de IDO<sup>30-32</sup>. En líneas de células epiteliales HLE-B3, la actividad de la enzima IDO se incrementa de manera proporcional a la concentración de IFN- $\gamma$ <sup>33</sup>.



**Figura 3.** Actividad citotóxica de células NK en cocultivo con células de cáncer cervicouterino. Las células HeLa, SiHa y C-33A se pretrataron o no con: **A)** inhibidor de IDO (1-MT) y **B)** inhibidor de HO-1 (SnPP). Se determinó la citotoxicidad mediada por células NK en tiempo real mediante la determinación de la impedancia. Las barras representan el error estándar de la media.

El TNF- $\alpha$ , particularmente en SiHa, induce un incremento en la expresión de IDO. Con respecto al TNF- $\alpha$ , no se ha observado que tenga algún efecto sobre la expresión de esta enzima<sup>32,34,35</sup>; sin embargo, es capaz de potenciar la expresión de la misma cuando se combina con otras citocinas proinflamatorias<sup>30,32</sup>. En nuestro estudio encontramos que el TNF- $\alpha$  induce cambios en la expresión, independientemente del tipo celular.

Con respecto a IL-10, esta citocina induce un incremento en la expresión de IDO durante las primeras 12 h en las tres líneas de cáncer de cervicouterino, siendo éste menor en células HeLa. En otros estudios se ha reportado que IL-10 incrementa la expresión de la enzima IDO en linfocitos T reguladores<sup>36,37</sup>.

Con base en nuestras observaciones, HO-1 tiene un rol protector en células HeLa (VPH 18+), ya que al inhibir esta enzima se incrementa la actividad citotóxica de las células NK, mientras que la enzima IDO protege a la célula tumoral SiHa (VPH 16+) de la citotoxicidad de las células NK. Esto es interesante, ya que nos indica diferentes mecanismos protectores para evadir la respuesta inmune, en particular la ejercida por células NK, como se demuestra en este estudio. Estos mecanismos probablemente estén relacionados con la infección y tipos del VPH, ya que en la línea C-33A, negativa a VPH, no se observaron estas diferencias.

Cabe resaltar que los cambios que observamos en nuestro estudio en la expresión de las enzimas, al ser retadas con las citocinas, se presentaron en tiempos cortos de tratamiento, esto debido a que son enzimas de respuesta al estrés, lo que confiere un papel protector a las células que las expresan<sup>28,38</sup>. Es interesante señalar que este rol protector se confirmó cuando se inhibió tanto a HO-1 e IDO, y las células se volvieron más sensibles a la muerte celular mediada por células NK.

## CONCLUSIONES

La enzima HO-1 disminuye cuando las células tumorales son tratadas con las diferentes citocinas, por lo que otras citoci-

nas o moléculas pueden estar involucradas en su regulación. La enzima supresora IDO es regulada positivamente por IL-10 en HeLa y SiHa, por lo cual podría formar parte de los mecanismos de escape tumoral en cáncer cervicouterino. La actividad citotóxica de células NK se incrementa en células HeLa pretratadas con el inhibidor de HO-1 y en células SiHa pretratadas con el inhibidor de IDO.

## AGRADECIMIENTOS

Al Fondo de Investigación en Salud, por el financiamiento obtenido para la realización de este trabajo FIS/IMSS/PROT/508, y a la Red Temática del CONACYT de Inmunología en Cáncer y Enfermedades Infecciosas INMUNOCANEI-CONACYT N.º 280135.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):69-90.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
- Jayshree RS, Sreenivas A, Tessa M, Krishna S. Cell intrinsic & extrinsic factors in cervical carcinogenesis. *Indian J Med Res.* 2009;130(3):286-95.
- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodríguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007;370:890-907.
- Jabbour HN, Sales KJ, Catalano RD, Norman JE. Inflammatory pathways in female reproductive health and disease. *Reproduction.* 2009;138:903-19.
- Mosmann TR, Cherwinski H, Bond M, Giedlin M, Coffman R. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol.* 1986;136(7):2348-57.

7. Al-Saleh W, Giannini SL, Jacobs N, et al. Correlation of T-helper secretory differentiation and types of antigen-presenting cells in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *J Pathol.* 1998;184(3):283-90.
8. Giannini SL, Al-Saleh W, Piron H, et al. Cytokine expression in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix: implications for the generation of local immunosuppression. *Clin Exp Immunol.* 1998;113(2):183-9.
9. Peghini BC, Abdalla DR, Barcelos AC, Teodoro Ld, Murta EF, Michelin MA. Local cytokine profiles of patients with cervical intraepithelial and invasive neoplasia. *Human Immunol.* 2012;73(9):920-6.
10. Kobayashi A, Weinberg V, Darragh T, Smith-McCune K. Evolving immunosuppressive microenvironment during human cervical carcinogenesis. *Mucosal Immunol.* 2008;1(5):412-20.
11. Katz JB, Muller AJ, Prendergast GC. Indoleamine 2,3-dioxygenase in T-cell tolerance and tumoral immune escape. *Immunol Rev.* 2008;222:206-21.
12. Liu X, Newton R, Friedman S, Scherle P. Indoleamine 2,3-dioxygenase, an emerging target for anti-cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets.* 2009;9(8):938-52.
13. Inaba T, Ino K, Kajiyama H, et al. Indoleamine 2, 3-dioxygenase expression predicts impaired survival of invasive cervical cancer patients treated with radical hysterectomy. *Gynecol Oncol.* 2010;117(3):423-8.
14. Chabannes D, Hill M, Merieau E, et al. Arole for heme oxygenase-1 in the immunosuppressive effect of adult rat and human mesenchymal stem cells. *Blood.* 2007;110(10):3691-4.
15. Piantadosi CA, Withers CM, Bartz RR, et al. Heme oxygenase-1 couples activation of mitochondrial biogenesis to anti-inflammatory cytokine expression. *J Biol Chem.* 2011;286(18):16374-85.
16. Ryter SW, Alam J, Choi AMK. Heme Oxygenase-1/Carbon Monoxide: From Basic Science to Therapeutic Applications. *Physiol Rev.* 2006;86(2):583-650.
17. Berberat PO, Dambrauskas Z, Gulbinas A, et al. Inhibition of Heme Oxygenase-1 Increases Responsiveness of Pancreatic Cancer Cells to Anticancer Treatment. *Clin Cancer Res.* 2005;11(10):3790-8.
18. Castronuovo CC, Sacca PA, Meiss R, et al. Homeostatic response under carcinogen withdrawal, heme oxygenase 1 expression and cell cycle association. *BMC Cancer.* 2006;6:286.
19. Simon T, Anegon I, Blancou P. Heme oxygenase and carbon monoxide as an immunotherapeutic approach in transplantation and cancer. *Immunotherapy.* 2011;3:15-8.
20. Gómez-Lomelí P, Bravo-Cuellar A, Hernández-Flores G, et al. Increase of IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  production in CD107a+ NK-92 cells co-cultured with cervical cancer cell lines pre-treated with the HO-1 inhibitor. *Cancer C Int.* 2014;14(1):100.
21. Bhatia A, Kumar Y. Cancer Immunoediting: Immunosurveillance, Immune Equilibrium, and Immune Escape, In: Rezaei N. (eds) *Cancer Immunology.* Springer, Berlin, Heidelberg. 2015;195-208.
22. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
23. Cavallo F, De Giovanni C, Nanni P, Forni G, Lollini PL. 2011: the immune hallmarks of cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2011;60(3):319-26.
24. Zitvogel L, Tesniere A, Kroemer G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. *Nature Rev Immunol.* 2006;6:715-27.
25. Takikawa O. Clinical aspects of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO)-initiated tryptophan metabolism: IDO is a target of drug discovery for various diseases. *International Congress Series.* 2007;1304:290-7.
26. Was H, Dulak J, Jozkowicz A. Heme oxygenase-1 in tumor biology and therapy. *Current Drug Targets.* 2010;11:1551-70.
27. Kim KM, Pae HO, Zheng M, et al. Carbon monoxide induces heme oxygenase-1 via activation of protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase and inhibits endothelial cell apoptosis triggered by endoplasmic reticulum stress. *Circ Res.* 2007;101(9):919-27.
28. Mellor AL, Munn DH. IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. *Nature Rev Immunol.* 2004;4:762-74.
29. Takahashi K, Nakayama M, Takeda K, Fujita H, Shibahara S. Suppression of heme oxygenase-1 mRNA expression by interferon-gamma in human glioblastoma cells. *J Neurochem.* 1999;72(6):2356-61.
30. Babcock TA, Carlin JM. Transcriptional activation of indoleamine dioxygenase by interleukin 1 and tumor necrosis factor  $\alpha$  in interferon-treated epithelial cells. *Cytokine.* 2000;12(6):588-94.
31. Munn DH, Mellor AL. Indoleamine 2, 3-dioxygenase and tumor-induced tolerance. *J Clin Investigation.* 2007;117:1147-54.
32. Robinson CM, Hale PT, Carlin JM. NF- $\kappa$ B activation contributes to indoleamine dioxygenase transcriptional synergy induced by IFN- $\gamma$  and tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Cytokine.* 2006;35(1):53-61.
33. Mailankot M, Nagaraj RH. Induction of indoleamine 2, 3-dioxygenase by interferon-gamma in human lens epithelial cells: apoptosis through the formation of 3-hydroxykynurenine. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010;42(9):1446-54.
34. Braun D, Longman RS, Albert ML. A two-step induction of indoleamine 2, 3 dioxygenase (IDO) activity during dendritic-cell maturation. *Blood.* 2005;106(7):2375-81.
35. Däubener W, Mackenzie CR. IFN activated indoleamine 2,3- dioxygenase activity in human cells is an antiparasitic and an antibacterial effector mechanism. *Adv Exp Med Biol.* 1999;467:517-24.
36. Battaglia M, Gianfrani C, Gregori S, Roncarolo MG. IL-10- Producing T Regulatory Type 1 Cells and Oral Tolerance. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1029:142-53.
37. Mocellin S, Marincola FM, Young HA. Interleukin-10 and the immune response against cancer: a counterpoint. *J Leukoc Biol.* 2005;78(5):1043-51.
38. Keyse SM, Tyrrell RM. Heme oxygenase is the major 32-kDa stress protein induced in human skin fibroblasts by UVA radiation, hydrogen peroxide, and sodium arsenite. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86(1):99-103.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Radioterapia en porocarcinoma ecrino: revisión de la literatura

Plácido Domingo Esqueda-Guerrero<sup>1,2,\*</sup> y María Yicel Bautista-Hernández<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Radioterapia; <sup>2</sup>Médico residente de Radiooncología; <sup>3</sup>Servicio de Radioterapia. Hospital General de México, Ciudad de México, México

Recibido el 7 de agosto de 2017; aceptado el 9 de septiembre de 2017  
 Disponible en Internet el 19 de diciembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Radioterapia;  
 Porocarcinoma ecrino;  
 Poroma ecrino  
 maligno

### KEY WORDS

Radiotherapy;  
 Eccrine  
 porocarcinoma;  
 Malignant eccrine  
 poroma

**Resumen Introducción:** El porocarcinoma ecrino es una enfermedad originada en la porción intradérmica ductal de las glándulas sudoríparas, con una incidencia de 0.2 por cada millón de habitantes. Se presenta más frecuentemente en el sexo femenino, en pacientes de más de 70 años y principalmente en los miembros inferiores. No se conoce su etiología de manera precisa; sin embargo, se ha asociado a diversas enfermedades. **Caso clínico:** Mujer de 79 años de edad, con dermatosis en la cara externa de pierna izquierda, de la cual se realizó toma de biopsia (21 de noviembre de 2014) con reporte de porocarcinoma ecrino. Se ofreció manejo quirúrgico como primera instancia, el cual fue rechazado por la paciente, por lo que se trató con radioterapia externa (abril y mayo de 2015). Durante el tratamiento la paciente presentó únicamente radiodermatitis de grado I. Seguimiento de 24 meses con adecuada evolución. **Discusión:** Se trata de una enfermedad que se puede presentar *de novo* o secundaria a un poroma ecrino. No existe un consenso para su tratamiento a nivel mundial; sin embargo, el tratamiento más frecuentemente utilizado es mediante cirugía como modalidad única de tratamiento. En el caso presentado se explora el tratamiento con radioterapia externa de forma radical como una opción de manejo, con resultados similares al tratamiento quirúrgico en el control de la enfermedad. **Conclusiones:** La radioterapia externa como tratamiento radical puede ser una opción terapéutica en esta enfermedad, logrando control local y a distancia de la enfermedad; sin embargo, se requieren más estudios que lo sustenten. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

**Abstract Introduction:** The eccrine porocarcinoma is a pathology originated in the ductal intradermic portion of the sweat gland, with an incidence of 0.2 per million of habitants. It is more frequently in women above 70 years old and mostly lower extremities. The etiology is not known precisely, nevertheless it is been associated to several pathologies. **Clinical Case:** Female, 79 years old, with a dermal injury on the outer side of the left leg, from which a biopsy was performed (11/21/14) resulting an eccrine porocarcinoma, surgical treatment was offered as first option, but it was rejected by the patient, so she was treated with external beam radiotherapy (April-May 2015), during the treatment, skin toxicity grade 1 was shown. Follow up of 24 months with adequate evolution. **Discussion:** This

\*E-mail para correspondencia: [esqueda\\_domingo@hotmail.com](mailto:esqueda_domingo@hotmail.com) (P.D. Esqueda-Guerrero)

is a pathology that can be presented de novo or secondary to an eccrine poroma. There is no consensus for their treatment in the whole world, however the most used treatment is by surgical resection as a single modality. In the clinical case presented, the treatment with radical external beam radiotherapy is explored as a management option, with similar results in disease control compared to the surgical treatment. **Conclusions:** Radical external beam radiotherapy can be a option to treat this pathology, achieving local and remote control of the disease, however further studies are required to support what we have previously discussed.

## INTRODUCCIÓN

El porocarcinoma ecrino es una tumoración maligna de la piel originada de la porción intradérmica ductal de las glándulas sudoríparas ecrinas. Esta enfermedad también es conocida como hidroacantoma maligno simple, poroma displásico, siringoacantoma maligno o poroma ecrino intraepidérmico maligno, entre otros términos<sup>1</sup>. Fue descrita por Pinkus y Mehran en el tobillo de una mujer de 82 años en 1963, y hay un número muy reducido de reportes alrededor del mundo desde entonces<sup>2,3</sup>. Su incidencia es ligeramente mayor en el sexo femenino, localizándose el 40% en miembros inferiores y el 20% en la región de cabeza y cuello<sup>4</sup>. Se ha asociado a la enfermedad de Paget extramamaria, sarcoidosis, leucemia linfocítica crónica, anemia perniciosa, linfoma de Hodgkin, exposición a radiación ionizante superficial crónica y traumatismos<sup>5</sup>.

Existe poca experiencia en el manejo del porocarcinoma ecrino, por lo que no existe un consenso terapéutico de esta enfermedad, típicamente manejado quirúrgicamente. Presentamos un caso de porocarcinoma ecrino, localizado en la porción lateral del tercio medio de la pierna de una paciente, la cual se trató con radioterapia externa, debido a que rechazó el procedimiento quirúrgico como primera opción de manejo. Se presenta el caso y se realiza revisión de la literatura médica.

## CASO CLÍNICO

La paciente es una mujer de 79 años de edad, sin antecedentes de importancia para el padecimiento actual, el cual empieza en 2014 con dermatosis en cara la externa de la pierna izquierda caracterizada por hiperchromía, crecimiento indolente y progresivo, acompañada de prurito y descamación de aproximadamente 5 x 6 cm. La paciente acude al Hospital General de México, donde fue valorada por el Servicio de Dermatología. Se le realiza toma de biopsia (21 de noviembre de 2014), con resultado histopatológico de porocarcinoma ecrino, por lo que se refiere al Servicio de Oncología. Es valorada por el Servicio de Tumores Mixtos (11 y 23 de marzo de 2015) y se le ofrece tratamiento quirúrgico, el cual fue rechazado por la paciente, por lo que se refiere al Servicio de Radiooncología para otorgar tratamiento con radioterapia externa (02 de abril de 2015), donde se encuentran con lesión dérmica queratósica en el tercio medio de la pierna izquierda en la cara posterolateral de 5 x 6 cm, con presencia de costra hemática y nodulaciones elevadas dentro del área (Fig. 1), sin adenopatías. Se realiza telerradiografía de tórax (11 de marzo de 2015), sin evidencia de enfermedad metastásica, por lo que se consideró candidata a recibir tratamiento con radioterapia externa con dosis de

60 Gy en 30 fracciones mediante bomba de Cobalto-60 con energía de 1.25 MV mediante un campo directo, con uso de *bolus* de cera de 0.5 cm, aceptado bajo previo consentimiento informado, realizándose simulación convencional el 13 de abril de 2015 (Fig. 2) e iniciando tratamiento el 30 de abril de 2015. Se revaloró a las 10 sesiones de tratamiento, encontrando la lesión con bordes lisos y mayor regularidad; a las 22 sesiones de tratamiento se vuelve a valorar, con presencia de radiodermatitis de grado I (Fig. 3), la cual se resolvió con tratamiento tópico un mes después de finalizar el tratamiento (Fig. 4). En la actualidad, con un seguimiento de 24 meses, la paciente no muestra datos clínicos de recurrencia locorregional ni evidencia de enfermedad metastásica a distancia (Fig. 5).

## DISCUSIÓN

El porocarcinoma ecrino fue descrito originalmente en 1963 por Pinkus y Mehregan. Cuenta con una incidencia de 0.2 por cada millón de habitantes y de 0.005% dentro de los tumores epiteliales<sup>2,3</sup>. A pesar de haber reportes descritos en pacientes desde los 37 años, es más común en adultos mayores de 70 años de edad y corresponde en el 70% de los casos a mujeres, como el caso que presentamos<sup>6,7</sup>. La localización anatómica de esta enfermedad se reporta de manera más frecuente en los miembros inferiores, como en el caso de nuestra paciente, reportándose hasta en un 40%, y en la región de cabeza y cuello en un 20%; sin embargo, en algunas series se reporta de manera equitativa<sup>4,6</sup>.

Se considera que esta enfermedad puede presentarse *de novo* o secundaria a la presencia de un poroma ecrino



Figura 1. Lesión dérmica inicial de 5 x 6 cm localizada en la cara posterolateral de la pierna izquierda, con presencia de marcas fiducias en bordes para simulación convencional.



Figura 2. Lesión dérmica cubierta por bolus de cera de 0.5 cm de grosor durante simulación convencional.



Figura 4. Resolución de la radiodermatitis.



Figura 3. Radiodermatitis seca de grado I en la sesión 22 de tratamiento.



Figura 5. A los 24 meses de seguimiento, sin toxicidad ni lesión tumoral.

de larga evolución (30-50%), con progresión en aproximadamente el 25% de los casos a los 20 años<sup>4,8</sup>. El porocarcinoma ecrino emerge de la porción ductal intraepidérmica de la glándula sudorípara, específicamente de las células del acrosiringio<sup>9</sup>.

Clínicamente se presenta como una lesión nodular (46% de los casos), multinodular (40%) y, en menor medida, en forma de placas, que se pueden acompañar de lesiones verrugosas, atróficas y exofíticas en un 21%, además de úlceras<sup>7</sup>. Otra de las presentaciones clínicas es a modo de una lesión papular única, aperlada, de crecimiento lento, que recuerda al carcinoma de células basales, el cual es un diagnóstico diferencial obligado<sup>10</sup>. Otros datos clínicos pueden ser la presencia de prurito local (33% de los casos), dolor (40%) y sangrado espontáneo de la lesión (13%). En el caso presentado fue mediante una lesión multinodular, pruriginosa, no dolorosa y presencia de costra hemática concordante con lo descrito en la literatura médica<sup>7</sup>.

Histológicamente el porocarcinoma ecrino se presenta irregular con población de epitelio basaloide poromatoso con diferenciación ductal y atipia celular<sup>6</sup>. Caracterizado por células pleomórficas con hiper cromía nuclear e importante actividad mitótica, rodeada de lúmenes ductales, pudiéndose encontrar con una variante intraepidérmica (*in situ*)

en el 10-15% de los casos, el cual presenta crecimiento horizontal e infiltración pagetoide<sup>7</sup>. El porocarcinoma ecrino invasivo se presenta en el 90% de los casos y se caracteriza por un crecimiento extenso de bandas de células tumorales con pleomorfismo nuclear, proliferación asimétrica intradérmica, importante actividad mitótica y presencia de áreas necróticas con estructuras ductales múltiples<sup>7</sup>. Existen tres patrones de bordes tumorales: el infiltrativo, que presenta un margen inferior pobremente definido con grupos celulares infiltrando la dermis (similar a un carcinoma basocelular infiltrativo); el desplazante, en el que se observa un tumor polipoide con límite dérmico distinto, y el pagetoide, con esparcimiento intraepidérmico que emula la enfermedad de Paget<sup>11</sup>. Se han observado diferentes patrones histopatológicos: comedonecrosis (32-45%), diferenciación escamosa (42%), necrosis difusa (64%), formación ductal madura (36%), colonización melanocítica (21%) y patrón bowenoide (20-30% de los casos), por lo que histológicamente exige la realización de diagnósticos diferenciales, en los cuales destaca el carcinoma escamocelular debido a la diferenciación escamosa presentada<sup>7</sup>. Para esto se realizan tinciones especiales de inmunohistoquímica, una de las cuales es con antígeno de membrana epitelial, que tiñe positivamente las células poroides del porocarcinoma ecrino. También se puede rea-

lizar con antígeno carcinoembrionario, la anticitoqueratina 5.2 y la citoqueratina 19, la cual es útil para su diferenciación del carcinoma escamocelular. En el caso de la tinción con S100, ésta delinea los ductos en el porocarcinoma ecrino y tiñe las células mioepiteliales de las porciones glandulares, mientras que las hendiduras de éste son negativas<sup>3,8</sup>.

El porocarcinoma ecrino cuenta con una escueta descripción de sus factores pronósticos. En general se sabe que alrededor del 20% de estos tumores presentarán recurrencia, el 20%, metástasis en ganglios linfáticos regionales, y el 10%, metástasis a distancia<sup>12,13</sup>.

Como factores asociados al tumor está la presencia de tumoraciones primarias > 5 cm, como es el caso de nuestra paciente; se tiende a una mayor incidencia de enfermedad ganglionar regional, la cual no fue presentada en este caso. Asimismo, algunas características clínicas, como la presencia de ulceración, crecimiento repentino y veloz, sangrado espontáneo, presencia de dolor, prurito y la multinodularidad de la lesión, se asocian a un peor pronóstico<sup>7,14,15</sup>.

Algunas características histológicas están reportadas como factores predictivos de comportamiento agresivo, como la presencia de 14 o más mitosis por campo de alto poder, invasión linfovascular, tumoración primaria con profundidad > 7 mm y presencia de márgenes infiltrativos<sup>5</sup>. La presencia de enfermedad metastásica, ya sea visceral o ganglionar regional en el momento del diagnóstico, indica riesgo de mortalidad elevada, con una esperanza de vida entre 5 y 24 meses<sup>8</sup>. Realizar la diferenciación entre una tumoración *de novo* u originaria de un poroma no tiene impacto pronóstico, ya que se sabe que ambas presentan altas tasas de recurrencia y metástasis<sup>10</sup>.

En cuanto factores pronósticos asociados al tratamiento, se conoce que la microcirugía de Mohs provee tasas de curación de hasta el 70% y recurrencia del 38%, y un riesgo de enfermedad ganglionar del 20%. La mortalidad de causa específica por esta enfermedad se reporta desde un 7 hasta un 67% a pesar de lograr márgenes quirúrgicos amplios<sup>4,8,14</sup>.

Hasta el momento, debido a la poca información que se tiene de esta enfermedad y la falta de seguimiento de los pacientes, no existe como tal una terapéutica estándar. Durante el paso del tiempo se han intentado diversos abordajes, entre los que destaca la realización de una escisión local amplia y la microcirugía de Mohs, con las cuales se han obtenido hasta el momento los mejores resultados; sin embargo, con una importante dificultad técnica para una adecuada resección en tumoraciones > 5 cm, terapéutica propuesta inicialmente a nuestra paciente a la cual manifestó su negativa<sup>8,14,16</sup>. Debido a la tasa tan importante de enfermedad metastásica ganglionar regional presentada en el momento del diagnóstico, se ha propuesto la realización sistemática de linfadenectomía de índole profiláctica, pero hasta el momento sin demostrar ventaja en la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global, por lo que se debe considerar la realización de ganglio centinela cuando se encuentren factores de riesgo como invasión tumoral > 7 mm en su profundidad, un alto índice mitótico y la presencia de invasión linfovascular<sup>8</sup>. Considerando la importante tasa de recurrencia, se ha optado por el uso de radioterapia externa como manejo adyuvante en el caso de presencia de márgenes positivos o cercanos y en aquéllos con enfermedad metastásica ganglionar regional con extensión extracapsular.

En la literatura médica sólo encontramos el reporte de un caso con seguimiento de 12 meses, sin recurrencia ni progresión de la enfermedad, y otros en los que se otorgó un manejo similar y en los que no se demostró diferencia con aquéllos tratados únicamente con cirugía<sup>8,14</sup>. Con respecto al tratamiento sistémico, existen pocos reportes para el manejo de enfermedad metastásica, sin proveer ventaja en los resultados obtenidos<sup>17</sup>.

## CONCLUSIONES

Debido al escaso número de pacientes, no existen series suficientemente grandes para determinar la terapéutica ideal en estos pacientes. Hasta el momento se acepta que el tratamiento quirúrgico es el que provee los mejores resultados, a pesar de las tasas de recurrencia importantes, por lo que consideramos que la radioterapia debe ser incluida dentro de la terapéutica en pacientes con factores de mal pronóstico. Asimismo, nuestra paciente, tratada con radioterapia radical, ha presentado hasta el momento una respuesta comparable a lo observado en pacientes tratados quirúrgicamente, por lo que no se debe descartar el tratamiento bajo esta modalidad en aquellos pacientes con presencia de alguna contraindicación para llevar a cabo cirugía.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Abril Quezada, por la orientación en la realización de este trabajo, y a Fernando Velázquez y Javier Vargas por la ayuda prestada en el procesamiento de las figuras.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores de este trabajo declaran no tener conflictos de interés.

Este trabajo fue realizado en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, México, con recursos de la misma institución.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sergio GC, Ignacio DC, Roberto G, Gastón C. Porocarcinoma ecrino epidermotropo. *Dermatol Argent*. 2004;10(2):104-8.
2. Pinkus H, Mehregan A. Epidermotropic Eccrine carcinoma: a case combining features of Eccrine poroma and Paget's dermatosis. *Arch Dermatol*. 1963;88:597-607.
3. Tolkachjov SN, Schmitt AR, Muzic JG, Weaver AL, Baum CL. Incidence and Clinical Features of Rare Cutaneous Malignancies in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *Dermatol Surg*. 2017;43(1):116-24.
4. Tolkachjov SN, Hocker TL, Camilleri MJ, Baum CL. Treatment of Porocarcinoma With Mohs Micrographic Surgery: The Mayo Clinic Experience. *Dermatol Surg*. 2016;42(6):745-50.
5. Clarence WB, Lady CD. Porocarcinoma Ecrino. *Dermatologic Therapy*. 2008;25:591-8.
6. Robson A, Greene J, Ansari N, et al. Eccrine porocarcinoma (malignant eccrine poroma): a clinicopathologic study of 69 cases. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(6):710-20.
7. Riera-Leal L, Guevara-Gutiérrez E, Barrientos-García JG, Madrigal-Kasem R, Briseño-Rodríguez G, Tlacuilo-Parra A. Eccrine

- porocarcinoma: epidemiologic and histopathologic characteristics. *Int J Dermatol.* 2015;54:580-6.
8. Vaz-Salgado MA, García CG, López-Martín JA, et al. Porocarcinoma: Clinical Evolution. *Dermatol Surg.* 2010;36(2):264-7.
  9. Brown CW Jr, Dy LC. Eccrine porocarcinoma. *Dermatol Ther.* 2008; 21(6):433-8.
  10. Snow SN, Reizner GT. Eccrine porocarcinoma of the face. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27:306-11.
  11. Belin E, Ezzedine K, Stanislas S, et al. Factors in the surgical management of primary eccrine porocarcinoma: prognostic histological factors can guide the surgical procedure. *Br J Dermatol.* 2011; 165(5):985-9.
  12. Kurashige Y, Minemura T, Nagatani T. Eccrine porocarcinoma: clinical and pathological report of eight cases. *Case Rep Dermatol.* 2013; 5:259-66.
  13. Song SS, Wu Lee W, Hamman MS, Jiang SI. Mohs micrographic surgery for eccrine porocarcinoma: an update and review of the literature. *Dermatol Surg.* 2015;41:301-6.
  14. Melgandi W, Benson R, Hakin A, Bhasker S. Porocarcinoma scalp with high risk features treated with surgery and adjuvant radiotherapy: A case report and review of literature. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2016;28(3):195-8.
  15. De Almeida Luz M, Ogata DC, Montenegro MFG, Biasi LJ, Ribeiro LC. Eccrine Porocarcinoma (Malignant Eccrine Poroma): A Series of Eight Challenging Cases. *Clinics.* 2010;65(7):739-42.
  16. González-López M, Vázquez-López F, Soler T, et al. Metastatic Eccrine Porocarcinoma: A 5.6-Year Follow-up Study of a Patient Treated With a Combined Therapeutic Protocol. *Dermatol Surg.* 2003;29(12):1227-32.
  17. Grimme H, Petres A, Bergen E, Wiemers S, Schöpf E, Vanscheidt W. Metastasizing porocarcinoma of the head with lethal outcome. *Dermatology.* 1999;198(3):298-300.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Consideraciones perioperatorias en el paciente oncológico sometido a perfusión aislada de la extremidad

Luis Felipe Cuellar-Guzmán<sup>1,\*</sup>, Giancarlo Ferretiz-López<sup>2</sup> y Neftalí Cárdenas-Herrera<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Anestesiología y profesor titular del Curso de Alta Especialidad en Anestesia Oncológica; <sup>2</sup>Curso de Alta Especialidad en Anestesia Oncológica; <sup>3</sup>Departamento de Anestesiología y Terapia Intensiva. Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

Recibido el 8 de agosto de 2017; aceptado el 9 de noviembre de 2017

Disponible en Internet el 19 de diciembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Perfusión aislada de quimioterapia contra el cáncer; Perfusión regional de quimioterapia antineoplásica; Cuidados perioperatorios; Anestesia

### KEY WORDS

Isolation perfusion cancer chemotherapy; Regional perfusion antineoplastic chemotherapy; Perioperative care; Anesthesia

**Resumen** La perfusión aislada de la extremidad (PAE) y la perfusión hipertérmica aislada de la extremidad (PHAE) son procedimientos utilizados para el tratamiento de diversos tumores localizados en las extremidades (primordialmente melanoma y tumores de tejidos blandos), inducen una elevada tasa de respuesta tumoral y se asocian a una elevada tasa de salvamento de la extremidad, representando una alternativa a la amputación. Se trata de procedimientos complejos y con una elevada dificultad técnica que requieren del esfuerzo de todo un equipo multidisciplinario (cirujano, anestesiólogo, enfermera, perfusionista e intensivista). Los cambios hemodinámicos, la fuga de los fármacos a través de vasos colaterales, su toxicidad local y sistémica, así como las potenciales complicaciones, requieren de la monitorización continua e invasiva durante el procedimiento y de una estrecha vigilancia posquirúrgica. El propósito de este artículo de revisión fue analizar las pautas para el abordaje perioperatorio del paciente oncológico que se somete a este procedimiento. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

**Abstract** Isolated limb perfusion (ILP) and hyperthermic ILP (HILP) are therapeutic options for patients with unresectable malignancies in the extremities (e.g. primarily melanoma and soft tissue tumors), they induce a high rate of tumor response; associates with high limb salvage rates and represents an effective alternative to amputation. These are challenging procedures with a high technical difficulty that require the efforts of a multidisciplinary team (surgeon, anesthesiologist, nurse, perfusionist and intensivist). Hemodynamic changes, drug leakage through collateral vessels, local and systemic toxicity, and potential complications require continuous and invasive monitoring during the procedure and rigorous post-surgical monitoring. The purpose of this review article was to update the strategies for the perioperative care of cancer patients undergoing this procedure.

\*E-mails para correspondencia: [cuellarluis@hotmail.com](mailto:cuellarluis@hotmail.com), [lcuellar@incan.edu.mx](mailto:lcuellar@incan.edu.mx) (L.F. Cuellar-Guzmán)

## INTRODUCCIÓN

La perfusión aislada fue descrita en 1957 por Ryan, et al.<sup>1</sup>, en modelos experimentales, con el propósito de mantener una concentración elevada de agentes quimioterápicos dentro de los límites de un tumor y disminuir el riesgo de su toxicidad sistémica mediante la cateterización arterial y venosa de una región y su conexión a un equipo de circulación extracorpórea<sup>2</sup>. Al año siguiente, los primeros resultados clínicos de la aplicación de la PAE fueron presentados en 1958 por Creech, et al.<sup>3</sup>, y posteriormente el mismo grupo<sup>4</sup> reportó los resultados del primer estudio en fase II. En 1969, Stehlin<sup>5</sup> propuso el uso de la hipertermia (PHAE) como estrategia adicional para potenciar el efecto citotóxico, mejorar la respuesta antitumoral y evitar la vasoconstricción de los lechos en la dermis y subdermis.

Desde entonces, se ha utilizado exitosamente en el tratamiento de las neoplasias de localización en las extremidades, como los sarcomas de tejidos blandos y el melanoma<sup>6-11</sup>, aunque también se ha descrito en tumores de otra localización como el hígado, el estómago y colon, la pelvis, la región maxilofacial, y la cabeza y cuello<sup>12-16</sup>. En la actualidad, no sólo se perfunden agentes quimioterápicos (v. gr., melfalán<sup>17</sup>), sino también inmunoterápicos (v. gr., factor de necrosis tumoral  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ]<sup>18,19</sup>).

El procedimiento logra el salvamento de la extremidad en el 74-87% de los pacientes y hasta en un 71% de aquéllos que de otra forma habrían sido tratados con amputación, resección y radioterapia<sup>2</sup>. La remisión completa del tumor se ha reportado entre el 17 y 75%, y la remisión parcial, entre el 25 y 64% según el tumor y la modalidad de perfusión aislada aplicada<sup>20-25</sup>.

La PAE y la PHAE son técnicas quirúrgicas complejas que requieren de una colaboración estrecha entre el cirujano oncológico, el anestesiólogo, el perfusionista y la enfermera<sup>26</sup>. En esta revisión se resume la evidencia actual sobre el manejo perioperatorio de los pacientes que se someten a este procedimiento.

## PROCEDIMIENTO

El procedimiento quirúrgico se efectúa bajo anestesia general y con monitorización invasiva mediante catéter venoso central y línea arterial. El aislamiento de la circulación sanguínea de la extremidad con respecto a la circulación sistémica se efectúa posterior a la disección del trayecto (4-5 cm) de sus vasos principales (arteria y vena), pinzamiento, cateterización, ligadura de sus colaterales y, finalmente, la aplicación de un torniquete neumático (presión a 250 mmHg) para ocluir los vasos capilares musculares y cutáneos<sup>1,2,9,27,28</sup>.

La cateterización de la arteria y vena permite la conexión de un circuito de circulación y oxigenación extracorpórea (bomba de perfusión, oxigenador e intercambiador de calor) (Fig. 1). El primado se efectúa con 700-1,000 ml de una solución balanceada de electrolitos, un concentrado eritrocitario y heparina. Se asigna la temperatura en que se perfundirá la extremidad (PAE o PHAE) con normotermia (37-38 °C), hipertermia leve (39-40 °C), hipertermia verdadera limítrofe (40-41 °C) o hipertermia verdadera (41-43 °C)<sup>2</sup>. Se recomienda mantener la extremidad por debajo de los 41.5 °C, pues

una temperatura superior a esta cifra se asocia a una mayor toxicidad regional<sup>29,30</sup>. De igual manera regula el flujo, recomendándose tasas de 400-500 ml/min y de 150-300 ml/min para la extremidad inferior y superior, respectivamente, ya que un flujo superior aumenta la posibilidad de fuga de la circulación local y el desarrollo de efectos sistémicos<sup>31,32</sup>.

A continuación, se administran los fármacos (Tabla 1) y la perfusión se mantiene durante 60-90 min. Las dosis de los fármacos se calculan con relación al volumen de la extremidad, y para determinarlo puede utilizarse el método del desplazamiento, en el que la extremidad se sumerge en un cilindro calibrado lleno de agua y se determina el volumen de líquido que fue desplazado, o bien realizando el cálculo con base en una modificación de la fórmula del volumen de un cilindro mediante la medición de la longitud de la extremidad y de su circunferencia en múltiples puntos.

El desarrollo de técnicas de quimiofiltración ha permitido que el paso de sangre venosa a través de un filtro remueva el exceso de fármacos y evite efectos tóxicos locales y la posibilidad de efectos sistémicos en regiones anatómicas que son difíciles de aislar en su totalidad<sup>9,33</sup>.

Aun así, la detección de fugas hacia la circulación sistémica es primordial, y para ello se utiliza albúmina marcada con iodo 131 o eritrocitos marcados con tecnecio 99 y una gamma sonda o gamma cámara en la región precordial. Con este método se pueden detectar pérdidas inferiores al 1%<sup>34,35</sup>; en el caso de fugas > 5%, se recomienda suspender el procedimiento debido al riesgo de toxicidad sistémica<sup>17</sup>.

Una vez administrados los fármacos, la perfusión se concluye realizando un lavado con solución salina y dextrán (Haemacel®) o solución salina y concentrado eritrocitario; se interrumpe el circuito, se desconecta la bomba de perfusión, se desinfla el torniquete y se remueven las cánulas. Posteriormente se reparan los vasos sanguíneos para restablecer el flujo sanguíneo hacia la extremidad<sup>32</sup>.

Se ha sugerido la realización de una fasciotomía cerrada profiláctica del compartimento anterior de la pierna o de los compartimentos dorsal y ventral del antebrazo para prevenir el desarrollo de síndrome compartimental; sin embargo, dado que la incidencia de esta complicación es inferior al 5%<sup>36-39</sup>, el procedimiento puede realizarse si la evolución clínica postoperatoria lo amerita o si se reporta un incremento en la presión intracompartimental medida directamente través de un monitor<sup>40</sup>.

## VOLEMIA

Los cambios en la volemia deben monitorizarse de forma invasiva y con un enfoque proactivo y con respuesta inmediata por parte del anestesiólogo. Las pérdidas pueden estimarse a través del volumen que se requiere para mantener la presión arterial media. En la literatura médica se reporta un rango muy amplio tanto de pérdidas sanguíneas (hasta 3 l) como de líquidos intravenosos utilizados en la reposición (hasta 13 l)<sup>26</sup>, motivo por el cual es recomendable la colocación de uno o dos catéteres venosos periféricos de gran calibre (14 o 16 G), así como tener disponibles entre tres y cinco concentrados eritrocitarios para cada paciente.

La elección entre el uso de solución coloidal y cristaloidal durante el manejo de líquidos intraoperatorios de la PAE y la PHAE es, como en otros campos de la anestesia, parte del

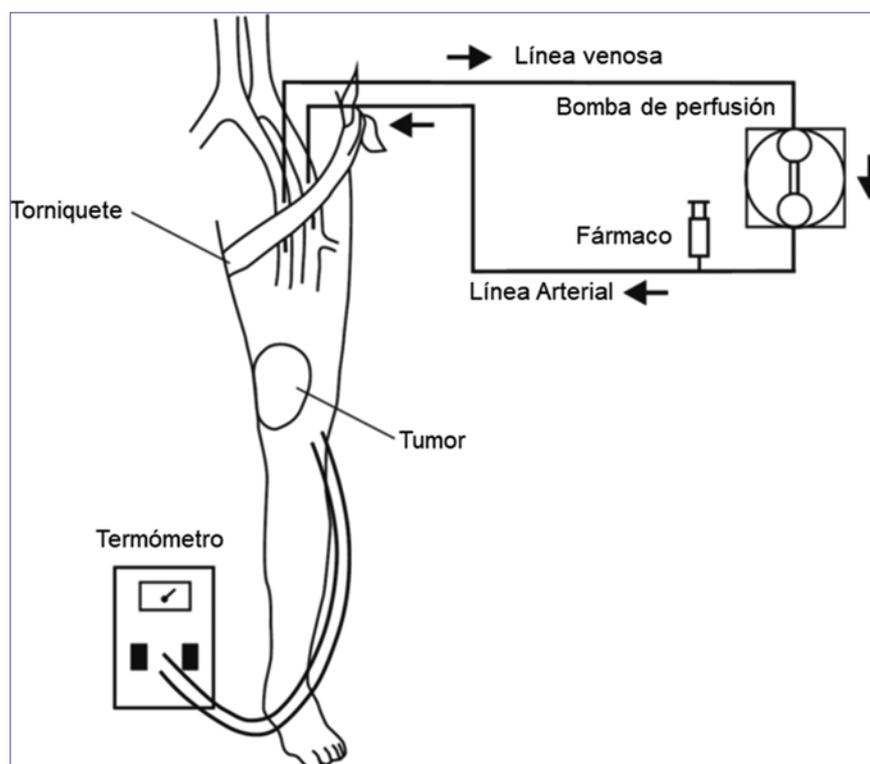


Figura 1. Circuito de perfusión aislada (adaptado de Verhoef, et al.<sup>53</sup>).

Tabla 1. Dosis de fármacos utilizadas en la PAE y la PHAE

Fármaco	Dosis
Melfalán	Extremidad inferior: 10 mg/l Extremidad superior: 13 mg/l
Doxorubicina	10-18 mg/l
Soxorubicina	8.5 mg/l
Cisplatino	20 mg/l
Actinomicina D	50-100 µg/l (usualmente 75 µg/l)
TNF-α	Extremidad superior: 1-3 mg Extremidad inferior: 1-4 mg
Interferón γ	0.2 mg

debate científico<sup>41,42</sup>. Puede considerarse el uso de coloides como el hidroxietil almidón isooncótico al 6% u otras soluciones, que se relacionan a un menor tiempo y a un menor volumen administrado, para lograr la estabilización hemodinámica. A diferencia de los datos previos, estudios más recientes han demostrado que no se asocian a incremento en la mortalidad ni en el deterioro de la función renal<sup>43,44</sup>.

## ANESTESIA

La PAE y la PHAE implican una cirugía mayor, por lo que se realizan bajo anestesia general e intubación orotraqueal. Debido a la necesidad de heparinización sistémica, no se recomiendan la anestesia regional y epidural<sup>32</sup>. Se realiza la premedicación con midazolam (1-2 mg) para, posteriormente, realizar la inducción con propofol (1-2 mg/kg), fentanilo (0.5-1 µg/kg) y rocuronio (0.6 mg/kg) para el bloqueo neuromuscular<sup>26</sup>. Otros

autores reportan el uso de tiopental y óxido nítrico<sup>45</sup>. Después de la intubación, la anestesia se mantiene con isoflurano, desflurano o sevoflurano con (fracción inspirada de oxígeno)  $FiO_2$  entre 0.5 y 1.0. Se administran dosis subsecuentes de fentanilo y/o de bloqueante neuromuscular. Al terminar el procedimiento se suspende la administración de gas y, después de la reversión del bloqueo neuromuscular, se procede a la extubación del paciente.

## CAMBIOS HEMODINÁMICOS

La monitorización hemodinámica incluye la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica y diastólica, la presión arterial media, la presión venosa central, el gasto urinario, la temperatura, la pérdida sanguínea estimada, y el volumen de productos sanguíneos transfundidos y de líquidos administrados. Durante la PAE y la PHAE se observan importantes cambios hemodinámicos. Diversos autores han reportado una disminución de la presión arterial media, así como del índice de choque (frecuencia cardíaca/presión arterial sistólica), en diversos momentos del procedimiento<sup>26</sup>.

Estos cambios pueden deberse al aislamiento de la extremidad en el circuito de perfusión, a las fugas de volumen del circuito de perfusión a la circulación sistémica y viceversa, a las pérdidas sanguíneas, a la reserva cardíaca del paciente y su estado cardiovascular previo, a los fenómenos de isquemia-reperfusión e incluso al efecto farmacológico de algunos agentes como el TNF-α.

Los efectos secundarios del TNF-α son generalmente dosis-dependientes y comparables a las alteraciones sistémicas y hemodinámicas del choque séptico (v.gr., taquicardia, hipotensión, disminución de la resistencia vascular periférica,

incremento del índice cardíaco, coagulopatía, trombocitopenia, daño hepatocelular e incluso falla orgánica múltiple<sup>32,46</sup>). Además de la monitorización, se recomienda la reposición de líquidos, la transfusión de hemocomponentes y, en caso necesario, la administración de amins vasoactivas.

## COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

Las complicaciones de la PAE y la PHAE se agrupan en locales y sistémicas. Las primeras fueron clasificadas por Wieberdink, et al. en 1982 en una escala de cinco grados, la cual se utiliza de forma estandarizada desde entonces (Tabla 2)<sup>47</sup>. En la mayoría de los estudios se reporta un predominio de la toxicidad grado I (sin reacción) y grado II (eritema y edema leve), con una incidencia que oscila entre el 32 y el 100%, mientras que la toxicidad grado III ocurre en menor frecuencia (1 al 19%)<sup>36,37,48-53</sup>.

La toxicidad de alto grado que requiere manejo con fasciotomía para el síndrome compartimental (grado IV) o amputación para la pérdida tisular y necrosis (grado V) se ha reportado en el 1-2% de los pacientes<sup>37,54,55</sup>.

Después de la cirugía se recomienda la elevación de la extremidad intervenida, lo cual puede contribuir a reducir el edema y permite una mejor valoración de los compartimentos de la extremidad. Algunos autores reportan como práctica la monitorización diaria de los niveles de creatina cinasa sérica para determinar tempranamente la presencia de toxicidad muscular. La elevación significativa (> 1,000 mg/l) de esta enzima puede indicar la administración profiláctica de esteroides sistémicos<sup>40</sup>.

El diagnóstico de síndrome compartimental es primordialmente clínico y requiere el manejo inmediato con fasciotomía; sin embargo, el seguimiento postoperatorio puede apoyarse de la medición de la presión intracompartimental<sup>40,56</sup>. Se recomienda realizar la monitorización por al menos 24 h o hasta que se observe una disminución consistente de la presión y un incremento del diferencial de presión<sup>57</sup>.

El dolor y la incomodidad local se presentan en un 25-40% de los pacientes, pero, al igual que otras complicaciones locales, suele resolverse en unas 2-3 semanas<sup>32,58</sup>.

La neurotoxicidad puede manifestarse por dolor lancinante y parestesias, cuyo inicio es 2-3 semanas después del procedimiento, y se reporta también en un 25-40% de los pacientes; suele resolverse en algunos meses. La neuropatía de larga evolución es mucho más rara (1-4%)<sup>32,58</sup>.

Las complicaciones vasculares se presentan en menor frecuencia. La incidencia de trombosis en el sitio de la arteriotomía se ha reportado en un 2.5%, mientras que la trombosis venosa profunda ronda cerca del 10% a pesar de la heparinización durante el procedimiento. En esta última intervienen el efecto trombogénico del tumor, los fármacos citotóxicos, el trauma quirúrgico, el edema y la disminución de la movilidad<sup>32,58</sup>.

Las complicaciones sistémicas se relacionan principalmente con los efectos de los fármacos que llegan a fugarse desde el circuito de perfusión durante el procedimiento. Aun en condiciones de aislamiento perfecto de la extremidad y del lavado adecuado de los fármacos antes de finalizar el procedimiento, ciertas cantidades de éstos pueden permanecer en los tejidos de la extremidad perfundida o bien en el compartimento intravascular, y de ahí redistribuirse al

**Tabla 2.** Clasificación de Wieberdink de la toxicidad regional posterior a la PAE<sup>47</sup>

Grado	Descripción
Grado I	Sin evidencia subjetiva u objetiva de reacción
Grado II	Edema y/o eritema leves
Grado III	Edema y/o eritema considerables con leve formación de ámpulas, alteración leve de la movilidad
Grado IV	Epidermólisis extensa y/o daño evidente a tejidos profundos que causa incapacidad funcional definida, síndrome compartimental manifiesto o inminente
Grado V	Reacción que puede ameritar amputación

reestablecerse la circulación sistémica. En consecuencia, la vigilancia transoperatoria y postoperatoria son en extremo relevantes.

El melfalán y otros fármacos citostáticos pueden producir reacciones alérgicas, paro cardiorrespiratorio, neutropenia y otras alteraciones del sistema hematopoyético<sup>26</sup>. Las náuseas y los vómitos se presentan en las primeras 24 h después del procedimiento y son fáciles de manejar. Un estudio demostró un 13% de grado I, un 4% de grado II y un 0% de grado III en la escala de la Organización Mundial de la Salud<sup>59,60</sup>.

El TNF- $\alpha$  puede conducir a un síndrome de respuesta inflamatoria (símil choque séptico) que se acompaña de fiebre, incremento del gasto cardíaco, caída de la resistencia vascular sistémica y la necesidad de resucitación con líquidos e inotrópicos, y cuya intensidad es dependiente de la dosis y a la intensidad de la fuga a la circulación sistémica, con una duración que llega a ser de hasta 24 h después de la perfusión<sup>2,23,39,61</sup>. En un estudio donde se midió la concentración sistémica de este agente se encontró que los niveles más altos se relacionaron con el desarrollo de falla orgánica múltiple<sup>62</sup>.

## CONCLUSIONES

La PAE y la PHAE son procedimientos seguros que inducen una elevada tasa de respuesta tumoral y logran una elevada tasa de salvamento de la extremidad, por lo que estas técnicas representan alternativas a la amputación cuando es necesario el control local de la enfermedad. Aunque su primera descripción ocurrió a mediados del siglo pasado, estas técnicas se han mejorado con la adición de nuevos fármacos durante la perfusión como el TNF- $\alpha$ , el interferón e incluso la terapia génica. Sin embargo, la elevada dificultad técnica, los cambios hemodinámicos y las posibles complicaciones requieren de la intervención multidisciplinaria del cirujano, el anestesiólogo, el técnico perfusionista, la enfermera y el intensivista.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno en este manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ryan RF, Kremenz ET, Creech O, Winblad JN, Chamblee W, Chee H. Selected perfusion of isolated viscera with chemotherapeutic agents using an extracorporeal circuit. *Surg Forum*. 1957;8:158-61.
2. Eggermont AMM, de Wilt JHW, ten Hagen TLM. Current uses of isolated limb perfusion in the clinic and a model system for new strategies. *Lancet Oncol*. 2003;4(7):429-37.
3. Creech O, Kremenz ET, Ryan RF, Winblad JN. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg*. 1958;148(4):616-32.
4. Kremenz ET, Creech O, Ryan RF, Reemtsma K. An appraisal of cancer chemotherapy by regional perfusion. *Ann Surg*. 1962;156:417-28.
5. Stehlin JS. Hyperthermic perfusion with chemotherapy for cancers of the extremities. *Surg Gynecol Obstet*. 1969;129(2):305-8.
6. Tonak J, Hohenberger W, Göhl J. [Hyperthermic isolation perfusion of the extremities in malignant melanomas and soft tissue sarcomas]. *Chirurg*. 1984;55(8):499-504.
7. Stehlin JS, Giovannella BC, Gutiérrez AE, de Ipolyi PD, Greeff PJ. 15 years' experience with hyperthermic perfusion for treatment of soft tissue sarcoma and malignant melanoma of the extremities. *Front Radiat Ther Oncol*. 1984;18:177-82.
8. Kremenz ET, Sutherland CM, Muchmore JH. Isolated hyperthermia chemotherapy perfusion for limb melanoma. *Surg Clin North Am*. 1996;76(6):1313-30.
9. Kremenz ET, Carter RD, Sutherland CM, Muchmore JH, Ryan RF, Creech Jr. O. Regional chemotherapy for melanoma. A 35-year experience. *Ann Surg*. 1994;220(4):520-5.
10. Luce JK. Chemotherapy of malignant melanoma. *Cancer*. 1972;30(6):1604-15.
11. Schraffordt Koops H, Oldhoff J, van der Ploeg E, Vermey A, Eibergen R. Isolated regional perfusion in the treatment of malignant melanomas of the extremities. *Arch Chir Neerl*. 1975;27(4):237-43.
12. Ausman RK, Aust JB. Isolated perfusion of the liver with HN2. *Surg Forum*. 1960;10:77-9.
13. Aigner K, Walther H, Tonn J, et al. First experimental and clinical results of isolated liver perfusion with cytotoxics in metastases from colorectal primary. *Recent Results Cancer Res*. 1983;86:99-102.
14. Etala E, Sofia V, Romero LM. Chemotherapy by perfusion for cancer of the stomach and colon. *Prensa Med Argent*. 1963;50:1177-9.
15. Panzoni E. The chemotherapy of maxillo-facial tumours by means of regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Panminerva Med*. 1964;6:49-57.
16. Aust JB, Ausman RK. Isolated perfusion for head and neck tumors. *Am J Surg*. 1962;104:697-8.
17. Lejeune FJ, Deloef T, Ewalenko P, et al. Objective regression of unexcised melanoma in-transit metastases after hyperthermic isolation perfusion of the limbs with melphalan. *Recent Results Cancer Res*. 1983;86:268-76.
18. Lienard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, Renard N, Lejeune FJ. High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. *J Clin Oncol*. 1992;10(1):52-60.
19. Hill S, Thomas JM. Low-dose tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and melphalan in hyperthermic isolated limb perfusion. Results from a pilot study performed in the United Kingdom. *Melanoma Res*. 1994;4 Suppl 1:31-4.
20. Thompson JF, Hunt JA, Shannon KF, Kam PC. Frequency and duration of remission after isolated limb perfusion for melanoma. *Arch Surg*. 1997;132(8):903-7.
21. Thompson JF, Kam PCA, Waugh RC, Harman CR. Isolated limb infusion with cytotoxic agents: A simple alternative to isolated limb perfusion. *Semin Surg Oncol*. 1998;14(3):238-47.
22. Rossi CR, Foletto M, Di Filippo F, et al. Soft tissue limb sarcomas: Italian clinical trials with hyperthermic antiblastic perfusion. *Cancer*. 1999;86(9):1742-9.
23. Lejeune FJ, Pujol N, Liénard D, et al. Limb salvage by neoadjuvant isolated perfusion with TNFalpha and melphalan for non-resectable soft tissue sarcoma of the extremities. *Eur J Surg Oncol*. 2000;26(7):669-78.
24. Lans TE, De Wilt JHW, Van Geel AN, Eggermont AMM. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for non-resectable Stewart-Treves lymphangiosarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(10):1004-9.
25. Van Etten B, van Geel AN, de Wilt JHW, Eggermont AMM. Fifty tumor necrosis factor-based isolated limb perfusions for limb salvage in patients older than 75 years with limb-threatening soft tissue sarcomas and other extremity tumors. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(1):32-7.
26. Ruschulte H, Shi S, Tseng WW, et al. Anesthesia management of patients undergoing hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan for melanoma treatment: an analysis of 17 cases. *BMC Anesthesiol*. 2013;13(1):15.
27. Tavares de la Paz A, Martínez Said H, Vaca Pérez E, Guerrero Ramos MA, Esparza Pérez H. Perfusion aislada de la extremidad en sarcomas irresecables de partes blandas: experiencia en el Bajío. *Gac Mex Oncol*. 2013;12(2):73-80.
28. Seinen JM, Hoekstra HJ. Isolated limb perfusion of soft tissue sarcomas: A comprehensive review of literature. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(6):569-77.
29. Bryant P, Balderson G, Mead P, Egerton W. Hyperthermic isolated limb perfusion for malignant melanoma: response and survival. *World J Surg*. 1995;19(3):363-8.
30. Kroon B, Klasse J, Ven Geel B. Application of hyperthermia in regional isolated perfusion for melanoma of the limbs. *Reg cancer Treat*. 1992;4(4):223-6.
31. Sorkin P, Abu-Abid S, Lev D, et al. Systemic leakage and side effects of tumor necrosis factor alpha administered via isolated limb perfusion can be manipulated by flow rate adjustment. *Arch Surg*. 1995;130(10):1079-84.
32. Klausner JM, Lev-Chelouche D, Meller I, Inbar M, Gutman M. Isolated Limb Perfusion in the Treatment of Advanced Soft-tissue Sarcomas. En: Malawer MM, Sugarbaker PH, editors. *Musculoskeletal Cancer Surgery: Treatment of Sarcomas and Allied Diseases*. 1.ª ed. Dordrecht: Springer Netherlands; 2001. p. 75-84.
33. Dedrick R, Oldfield E, Collins J. Arterial drug infusion with extracorporeal removal. I. Theoretic basis with particular reference to the brain. *Cancer Treat Rep*. 1984;68(2):373-80.
34. Barker WC, Andrich MP, Alexander HR, Fraker DL. Continuous intraoperative external monitoring of perfusate leak using iodine-131 human serum albumin during isolated perfusion of the liver and limbs. *Eur J Nucl Med*. 1995;22(11):1242-8.
35. Thom AK, Alexander HR, Andrich MP, Barker WC, Rosenberg SA, Fraker DL. Cytokine levels and systemic toxicity in patients undergoing isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor, interferon gamma, and melphalan. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):264-73.
36. Pace M, Gattai R, Matteini M, Macera Mascitelli E, Bechi P. Toxicity and morbidity after isolated lower limb perfusion in 242 chemo-hyperthermic treatments for cutaneous melanoma. The experience of the Tuscan Reference Centre. *J Exp Clin Cancer Res*. 2008;27(1):67.
37. Vrouenraets BC, Eggermont AM, Hart AA, et al. Regional toxicity after isolated limb perfusion with melphalan and tumor necrosis factor- alpha versus toxicity after melphalan alone. *Eur J Surg Oncol*. 2001;27(4):390-5.
38. Moller MG, Lewis JM, Dessureault S, Zager JS. Toxicities associated with hyperthermic isolated limb perfusion and isolated limb infusion in the treatment of melanoma and sarcoma. *Int J Hyperth*. 2008;24(3):275-89.
39. Noorda EM, Vrouenraets BC, Nieweg OE, van Geel BN, Eggermont AMM, Kroon BBR. Isolated limb perfusion for unresectable melanoma of the extremities. *Arch Surg*. 2004;139(11):1237-42.
40. Speicher PJ, Meriwether CH, Tyler DS. Regional Therapies for In-transit Disease. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24(2):309-22.
41. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A Rational Approach to Perioperative Fluid Management. *Anesthesiology*. 2008;109(4):723-40.
42. Rodrigo Casanova MP, García Peña JM, Lomillos Rafols V, De Luis Cabezón N, Aguilera Celorrio L. [Perioperative fluid therapy]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2010;57(9):575-85.
43. Jacob M, Rehm M, Orth V, et al. [Exact measurement of the volume effect of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 (Voluven) during acute preoperative normovolemic hemodilution]. *Anaesthesist*. 2003;52(10):896-904.
44. Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care*. 2012;16(3):R94.
45. Tominaga R, Kohno H, Mayumi H, et al. Current Techniques of Hyperthermic Isolated Limb Perfusion for Malignant Melanoma. *Surg Today*. 2000;30(4):339-42.
46. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Fiers W, Cotran RS, Gimbrone MA. Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium: characterization and comparison with the actions of interleukin 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83(12):4533-7.

47. Wieberdink J, Benckhuysen C, Braat RP, van Slooten EA, Olthuis GA. Dosimetry in isolation perfusion of the limbs by assessment of perfused tissue volume and grading of toxic tissue reactions. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1982;18(10):905-10.
48. Bonvalot S, Laplanche A, Lejeune F, et al. Limb salvage with isolated perfusion for soft tissue sarcoma: could less TNF-alpha be better? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2005;16(7):1061-8.
49. Hayes AJ, Neuhaus SJ, Clark MA, Thomas JM. Isolated limb perfusion with melphalan and tumor necrosis factor alpha for advanced melanoma and soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(1):230-8.
50. Cherix S, Speiser M, Matter M, et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for non-resectable soft tissue sarcomas: Long-term results on efficacy and limb salvage in a selected group of patients. *J Surg Oncol.* 2008;98(3):148-55.
51. Lasithiotakis K, Economou G, Gogas H, et al. Hyperthermic isolated limb perfusion for recurrent melanomas and soft tissue sarcomas: Feasibility and reproducibility in a multi-institutional Hellenic collaborative study. *Oncol Rep.* 2010;23(4):1077-83.
52. Wray CJ, Benjamin RS, Hunt KK, Cormier JN, Ross MI, Feig BW. Isolated limb perfusion for unresectable extremity sarcoma. *Cancer.* 2011;117(14):3235-41.
53. Deroose JP, Eggermont AMM, van Geel AN, et al. Long-term results of tumor necrosis factor alpha- and melphalan-based isolated limb perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol.* 2011;29(30):4036-44.
54. Beasley GM, Caudle A, Petersen RP, et al. A multi-institutional experience of isolated limb infusion: defining response and toxicity in the US. *J Am Coll Surg.* 2009;208(5):706-15-7.
55. Kettelhack C, Hohenberger P, Schulze G, Kilpert B, Schlag PM. Induction of systemic serum procalcitonin and cardiocirculatory reactions after isolated limb perfusion with recombinant human tumor necrosis factor-alpha and melphalan. *Crit Care Med.* 2000;28(4):1040-6.
56. Halanski MA, Morris MR, Lee Harper B, Doro C. Intracompartmental Pressure Monitoring Using a Handheld Pressure Monitoring System. *JBJS Essent Surg Tech.* 2015;5(1).
57. Duckworth AD, McQueen MM. Continuous Intracompartmental Pressure Monitoring for Acute Compartment Syndrome. *JBJS Essent Surg Tech.* 2013;3(3).
58. Klaase J, Kroon B, van Slooten G. Relation between calculated melphalan peak concentrations and toxicity in regional isolated perfusion for melanoma. *Reg cancer Treat.* 1992;4:309-12.
59. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. World Health Organization; 1979. p. 45.
60. Kroon HM, Moncrieff M, Kam PCA, Thompson JF. Factors Predictive of Acute Regional Toxicity After Isolated Limb Infusion with Melphalan and Actinomycin D in Melanoma Patients. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(5):1184-92.
61. Hoekstra HJ, van Ginkel RJ. Hyperthermic isolated limb perfusion in the management of extremity sarcoma. *Curr Opin Oncol.* 2003;15(4):300-3.
62. Zwaveling JH, Maring JK, Clarke FL, et al. High plasma tumor necrosis factor (TNF)-alpha concentrations and a sepsis-like syndrome in patients undergoing hyperthermic isolated limb perfusion with recombinant TNF-alpha, interferon-gamma, and melphalan. *Crit Care Med.* 1996;24(5):765-70.



## CASO CLÍNICO

## Neoplasia endocrina múltiple tipo IIa (síndrome de Sipple) de diagnóstico incidental con feocromocitoma bilateral y carcinoma medular de tiroides. Reporte de un caso

Vera Eunice Robles-Pérez<sup>1,\*</sup>, Jeannette Liliana Córdova-López<sup>2</sup>,  
 Carlos Alejandro Hernández-González<sup>3</sup>, Jorge Alberto Medina-Medina<sup>4</sup>,  
 Víctor Hugo Ramos-Cano<sup>5</sup> y Eurídice Robles-Pérez<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Cirujano oncólogo, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE; <sup>2</sup>Cardiólogo pediatra, Hospital Pediátrico de Azcapotzalco, <sup>3</sup>Patólogo, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE; <sup>4</sup>Residente de Cirugía General, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE; <sup>5</sup>Cardiociujano, Hospital Juárez de México; <sup>6</sup>Cirujano de tórax, Hospital Juárez de México. Ciudad de México, México

Recibido el 23 de junio de 2017; aceptado el 9 septiembre de 2017  
 Disponible en Internet el 19 de diciembre de 2017

**PALABRAS CLAVE**

Neoplasia endócrina múltiple tipo IIa;  
 Carcinoma medular de tiroides;  
 Feocromocitoma;  
 Protooncogén *RET*

**KEY WORDS**

Multiple endocrine neoplasia IIa;  
 Medullary thyroid carcinoma;  
 Pheochromocytom;  
 Proto-oncogen-RET

**Resumen** La neoplasia endocrina múltiple tipo IIa, conocida también como síndrome de Sipple, es una entidad rara, de difícil sospecha diagnóstica, potencialmente mortal y ocasionada por abmutaciones en el protooncogén *RET*. La importancia de su diagnóstico y de la determinación de esta mutación en el paciente y en sus familiares consanguíneos radica en evitar la aparición de cáncer medular de tiroides mediante la extirpación profiláctica de esta glándula y el seguimiento ante la aparición de feocromocitoma o adenoma paratiroideo. Nosotros presentamos el caso de una paciente asintomática con mutación TGC634AGC-Cys634Arg, en la cual se diagnosticó carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma bilateral, historia familiar de decesos por tumores de tiroides y suprarrenales, que fue tratada con fines curativos y en la que el diagnóstico se sospechó mediante estudios de tamizaje. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

**Abstract** Multiple endocrine neoplasia IIa, also know as sipple syndrome, is a rare entity, difficult to diagnose and potentially fatal, caused by *RET* proto-oncogene mutations. The importance of diagnosis and determination of this mutation in the patient and their consanguineous relatives lies in avoiding the appearance of medullary thyroid cancer by prophylactic thyroidectomy and the follow up before development of pheochromocytoma and/or parathyroid adenoma. We present the case of an asymptomatic patient with a tail gut cyst 634 AGC (Cys 634 Arg) mutation who was diagnosed with medullary thyroid carcinoma, bilateral pheochromocytoma, family history of deaths from thyroid and adrenal tumors who was treated for curative purposes and in whom the diagnosis was suspected through screening studies.

\*Email para correspondencia: [roblesvera@yahoo.com](mailto:roblesvera@yahoo.com) (V.E. Robles-Pérez)

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Sipple, epónimo con el que se designa a la neoplasia endocrina múltiple tipo IIa (OMIM #171400)<sup>1</sup>, es una enfermedad rara pero potencialmente mortal que afecta a una de cada 40,000 personas. Es un padecimiento autosómico dominante cuyo espectro clínico incluye la presencia de feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides y adenomas paratiroides<sup>2</sup>.

La descripción de esta enfermedad data de 1961, año en el que Sipple presentó una serie de 537 casos de feocromocitoma, cinco de los cuales se encontraban fuertemente asociados con carcinoma de la glándula tiroides<sup>3</sup>. Posteriormente, Schimke, en 1965<sup>4</sup>, demostró la asociación de feocromocitoma con carcinoma medular de tiroides. Finalmente, esta dupla y la presencia de adenomas paratiroides han distinguido esta entidad.

El diagnóstico clínico es de sospecha baja y ocurre en su mayoría durante protocolos de estudio de pacientes que pueden presentar: a) hipertensión arterial secundaria a un feocromocitoma; b) hipercalcemia, en el estudio causal de una litiasis pieloureteral, o c) durante el cribado de un nódulo tiroideo que resulta en un cáncer medular e historia familiar de neoplasias de este tipo. Sin embargo, muchas veces el síndrome pasa desapercibido y el paciente fallece sin diagnóstico, lo que ocasiona riesgos a la integridad familiar, ya que la transmisión de la enfermedad se presenta hasta en el 50% de la descendencia. Si, por otra parte, tomamos en cuenta que el diagnóstico de este síndrome obliga a considerar la extirpación profiláctica de la glándula tiroides a edades tan tempranas como los cinco años, debido a que estos pacientes desarrollarán, hasta en el 95% de los casos, cáncer medular de tiroides, podemos considerar el síndrome de Sipple como una entidad de gran importancia.

El protooncogén *RET* fue asociado en 1998 al carcinoma medular de tiroides mediante estudios realizados por Shirahama, et al.<sup>5</sup>. En el año 2000, Huang<sup>6</sup> y Koch<sup>7</sup> descubrieron los mecanismos moleculares probablemente involucrados en el desarrollo de tumores por mutaciones en este protooncogén. Actualmente se acepta que el causal del síndrome de Sipple es una mutación en el protooncogén *RET* que cifra para un receptor de la cinasa de tirosina localizado en el cromosoma 10q11.21. Existen documentadas 52 variantes alélicas<sup>8</sup>, 17 de ellas se corresponden con el desarrollo del síndrome de Sipple. El 73-85% se encuentran en el codón 634 del exón 11 (C634R y C634Y) y un 10-20% en los codones 609, 611, 618 y 620 del exón 10.

El diagnóstico molecular de este síndrome se puede realizar mediante la demostración de mutaciones en el gen *RET*, lo cual constituye el estándar de oro; sin embargo, el diagnóstico también puede integrarse con la demostración de dos neoplasias en un mismo individuo o bien en un pariente de primera línea. El estudio genético, cuando no sea posible hacerlo, no debe retrasar el diagnóstico y el tratamiento<sup>9,10</sup>.

Wells, et al.<sup>11</sup> demostraron que la tiroidectomía total en pacientes asintomáticos con mutaciones en el protooncogén *RET* puede prevenir o curar el carcinoma medular de tiroides, siendo esta neoplasia de presentación multifocal, bilateral y que se extiende tempranamente a los ganglios linfáticos. Actualmente existen protocolos que justifican esta cirugía en cierto tipo de mutaciones en *RET*<sup>12-14</sup>.

Este síndrome regularmente se acompaña de feocromocitoma y adenoma paratiroideo. Otras características que

se pueden incluir son la enfermedad de Hirschsprung y el síndrome de Cushing<sup>15</sup>.

Nosotros presentamos el caso de una paciente con el diagnóstico de síndrome de Sipple (neoplasia endocrina múltiple tipo IIa) asintomática con carcinoma medular de tiroides y feocromocitoma bilateral, con historia familiar de decesos por tumores de tiroides y suprarrenales, que fue tratada con fines curativos.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 50 años de edad con antecedentes familiares de tumores tiroideos en bisabuela, abuelo, tía y madre, todos por línea materna, que presentó elevación de deshidrogenasa láctica, aspartato y alanino aminotransferasa en un estudio de rutina anual, siendo éste el motivo por el que se toma sonografía hepática, que detecta lesiones en los espacios hepatorrenales y esplenorrenales. Se realiza una tomografía trifásica de hígado, en la cual se observan tumores dependientes de ambas glándulas suprarrenales. Se toman niveles plasmáticos de metanefrinas, que resultan elevados. Finalmente, se realiza estudio para captación de metayodobenzilguanidina-<sup>131</sup>I, generando la suficiente evidencia para considerar el diagnóstico de feocromocitomas bilaterales, por lo que la cirugía estaba indicada.

En el preoperatorio se realizó un bloqueo de los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos y después  $\beta$ -bloqueo para la extirpación quirúrgica por vía laparoscópica, la cual se realizó sin accidentes ni incidentes, encontrando tumoración suprarrenal derecha e izquierda de 3 y 5 cm de diámetro mayor, respectivamente. El resultado del estudio histopatológico fue el de feocromocitoma bilateral.

Si bien la tomografía, el gammagrama óseo y el estudio para captación de metayodobenzilguanidina-<sup>131</sup>I permitieron descartar la presencia de tejido productor de catecolaminas distinto al evidenciado en las suprarrenales, éstos, junto con los niveles elevados de calcio y calcitonina séricos, permitieron detectar una lesión en el lóbulo derecho de la glándula tiroides. Las pruebas de función tiroideas resultaron normales.

Se decide protocolizar con tomografía de cuello y se encuentran nódulos tiroideos bilaterales y adenomegalias en hemicuello derecho, por lo que se tomó biopsia de tiroides por aspiración con aguja fina y guiada por ultrasonido, que resultó altamente sospechosa de malignidad.

Con estos hallazgos se llevó a tiroidectomía total, disección radical de cuello tipo III del lado derecho y del compartimiento central. La cirugía abarcó la escisión de dos glándulas paratiroides. El resultado histopatológico mostró carcinoma bilateral medular de tiroides metastásico a linfonodos del lado derecho y dos paratiroides sin alteraciones. Con estos hallazgos se realizó el diagnóstico de síndrome de Sipple y se mandó a consejo genético con la finalidad de protocolizar a la familia para determinar la realización de tiroidectomía profiláctica.

Los estudios de secuenciación para el gen *RET* mostraron una mutación timina-adenina en la posición 634 (TGC634A-GC  $\rightarrow$  Cys634Arg) heterocigótica.

Actualmente la paciente se encuentra asintomática con tratamiento tiroideo sustitutivo, esteroideo complementario y manejo por enfermedad tiroidea. Los niveles de calcitoni-

na actualmente son de 137 pg/ml, y se realizará el estudio genético de secuenciación en sus familiares consanguíneos.

## DISCUSIÓN

El síndrome de Sipple o neoplasia endócrina múltiple tipo IIa es un padecimiento raro y que frecuentemente produce en un inicio datos clínicos que, en su mayoría, pueden agruparse en cuatro tipos de presentación.

El primero de ellos se corresponde a aquellos síntomas derivados del aumento de la cantidad de catecolaminas circulando en sangre debido a tumores funcionantes derivados de la proliferación de las células cromafines. Los pacientes debutan con cefalea, sudoración, taquicardia, nerviosismo e irritabilidad, pérdida de peso y en ocasiones dolor abdominal o torácico. Muchos de ellos son diagnosticados con hipertensión arterial y no son raros los casos en los que pueden ser confundidos con crisis de pánico, síndrome de ansiedad generalizada u otros trastornos similares que, finalmente, de forma tardía, se diagnostican como feocromocitomas<sup>16</sup>, en el caso de este síndrome, a veces cuando ya han desarrollado cáncer medular de tiroides.

Un segundo espectro corresponde al paciente que, asintomático, de forma accidental percibe un crecimiento cervical o palpa uno o varios linfonodos que crecen en número y tamaño con el tiempo, y en los que se evidencia un nódulo tiroideo que, después del protocolo correspondiente, se diagnostica como cáncer medular de tiroides<sup>17</sup>.

El tercer tipo de manifestación se corresponde con aquel paciente con dolores articulares generalizados, dolor abdominal, depresión o urolitiasis en el que el protocolo delata la presencia de hipercalcemia, que lleva a la sospecha de hiperparatiroidismo y de adenoma paratiroideo<sup>18</sup>.

Finalmente existe un tipo de pacientes en los que, de forma indirecta, uno o más de los tres componentes principales del síndrome de Sipple desarrolla manifestaciones que dirigen el protocolo diagnóstico hacia otras entidades como úlcera péptica<sup>19</sup>, liquen cutáneo amiloidótico<sup>20</sup>, síndrome de Cushing<sup>21</sup>, cardiomiopatía inducida por catecolaminas<sup>22</sup> e incluso se ha reportado que la tiroidectomía por una causa ajena a cáncer medular de tiroides arroja como resultado hiperplasia de las células parafoliculares, lo que desencadena la sospecha y posteriormente el diagnóstico<sup>23</sup>. Incluso existe un caso reportado por Casey, et al.<sup>24</sup> en el que se decidió realizar un protocolo diagnóstico en una paciente de 35 años de edad con fatiga y pérdida de peso, descubriendo masas hepáticas que resultaron en metástasis de carcinoma de cáncer medular de tiroides, lo que lo diferencia de nuestro caso, ya que no se demostraron metástasis a distancia. Sin embargo, un caso completamente asintomático no ha sido reportado aún en la literatura médica.

La presencia en el momento del diagnóstico de feocromocitoma bilateral y cáncer medular de tiroides es infrecuente, pero por sí mismo es necesario para integrar el diagnóstico de neoplasia endócrina múltiple tipo IIa, por lo que se llevó a excéresis de los feocromocitomas y tiroidectomía total.

Ante la presencia de un caso índice de cáncer medular de tiroides, es imprescindible el estudio genético familiar. La tiroidectomía profiláctica es el único tratamiento curativo, estando supeditada al tipo de mutación<sup>25,26</sup>. Dado que la

concordancia entre la presencia de la enfermedad y el estado del portador de la mutación es de más del 95%, el estudio debe ser realizado también a los familiares consanguíneos.

## CONCLUSIONES

El síndrome de Sipple es una enfermedad rara, de presentación diversa, potencialmente mortal y cuyo diagnóstico oportuno no sólo tiene consecuencias para la vida del paciente, sino también para la de sus familiares, al ser éste un síndrome familiar autosómico dominante.

En la mayoría de los casos el diagnóstico se basa en la sospecha o se establece ante la presencia de feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides y/o adenoma paratiroideo, más aún si cualquiera de estas enfermedades tiene recurrencia familiar.

La demostración de una mutación específica en el protooncogén *RET*, aun cuando es el estándar de oro, no debe de retrasar el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad en pacientes en los que no se pueda realizar.

Los autores declaramos que no tenemos ningún conflicto de interés de tipo social, económico, ético y/o moral en lo referente a la investigación, desarrollo y presentación del presente trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Omim.org. (2017). OMIM Entry - # 171400 - Multiple endocrine neoplasia, type IIa; MEN2A. [online]. Disponible en: <http://omim.org/entry/171400>. [Acceso el 22 de enero de 2017].
2. Marquard J, Eng C. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. En: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1257/>. [Acceso el 22 de enero de 2017].
3. Sipple J. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *Am J Med.* 1961;31(1):163-6.
4. Schimke R. Familial Amyloid-producing Medullary Thyroid Carcinoma and Pheochromocytoma. *Ann Internal Med.* 1965;63(6):1027-39.
5. Shirahama S, Ogura K, Takami H, et al. Mutational analysis of the RET proto-oncogene in 71 Japanese patients with medullary thyroid carcinoma. *J Hum Gen.* 1998;43(2):101-6.
6. Huang SC, Koch CA, Vortmeyer AO, et al. Duplication of the mutant RET allele in trisomy 10 or loss of the wild-type allele in multiple endocrine neoplasia type 2-associated pheochromocytomas. *Cancer Res.* 2000;60(22):6223-6.
7. Koch C, Huang SC, Moley JF, et al. Allelic imbalance of the mutant and wild-type RET allele in MEN 2A-associated medullary thyroid carcinoma. *Oncogene.* 2001;20(53):7809-11.
8. Omim.org. (2017). OMIM RET Allelic Variants - 164761. [online]. Disponible en: <http://omim.org/allelicVariant/164761>. [Acceso el 22 de enero de 2017].
9. American Thyroid Association Guidelines Task Force, Kloos RT, Eng C, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009;19(6):565-612.
10. Moline J, Eng C. Multiple endocrine neoplasia type 2: An overview. *Genet Med.* 2011;13(9):755-64.
11. Wells SA Jr, Chi DD, Toshima K, et al. Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A. *Ann Surg.* 1994;220(3):237-50.
12. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, et al. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med.* 2005;353(11):1105-13.
13. Fahey T. Prophylactic Thyroidectomy in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A. *Yearbook of Surgery.* 2006. p.144.
14. Glynn R, Cashman EC, Doody J, Phelan E, Russell JD, Timon C. Prophylactic total thyroidectomy using the minimally invasive video-assisted approach in children with multiple endocrine neoplasia type 2. *Head Neck.* 2014;36(6):768-71.

15. Opsahl EM, Brauckhoff M, Schlichting E, et al. A Nationwide Study of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2A in Norway: Predictive and Prognostic Factors for the Clinical Course of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2016;26(9):1225-38.
16. Tsang V, Tacon L, Learoyd D, Robinson B. Pheochromocytomas in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *Medullary Thyroid Carcinoma*. 2015;157-78.
17. Morlán Herrador L, de arriba A, Miguel G, Ferrera M, Labarta JI. Estudio de carcinoma medular de tiroides a partir de un caso índice. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(6):e421-4.
18. Alevizaki M, Saltiki K. Primary Hyperparathyroidism in MEN2 Syndromes. *Medullary Thyroid Carcinoma, Recent Results Cancer Res*. 2015;204:179-86.
19. Weledji E. A rare presentation of multiple endocrine neoplasia (MEN) type 2A syndrome. *Ann Med Surg*. 2016;5:35-7.
20. Birla S, Singla R, Sharma A, Tandon N. Rare manifestation of multiple endocrine neoplasia type 2A & cutaneous lichen amyloidosis in a family with RET gene mutation. *Indian J Med Res*. 2014;139(5):779-81.
21. Borzouei S, Mousavi Bahar SH, Fereydouni MA, et al. Multiple endocrine neoplasia type IIa associated with Cushing's syndrome. *Arch Iran Med*. 2014;17(6):451-4.
22. Gómez Ramos MJ, González Valverde FM, Sánchez Álvarez MC. Sipple's syndrome presenting acutely as severe heart failure. *Eur J Emerg Med*. 2020;9(2):171-4.
23. Sakorafas G, Nasikas D, Thanos D, Gantzoulas S. Incidental Thyroid C Cell Hyperplasia: Clinical Significance and Implications in Practice. *Oncol Res Treat*. 2015;38(5):249-52.
24. Casey R, Bell M, Keane M, Smyth A. An unusual presentation of MEN2A. *BMJ Case Rep*. 2013;2013.
25. Krampitz G, Norton J. RET gene mutations (genotype and phenotype) of multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2014;120(13):1920-31.
26. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



## CASO CLÍNICO

# Reconstrucción perineal con doble colgajo de gracilis en cáncer de vulva. Reporte de caso y revisión de la literatura

Pedro Luna-Merlos<sup>1</sup>, Jessica Elizabeth Salazar-Campos<sup>1</sup>, Abelardo Meneses-García<sup>2</sup>  
y Gonzalo Montalvo-Esquivel<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ginecología; <sup>2</sup>Dirección General. Instituto Nacional de Cancerología, Tlalpan, Ciudad de México, México

Recibido el 13 de junio de 2017; aceptado el 9 de septiembre de 2017  
Disponibile en Internet el 19 de diciembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Colgajo de gracilis;  
Gracilis bilateral;  
Cáncer vulvar;  
Exenteración pélvica

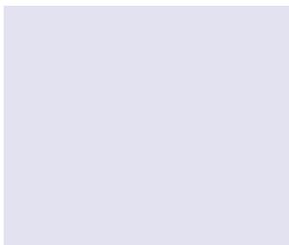
### KEY WORDS

Gracilis flap;  
Bilateral gracilis;  
Vulvar cancer;  
Pelvic exenteration

**Resumen** Diferentes neoplasias ginecológicas, independientemente de la etapa clínica, pueden presentar recurrencia, a pesar del tratamiento establecido, y requerir rescate quirúrgico ultraradical mediante exenteración pélvica, con un alto porcentaje de complicaciones y afectación en la calidad de vida y, en ocasiones, se generan defectos perineales que requieren reconstrucción inmediata. Ante esto, se han utilizado diferentes métodos para el cierre de la herida perineal, como cierre primario y rotación de colgajos pediculados. Las metas en la reconstrucción son: mejorar la calidad de vida, simetría y sensibilidad y, de ser posible, función sexual, y disminuir la estancia intrahospitalaria y el tiempo de rehabilitación por heridas extensas. El colgajo miocutáneo de gracilis es posible gracias a su pedículo vascular basado en la arteria medial circunfleja femoral con inervación sensitiva a través de los nervios cutáneos femorales o ramas del nervio obturador. El defecto en las neoplasias vulvares o anales requieren un margen quirúrgico negativo con una disección extensa perineal, no siendo suficiente la cobertura con un sólo colgajo, por lo que en 1984 fue descrito el primero bilateral. Estos colgajos pueden incluso preservar la sensibilidad y permiten la reconstrucción adicional con una neovagina, por lo que el abordaje de estas pacientes requiere ser multidisciplinario. Se presenta el caso de una mujer de 57 años con cáncer de vulva en etapa II, tratada en forma inicial con quimioterapia y radioterapia concomitante, pero con progresión de la enfermedad local, por lo cual se propuso exenteración pélvica total con vulvectomía y reconstrucción perineal con colgajo de músculo gracilis bilateral. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

**Abstract** Different gynecological neoplasms, regardless of the clinical stage, may present recurrence despite the established treatment and require ultraradical surgical rescue by pelvic exenteration, with a high percentage of complications and impairment of quality of life, and sometimes generate perineal defects that require immediate reconstruction. Because of this, different methods have been used for the closure of the perineal wound as primary closure and rotation of pedicled flaps. The goals in the reconstruction are: To improve the quality of life, symmetry and sensitivity and, if possible, sexual function, so as to diminish the in-hospital stay and time in rehabilitation for extensive wounds. The gracilis myocutaneous flap is possible because of its

\*E-mail para correspondencia: [petermoon.md@hotmail.com](mailto:petermoon.md@hotmail.com) (G. Montalvo-Esquivel)



vascular pedicle based on the circumflex femoral medial artery with sensory innervation through the cutaneous femoral nerves or branches of the obturator nerve. The defect in vulvar or anal neoplasms requires a negative surgical margin with an extensive perineal dissection, and the coverage with a single flap is not enough, so in 1984 the first bilateral was described. These flaps can even preserve sensitivity and allow additional reconstruction with a neovagina, so the approach of these patients requires to be multidisciplinary. We present the case of a 57-year-old female patient, with stage II vulvar cancer, initially treated with chemotherapy and radiotherapy concomitant with local disease progression, for which total pelvic exenteration with vulvectomy and perineal reconstruction with flap was proposed. Bilateral gracilis muscle.

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento quirúrgico de exenteración pélvica fue descrito por A. Brunswich en 1940 como un tratamiento ultraradical para tumores avanzados en la pelvis, en la cual se realiza remoción quirúrgica en bloque del recto y ano, vejiga urinaria, genitales externos e internos y periné. Inicialmente descrito como tratamiento paliativo, en la actualidad debe considerarse como cirugía radical con intento curativo; sin embargo, continúa teniendo una alta morbilidad, que varía de un 18 a un 67%, una de ellas son las complicaciones en los tejidos perineales<sup>1,2</sup>. Para resolver el problema se ha utilizado desde el cierre primario hasta la colocación de colgajos pediculados, disminuyendo notoriamente la morbilidad de la zona perineal hasta en un 15.8% con el uso del colgajo miocutáneo del recto anterior del abdomen<sup>2,3</sup>. En 2016, Devulapalli realizó la primera revisión sistemática en la que se evaluó el cierre primario versus la realización de colgajos. Los resultados validaron que los colgajos miocutáneos disminuían las complicaciones perineales; además, se demostró mayor porcentaje de complicaciones perineales en el grupo de cierre primario, del 15.3 al 60%, con una media del 25.3%, frente al grupo de reconstrucción con colgajos miocutáneos, del 0 al 16.7%, con una media de 8.4%, siendo estadísticamente significativo<sup>2</sup>.

En 1960 se utilizaron colgajos cutáneos. Posteriormente, una década más tarde, se valoró la reconstrucción de la región con colgajos fasciocutáneos pediculados con mejor evolución. Las metas que se han propuesto en la reconstrucción son: mejorar la calidad de vida, mantener simetría y sensibilidad, y de ser posible función sexual, así como disminuir la estancia intrahospitalaria y el tiempo de rehabilitación por heridas extensas. Se han utilizado colgajos basados en la localización al azar, como el colgajo de Limberg, fasciocutáneos o musculocutáneos, como el de recto abdominal y gracilis, aunque existen otros, como el tensor de *fascia lata*, vasto lateral o glúteo<sup>4</sup>. El colgajo de músculo gracilis es el más utilizado, aunque existen otros de menor uso, como el colgajo de *fascia lata*, del recto abdominal y del glúteo<sup>5</sup>. El colgajo de gracilis, descrito por McGraw en 1976, tiene como pedículo vascular la arteria medial circunfleja femoral y con innervación sensitiva a través de los nervios cutáneos femorales o los derivados del nervio obturador<sup>4</sup>.

Para realizar este procedimiento se coloca al paciente en posición de litotomía con abducción de los muslos, se realiza la incisión posterior al aductor largo para exponer el músculo gracilis, se disecciona en sentido distal para dividir el músculo en su inserción en el cóndilo medial tibial y se disecciona el pedículo vascular, el cual se preserva; finalmente, se moviliza y, en ocasiones, se tuneliza para realizar la transposición hacia el defecto, se realiza la sutura circunferencial del colgajo con el piso pélvico, con la colocación previa en el es-

pacio vacío de un drenaje cerrado, desde los tejidos blandos en múltiples capas con sutura absorbible y aproximación con sutura de la piel<sup>6</sup>. En 1984 se publicó la primera descripción realizada de forma bilateral en la Clínica Mayo para solventar el problema, con resultados adecuados<sup>7</sup>.

Presentamos el caso de una mujer de 57 años con cáncer de vulva en etapa II, tratada de forma inicial con quimioterapia y radioterapia concomitante, con progresión de la enfermedad, motivo por el cual se propuso exenteración pélvica total con vulvectomía con reconstrucción perineal a base de un colgajo de músculo gracilis bilateral.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 57 años, sin antecedentes patológicos de importancia, que inició el padecimiento actual con dos meses de evolución caracterizado por prurito vaginal asociado a dolor. Se realiza biopsia el 10 de agosto de 2016, con reporte de carcinoma epidermoide invasor, por lo que fue referida a esta institución. Clínicamente con tumor en el labio mayor izquierdo, ulcerado de 4 cm, que infiltraba el tercio inferior de la vagina a nivel introito, con afección del ano, sin afectar uretra ni recto, ambas ingles negativas. Se realizó revisión del material de patología y nueva biopsia, que confirmó el diagnóstico. En los estudios de extensión, se reportó evidencia de ganglios linfáticos reactivos inguinales izquierdos de 12 mm, por lo que se realiza biopsia por aspiración de aguja fina (BAAD), negativo a malignidad. Se envía a tratamiento a base de quimioterapia y radioterapia. Recibió radioterapia externa total de 50.4 Gy concomitante con cisplatino y 5-fluorouracilo (cuatro ciclos), que finalizó el 30 de enero de 2017. Huna progresión de la enfermedad, confirmada por biopsia, como se muestra en la [figura 1](#), por lo que se decide llevar a exenteración pélvica total con vulvectomía total conducto ileal (no se consideró realizar un reservorio urinario continente en la paciente por el pobre pronóstico oncológico) ([Fig. 2](#)), colostomía terminal y reconstrucción con gracilis bilateral ([Fig. 3](#)). El tiempo operatorio fue de 8 h, con sangrado de 250 cc. Sin complicaciones durante el transquirúrgico. Debido a su estabilidad hemodinámica, pasó a recuperación y posteriormente al área de hospitalización. La evolución postoperatoria fue satisfactoria, sin fuga de orina ni dehiscencias intestinales, con buena tolerancia a la vía oral. Su estancia hospitalaria fue de 28 días, ya que presentó fiebre persistente secundaria a un absceso abdominopélvico, que se manejó de forma conservadora a base de antibióticos. El reporte de patología fue: carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado ulcerado con extensión a la vagina de 7.5 cm de diámetro mayor y espesor de 6 mm, con infiltración perineural sin afección linfovascular, márgenes quirúrgicos libres de neoplasia.



Figura 1. Persistencia del tumor después de finalizar el tratamiento con quimioterapia y radioterapia.



Figura 2. Defecto posterior al realizar exenteración pélvica.



Figura 3. Reconstrucción de colgajo musculocutáneo de gracilis bilateral.

## DISCUSIÓN

El cáncer cervicouterino, vaginal o vulvar puede presentar recurrencia a pesar del tratamiento oncológico establecido y requerir cirugía radical de rescate, condicionando un defecto extenso a nivel perineal que necesite reconstrucción inmediata. Los resultados más alentadores en relación con la exenteración pélvica por neoplasias ginecológicas se ha obtenido en el cáncer cervical; en el cáncer vulvar la supervivencia a cinco años es inferior al 40%<sup>13</sup>. El caso que presentamos fue tratado con quimioterapia y radioterapia, aunque hubo progresión de la enfermedad al finalizar el

tratamiento, progresión documentada en la literatura médica que se presenta en el 14% de los casos, como reportó Tans en un análisis de 28 pacientes tratados con quimioterapia y radioterapia con cáncer de vulva localmente avanzado, con seguimiento de 42 meses, donde 4 de 28 presentaron progresión de la enfermedad<sup>12</sup>. En nuestra paciente se realizó exenteración pélvica en concepto paliativo, más que curativo, por lo que en el caso de nuestra paciente el pronóstico es aún más pobre por progresión durante el tratamiento con quimioterapia y radioterapia. En 1976 se describió por primera vez una reconstrucción con colgajo musculocutáneo de gracilis unilateral, ya que este músculo se encuentra fuera de los campos de radiación; sin embargo, estos defectos tan extensos demandan el uso de múltiples colgajos mio-cutáneos o combinaciones de distintas áreas. El colgajo de músculo gracilis es el más utilizado, aunque existen otros de menor uso como el colgajo de *fascia lata*, del recto abdominal y del glúteo<sup>5</sup>; estos últimos implican un gran sacrificio en funciones, mayor tiempo de disección y necrosis por el largo trayecto relacionado<sup>9</sup>, por lo que para lograr cubrir estos defectos tan extensos se ha considerado el uso de colgajo musculocutáneo de gracilis de forma bilateral desde 1984, cuando Heath realizó reconstrucción funcional de vagina y cierre del defecto extenso posterior a exenteración pélvica utilizando colgajos musculocutáneos de gracilis bilateral<sup>7</sup>. Lai, en 1999, reportó la reconstrucción vulvovaginal de 12 pacientes sometidas a cirugía por cáncer ginecológico con reconstrucción, de las cuales tres se sometieron a reconstrucción con colgajo musculocutáneo de gracilis. Sólo una de estas pacientes presentó como complicación sangrado perineal 90 días después del procedimiento<sup>10</sup>. Hasta el 89% de las pacientes sometidas a este tipo de reconstrucción cuentan con el antecedente de radioterapia<sup>2</sup>, el cual incrementa de un 14 a un 40% la tasa de complicaciones<sup>8</sup>. En nuestra paciente se consideró como forma inicial de reconstrucción perineal la utilización de colgajo musculocutáneo de recto abdominal (TRAM); sin embargo, por la necesidad de construir estomas para la derivación intestinal y urinaria en el abdomen, dicha opción fue abandonada.

En 2009, Wen-Ping reportó un caso exitoso de reconstrucción pélvica y perineal a base de colgajo musculocutáneo de gracilis bilateral y de músculo recto abdominal después de una escisión en bloque de un adenocarcinoma mucinoso invasor perineal en un paciente masculino<sup>5</sup>; sin embargo, son pocos los casos reportados hasta la actualidad en el que se realicen reconstrucciones perineales por enfermedades a nivel de la vulva con colgajos musculocutáneos de gracilis bilateral.

Es importante mencionar que el único estudio que realizó una revisión sistemática, con una población de 566 pacientes, de los cuales 226 fueron reconstruidos con colgajos y 340 pacientes con cierre primario, mostró mayor probabilidad de complicaciones estadísticamente significativa en las pacientes que se sometieron a un cierre primario versus las sometidas a reconstrucción con colgajo, no así en complicaciones menores, duración de la estancia hospitalaria o tasas de reintervención<sup>2</sup>.

## CONCLUSIÓN

Los defectos posteriores a procedimientos quirúrgicos de salvamento, o tratamiento por recurrencia o persistencia de

la enfermedad en pacientes con cáncer de vulva pueden ser reconstruidos de forma completa con colgajos miocutáneos de gracilis bilateral, incluso preservando sensibilidad y con la reconstrucción adicional de una neovagina. Las complicaciones perineales mayores que se han reportado en la literatura médica actual demuestran que éstas se presentan con menor frecuencia que los cierres primarios. El abordaje de estas pacientes requiere ser multidisciplinario, ya que las metas de estos tratamientos es mejorar la calidad de vida, mejores resultados cosméticos y conservar la función sexual.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

No se cuenta con conflictos de interés de ninguna naturaleza en la preparación y desarrollo de este documento.

## BIBLIOGRAFÍA

- López-Marvin J, Luna-Pérez P. Composite Pelvic Exenteration: Is It Worthwhile? *Ann Surg Oncol*. 2004;11(1):27-33.
- Devulapalli C, Jia Wei AT, DiBiagio JR, et al. Primary versus Flap Closure of Perineal Defects following Oncologic Resection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(5):1602-13.
- Chessin DB, Hartley J, Cohen AM, et al. Rectus flap reconstruction decreases perineal wound complications after pelvic chemoradiation and surgery: A cohort study. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(2):104-10.
- Höckel M, Dornhöfer N. Vulvovaginal reconstruction for neoplastic disease. *Lancet*. 2008;9(6):561-8.
- Wen-Ping T, Shyh-Jou T, Bo-Wen L. Extensive perineal and pelvic defect reconstructed simultaneously using bilateral pedicled gracilis and rectus abdominis muscle flaps after en-bloc excision of locally invasive perineal mucinous adenocarcinoma. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2009;43:286-90.
- Chong TW, Balch GC, Kehoe SM, Margulis V, Saint-Cyr M. Reconstruction of Large Perineal and Pelvic Wounds Using Gracilis Muscle Flaps. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(11):3738-44.
- Heath PM, Woods JE, Podratz KC, et al. Gracilis myocutaneous vaginal reconstruction. *Mayo Clin Proc*. 1984;59(1):21-4.
- Chan S, Miller M, Ng R, et al. Use of myocutaneous flaps for perineal closure following abdominoperineal excision of the rectum for adenocarcinoma. *Colorectal Dis*. 2010;12:555-60.
- Carramaschia F, Ramos ML, Nisida AC, Ferreira MC, Pinotti JA. V-Y flap for perineal reconstruction following modified approach to vulvectomy in vulvar cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999;65(2):157-63.
- Lai YL, Chang CJ. Vulvovaginal reconstruction following radical tumor resection: report of 12 cases. *Changgeng Yi Xue Za Zhi*. 1999;22(2):253-8.
- Zmora O, Tulchinsky H, Gur E, Goldman G, Klausner JM, Rabau M. Gracilis Muscle Transposition for Fistulas Between the Rectum and Urethra of Vagin. *Dis Colon Rectum*. 2006;49(9):1316-21.
- Ryan JA Jr, Beebe HG, Gibbons RP. Gracilis muscle flap for closure of rectourethral fistula. *J Urol*. 1979;122:124-5.
- De Hullu JA, van der Avoort IA, Oonk MH, van der Zee AG. Management of vulvar cancers. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(8):825-31.
- Tans L, Ansink AC, van Rooij PH, Kleijnem CH, Mens JW. The role of chemo-radiotherapy in the management of locally advanced carcinoma of the vulva. *Am J Clin Oncol*. 2011;34(1):22-6.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



## CASO CLÍNICO

# Neoplasia intraepitelial corneal como causa de disminución de la agudeza visual: abordaje de bajo costo

Alejandro Villarreal-González<sup>1</sup>, Carlos Alberto Romo-Arpio<sup>2</sup>, Pablo Villarreal-Guerra<sup>3</sup> y Alejandro Sámano-Guerrero<sup>4,\*</sup>

<sup>1</sup>Cirujano oftalmólogo, subespecialista en córnea y superficie ocular, jefe del Departamento de Córnea y Superficie Ocular;

<sup>2</sup>Cirujano oftalmólogo, subespecialista en glaucoma y segmento anterior, jefe del Departamento de Glaucoma. Centro Oftalmológico del Valle; <sup>3</sup>Cirujano oftalmólogo, maestría en Bioética y Educación Superior, doctorando en Bioética, profesor de bioética y oftalmología general, Universidad de Monterrey; <sup>4</sup>Médico cirujano y partero, investigador clínico, director de consultora en investigación biomédica Analimed. San Pedro Garza García, N.L., México

Recibido el 5 de marzo de 2017; aceptado el 9 de septiembre de 2017

Disponible en Internet el 19 de diciembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Neoplasia;  
Córnea;  
Escarcha;  
Epitelial;  
Mitomicina C;  
IFN- $\alpha$ -2B

**Resumen Introducción:** La neoplasia intraepitelial corneal es una enfermedad displásica dentro del espectro de la neoplasia escamocelular de la superficie ocular. Es una enfermedad rara que se sospecha en pocas ocasiones, especialmente en su presentación difusa. Una vez se sospeche, el diagnóstico y el tratamiento son sencillos para una enfermedad que, de no ser tratada, podría ser devastadora. **Reporte de caso:** Presentamos el caso de un paciente masculino de 63 años que presenta como único síntoma disminución de la agudeza visual (AV), con dos semanas de evolución, en el ojo derecho. La capacidad visual se mantiene en 20/40 en el ojo derecho, y en el examen se observó lesión geográfica en la mitad superior de la córnea derecha con apariencia en escarcha. Tras descartar diversos diagnósticos, se decide realizar un raspado epitelial, con reporte de neoplasia intraepitelial corneal de bajo grado, por parte del Departamento de Patología. Se decide manejo con mitomicina C (MMC) al 0.02% dos tandas de dos semanas con tres aplicaciones tópicas al día más fluorometolona al 0.1% en la misma dosis. **Conclusiones:** Los autores recomiendan el uso de MMC al 0.02% en los países en vías de desarrollo. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

### KEY WORDS

Neoplasia;  
Cornea;  
Frosting;  
Epithelial;  
Mitomycin C;

**Abstract Introduction:** Intraepithelial corneal neoplasia is a dysplastic disease within the spectrum of ocular surface squamous neoplasia. It is a rare disease that is often subdiagnosed, especially when it presents in its diffuse form. When suspected, the diagnosis and treatment can be simple, even when we are dealing with a disease that can be disastrous. **Case Report:** We present the case of a 63 year-old male patient that presents complaining of poor vision on the right eye with 2 weeks of evolution. Visual acuity maintained at 20/40 while corrected and at examination showed a superior corneal geographical lesion with frosted appearance. After other diseases were discarded, an epithelial scraping was performed and a

\*E-mail para correspondencia: [analimedmy@gmail.com](mailto:analimedmy@gmail.com) (A. Sámano-Guerrero)

doi: 10.24875/j.gamo.M17000088

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/>).

INF $\alpha$ -2B

low grade intraepithelial corneal neoplasia reported. Treatment with two series of 2 weeks of mitomycin C at 0.02% with three applications per day was decided accompanied with fluorometholone 0.1% at same dosage. **Conclusions:** The authors recommend the use of mitomycin C in countries in developing countries.

## INTRODUCCIÓN

La neoplasia intraepitelial cornealconjuntival (NICC) es una enfermedad displásica no invasiva que se presenta en el epitelio cornealconjuntival, considerada también como carcinoma *in situ*. La NICC es parte del espectro displásico de las neoplasias escamosas de la superficie ocular. La lesión del carcinoma celular escamoso comienza con cambios displásicos (carcinoma *in situ* que puede ser leve, moderado o severo), para finalmente cruzar la lámina propia y convertirse en un carcinoma celular escamoso invasivo (Tabla 1)<sup>1,2</sup>.

De todas las tumoraciones que se presentan en el globo ocular y sus anexos, las de la superficie ocular son las más frecuentes, y de éstas, las neoplasias que comprenden el epitelio representan desde un tercio hasta la mitad de los casos. Cuando se diagnostica un tumor epitelial, el 65% no cruza aún la lámina propia. Se ha reportado una incidencia de tumoraciones cornealconjuntivales del 0.13-1.9/100,000 con dependencia de la procedencia geográfica<sup>3,4</sup>. Como en toda tumoración, los cambios de la neoplasia escamosa de la superficie ocular se deben a una pérdida de control de los ciclos de vida y división de las células afectadas. Los factores de riesgo más importantes conocidos son la exposición crónica a los rayos ultravioleta, infección por el virus del papiloma humano, expresión defectuosa del gen *p53*, sexo masculino, tener más de 60 años y seropositividad al VIH<sup>2</sup>.

El cuadro clínico de la NICC puede presentarse de dos formas: nodular o difuso. El primer caso es el más frecuente, y muestra crecimientos o masas que pueden tener cambios en la coloración normal, erosiones, sangrados, enrojecimiento y sensación de cuerpo extraño. En el caso difuso el paciente puede hallarse asintomático o, si hay invasión difusa corneal, una disminución de la AV<sup>3</sup>.

Para realizar el diagnóstico en un caso sospechoso de NICC es necesario hacerlo mediante histopatología, ya sea realizando primero un raspado del epitelio o después de una resección en bloque de la tumoración<sup>5</sup>. Tradicionalmente se había tratado a las NICC con excisión del tumor, pero se ha comprobado que hasta un 56% de los tumores resecaados presentaban recidiva, motivo por el cual al tratamiento se le agregó el uso de radiación, crioterapia o quimioterapéuticos tópicos. Recientemente se ha descubierto que el uso de quimioterapéuticos tópicos (5-fluorouracilo, MMC o interferones) por sí solos tiene la misma efectividad que la excisión más crioterapia<sup>4</sup>.

**Tabla 1.** Evolución de la neoplasia escamosa de la superficie ocular

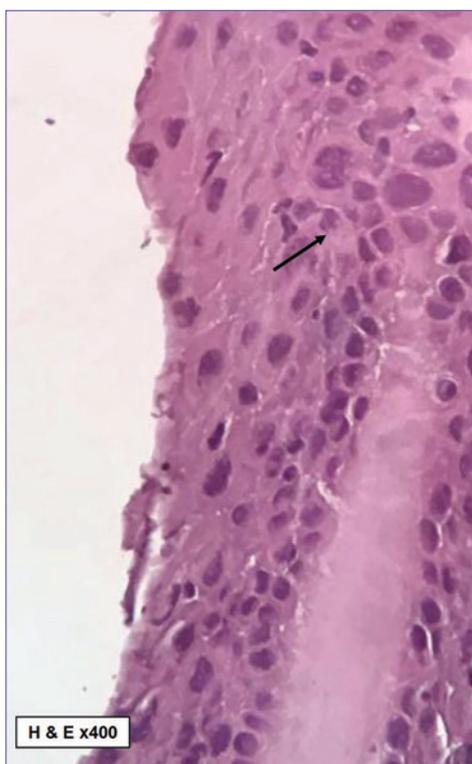
NICC (carcinoma <i>in situ</i> )
– Leve
– Moderada
– Severa
Carcinoma cornealconjuntival de células escamosas

En este trabajo describimos un caso de neoplasia intraepitelial corneal que se presenta por primera vez con un motivo de consulta de disminución de la AV y que es tratado tópicamente con MMC.

## CASO CLÍNICO

Se presenta un paciente masculino de 63 años a consulta privada con motivo de consulta de disminución de AV en las últimas dos semanas. El paciente no contaba con antecedentes patológicos o no patológicos de relevancia, y usaba lentes bifocales por hipermetropía y presbiopía. Tampoco contaba con antecedentes heredofamiliares de importancia. De profesión electricista, laboraba en ese momento en la instalación de aparatos de telecomunicación en una empresa privada. El paciente comunica una disminución en la AV del ojo derecho incluso con el uso de sus anteojos desde hace dos semanas y que ha sido progresiva; niega otra sintomatología. En la exploración física se encuentra una AV con la mejor corrección de 20/40 (logMar 0.3) con +4.50 -2.25 x 97° en el ojo derecho y 20/20 (logMar 0) con +3.25 -0.50 x 93° en el ojo izquierdo, con una AV mejor corregida en ambos ojos de 20/20 (logMar 0). Movimientos oculares y reflejos pupilares sin alteración. La presión intraocular en ambos ojos fue de 14 mmHg. En la inspección con lámpara de hendidura se observó en el ojo derecho una lesión geográfica en la mitad superior de la córnea, que incluye área pupilar, con aspecto escarchado y puntilleo en su interior. La inspección del ojo izquierdo en la lámpara de hendidura se demostró sin anomalías. Ante la duda de tratarse de una lesión en córnea por químicos o lesión termoeléctrica de la que el paciente no se hubiera percatado, se inicia tratamiento con ciprofloxacino/dexametasona en colirio de 3/1 mg/ml con aplicación tópica sobre el ojo derecho tres veces al día durante dos semanas, con indicación de revaloración en la consulta a las dos semanas.

Al presentarse el paciente a las dos semanas a revaloración, se observa que la lesión se ha extendido al polo inferior de la córnea derecha y que la AV no ha mejorado. Se decide entonces realizar un raspado epitelial para enviar a evaluación histopatológica. Dos semanas después se recibe el reporte por parte de patología de neoplasia intraepitelial corneal de bajo grado (Fig. 1). Se decide comenzar manejo con MMC en colirio al 0.02% (0.02 mg/ml) tres veces al día durante dos semanas, descanso durante dos semanas y finalmente otras dos semanas de tres aplicaciones al día (dos tandas completas), acompañado de fluorometolona al 0.1% en la misma dosis. Ocho semanas después de haber iniciado el tratamiento con MMC no se halló lesión alguna en la córnea y la AV mejoró a 20/20 (logMar 0) en cada uno de los ojos. Al año de haber terminado el tratamiento, el paciente no había presentado nuevas molestias. Actualmente se halla en seguimiento para diagnóstico temprano de recidivas (Fig. 2).



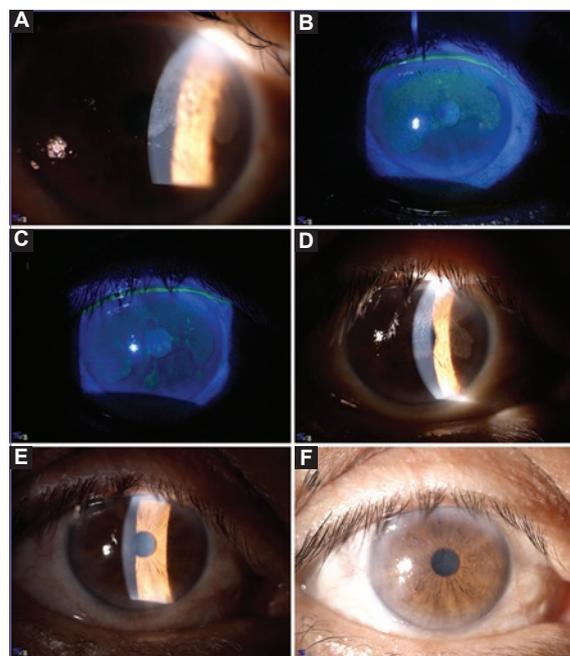
**Figura 1.** Histología de raspado epitelial corneal. La flecha señala el tercio basal del epitelio corneal, que muestra displasia en sus células, desorganización de la arquitectura normal, pleomorfismo y alteración de la relación núcleo-citoplasma. Las células neoplásicas no invaden el estroma. Se reporta como NICC de bajo grado.

## DISCUSIÓN

La NICC es una enfermedad rara, y la presentación difusa es aún más infrecuente. Datos de disminución de AV con una explicación poco clara probablemente llevarían al clínico a estudiar otras causas antes de pensar directamente en una neoplasia. Es importante recalcar que, aunque el estudio de las enfermedades más frecuentes es imperativo e inevitable, hay que tener siempre en cuenta este tipo de enfermedades en el momento de realizar diagnósticos diferenciales.

Recientemente se ha demostrado que el tratamiento tópico en una NICC puede ser tan efectivo como una cirugía, e incluso tener mejores resultados a largo plazo si la cirugía no se combina con un neoadyuvante. En el año 2014, Nanji, et al. no encontraron diferencias estadísticamente significativas en recurrencias y complicaciones entre la terapia con cirugía o con interferón  $\alpha$ -2B (IFN- $\alpha$ -2B) para el manejo de carcinoma escamoso corneal en un estudio de casos y controles. En este estudio la recurrencia en pacientes con cirugía fue del 5%, mientras que en el grupo tratado con medicamento del 3%<sup>6</sup>. Al no haber diferencias importantes, puede ser preferible una intervención no invasiva.

Es un gran paso poder evitar tratamientos invasivos en los pacientes y exponerlos a menor riesgo, mientras, al mismo tiempo, se evita el avance de una enfermedad que, sin control, podría llegar a causar ceguera o incluso la muerte, de una manera simple y tolerable para el paciente. Se podría considerar que el próximo paso es hallar el medicamento tópico más efectivo y con mejor riesgo/beneficio. Se ha sugerido que actualmente la MMC y el IFN- $\alpha$ -2B son probablemente



**Figura 2.** Evolución de neoplasia intraepitelial corneal en un paciente que presenta disminución de AV en el ojo derecho. A: lesión en córnea derecha en el momento de la primera consulta; se observa lesión en escarcha punteada. B: lesión en córnea derecha en el momento de la primera consulta teñida con fluoresceína. C: lesión teñida con fluoresceína dos semanas después de la primera consulta; existe avance de la lesión al polo inferior de la córnea. D: lesión de córnea derecha posterior al tratamiento con la primera tanda de MMC. E: córnea derecha tras la finalización de la segunda tanda; la lesión ya no es visible. F: córnea del ojo derecho un año después al tratamiento con MMC; no se muestra lesión alguna.

los medicamentos más efectivos para tratar una NICC, aunque se menciona que la ventaja con la que cuenta el IFN- $\alpha$ -2B es el de producir menos efectos adversos comparado con la MMC. Los riesgos a los que exponemos a nuestros pacientes al utilizar MMC son dolor, irritación, erosión, simbléfaron y deficiencia limbal, dependiendo éstos de la dosis utilizada<sup>6</sup>.

En un estudio prospectivo realizado por Ballalai, et al., con 23 pacientes observados durante 24 meses tras el uso de MMC para tratamiento de NICC, todos los casos fueron resueltos, sólo un paciente presentó recurrencia y el 17.4% presentó abrasión corneal, que se resolvió fácilmente con tratamiento<sup>7</sup>. En países en vías de desarrollo la obtención de IFN- $\alpha$ -2B es una opción costosa no accesible para la mayoría de la población en general; sin embargo, nuestro caso es testigo de que con una evaluación adecuada y con el cuidado necesario, la MMC sigue siendo un tratamiento eficaz, seguro y cómodo para el paciente.

## CONCLUSIONES

La NICC es una forma de carcinoma *in situ* perteneciente al espectro de la neoplasia escamosa de la superficie del ojo. Aunque es una enfermedad rara, y aún más infrecuente su presentación difusa, hay que tenerla siempre en cuenta en el diagnóstico diferencial de nuestros pacientes con disminución aguda de la AV. En la actualidad el diagnóstico y el tratamiento pueden ser mínimamente invasivos. Para el diagnóstico basta un raspado epitelial y evaluación histopatológica, y el tratamiento consiste en quimioterapéuticos tópicos, siendo una resección sólo necesaria en tumores

de gran tamaño. Los autores recomiendan el uso de MMC al 0.02% en los países en vías de desarrollo.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la consultora en investigación biomédica Analimed por su cooperación en la redacción, organización y presentación de este trabajo. Se agradece también al Departamento de Patología de la Universidad de Monterrey y al del Hospital Christus Muguerza Sur, especialmente a Óscar Antonio Ulloa Ortiz.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Este trabajo fue autofinanciado por el Centro de Oftalmología del Valle. Los autores no poseen ningún interés personal o comercial en el material discutido en este artículo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Iqbal M, Mushtaq I, Jain A, Arun S. Conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia: Presenting as a pterygium. *Clin Cancer Investig J*. 2015; 4(2):246.
2. Kiire C. The aetiology and associations of conjunctival intraepithelial neoplasia. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(1):109-13.
3. Huerva VJ. F. Conjunctival Intraepithelial Neoplasia - Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment Possibilities. *Intraepithelial Neoplasia*. 2012.
4. Giacconi J, Karp C. Current Treatment Options for Conjunctival and Corneal Intraepithelial Neoplasia. *Ocul Surf*. 2003;1(2):66-73.
5. Poothullil A, Colby K. Topical Medical Therapies for Ocular Surface Tumors. *Semin Ophthalmol*. 2006;21(3):161-9.
6. Nanji A, Moon C, Galor A, Sein J, Oellers P, Karp C. Surgical versus Medical Treatment of Ocular Surface Squamous Neoplasia. *Ophthalmol*. 2014;121(5):994-1000.
7. Ballalai P, Erwenne C, Martins M, Lowen M, Barros J. Long-Term Results of Topical Mitomycin C 0.02% for Primary and Recurrent Conjunctival-Corneal Intraepithelial Neoplasia. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2009;25(4):296-9.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



## CASO CLÍNICO

# Tumor extragonadal de células germinales con fenómeno de *burned-out* testicular

Óscar Ulloa-Ortiz<sup>1</sup>, Raúl Garza-Garza<sup>2</sup>, Guillermo Hernán Martínez<sup>1</sup>, María Guadalupe Moreno-Treviño<sup>1</sup>, María Guadalupe Treviño-Alanís<sup>1</sup> y Gerardo Rivera-Silva<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>División de Ciencias de la Salud, Universidad de Monterrey, San Pedro Garza García; <sup>2</sup>Hospital Christus Muguerza, Monterrey, N.L., México

Recibido el 6 de abril de 2017; aceptado el 09 de noviembre de 2017  
Disponibile en Internet el 19 de diciembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Seminoma;  
Testículo;  
Fenómeno de  
*burned-out*

### KEY WORDS

Seminoma;  
Testicle;  
Burnet-out  
phenomenon

**Resumen** El fenómeno de *burned-out* en un tumor extragonadal de células germinales se caracteriza por presentar regresión del tumor testicular. Esta condición es poco frecuente y particular. Presentamos el caso de un hombre de 52 años, con dolor en la fosa renal izquierda que se irradiaba a genitales externos. En la exploración física se detectó una masa indolora y dura en la fosa renal izquierda, así como una masa en el testículo izquierdo. En la tomografía se identificó una gran masa homogénea isodensa localizada en el espacio retroperitoneal izquierdo por debajo de la arteria renal y por encima de la arteria ilíaca común. El análisis histológico del tumor retroperitoneal reportó un germinoma, mientras que en el del testículo se identificó atrofia y fibrosis. Estos tumores se tratan quirúrgicamente con quimioterapia y/o radioterapia, y su pronóstico es bueno. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

**Abstract** The phenomenon of “burnout” in an extragonadal germ cell tumor is characterized by regression of testicular tumor. This condition is rare and particular. We report the case of a 52-year-old male with left flank pain that radiated to external genitalia. Physical examination showed a painless and hard mass in the left flank; also a mass in left testicle. Abdominal computed tomography revealed an isodense and homogeneous mass located in retroperitoneal area below the left renal artery and above the common iliac artery. Histological analysis of tumor retroperitoneal reported a germinoma; while testicular atrophy and fibrosis was identified. These types of tumors are surgically treated with chemotherapy and / or radiotherapy and the prognosis is good.

\*E-mail para correspondencia: [gerardo.rivera@udem.edu](mailto:gerardo.rivera@udem.edu) (G. Rivera-Silva)

## INTRODUCCIÓN

El tumor testicular más común es el de células germinales, representado en el 95% de los casos, y se clasifica en seminoma y tumor de células germinales no seminomatoso. Aparece en hombres con una edad media de 40 años, y los pacientes presentan de manera típica una masa indolora o vagamente dolorosa en los testículos. Su pronóstico es bueno, con una supervivencia superior al 95% en un periodo de cinco años. Se ha demostrado que existe recurrencia después de la quimioterapia en forma de masas residuales, frecuentemente localizadas en el retroperitoneo<sup>1</sup>.

Los tumores de células germinales extragonadales son infrecuentes, y su localización, en orden de frecuencia, es: mediastino, retroperitoneo, región sacrococcígea, glándulas hipófisis y pineal<sup>2,3</sup>. Estos tumores son considerados metastásicos cuando provienen de un cáncer gonadal evidente u oculto<sup>2</sup>.

Se presenta el caso de un paciente de 52 años de edad con diagnóstico de germinoma extragonadal en región retroperitoneal, sometido a orquiectomía y quimioterapia, con resultado de reducción significativa del germinoma.

## CASO CLÍNICO

Varón de 52 años de edad con dolor en la fosa renal izquierda que se irradiaba a la fosa ilíaca y testículo ipsilateral de tres semanas de evolución. En la exploración física se identificó una masa indolora, de consistencia dura, en la fosa renal izquierda, con signo de Giordano negativo. La biometría hemática, la química sanguínea y el examen general de orina fueron normales. La radiografía de abdomen mostró una masa radioopaca izquierda a nivel de L1-L3 (Fig. 1 A), y la tomografía computarizada (TC) de abdomen confirmó la

gran masa homogénea isodensa localizada en el espacio retroperitoneal por debajo de la arteria renal izquierda y por encima de la arteria ilíaca común izquierda (Figs. 1 B y C). La determinación de la  $\alpha$ -fetoproteína (AFP) fue normal, mientras que la gonadotropina coriónica humana (HGC), subunidad B, se reportó con un nivel sérico de 9.56 mUI/ml (0 mUI/ml). Se realizó biopsia del tumor, que mostró pleomorfismo celular, células de forma poliédricas, con citoplasmas claros sin anisocitosis, anisocromasia e hiperchromacia nuclear y actividad mitótica; las células estaban distribuidas en nidos celulares entremezcladas con un fondo estromal desmoplásico característico (Fig. 2 A); asimismo, las pruebas inmunohistoquímicas fueron positivas para CD-10, vimentina y CD-117 (Fig. 2 B). Todas estas evidencias fueron compatibles con seminoma. La ecografía testicular mostró la presencia de una zona focal hipocogénica en el testículo izquierdo (Fig. 3 A); en la modalidad Doppler se observó gran flujo sanguíneo en dicha región (Fig. 3 B). La biopsia testicular izquierda evidenció atrofia testicular severa (2.4 x 2.2 x 1.3 cm) (Fig. 3 C), con fibrosis tubular (Fig. 3 D). Se llevó a cabo una orquiectomía y se inició tratamiento con quimioterapia a base de bleomicina (30 U intravenosas [iv.] los días 1, 8 y 15), etopósido (100 mg/m<sup>2</sup>/iv. los días 1-5) y cisplatino (20 mg/m<sup>2</sup>/iv. los días 1-5), con su seguimiento respectivo basado en la toma de marcadores tumorales (AFP y HGC) y tomografías abdominales cada tres semanas. Al término del ciclo antineoplásico terapéutico, la TC abdominal mostró una disminución significativa del tamaño del tumor (Fig. 4).

## DISCUSIÓN

El origen del 95% de cánceres en testículo es por tumores de células germinativas, y el más común es el seminoma

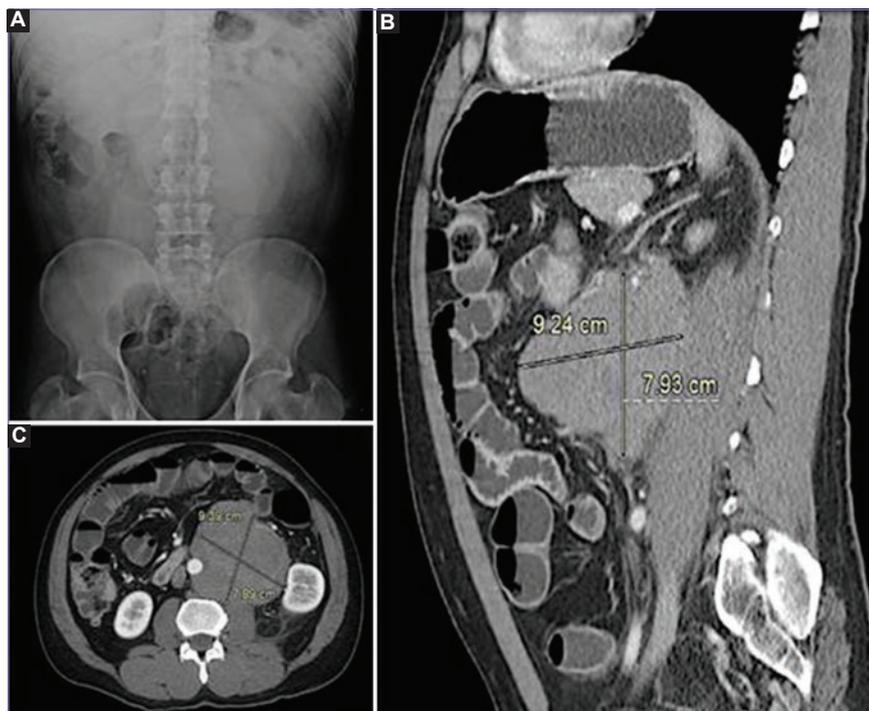


Figura 1. A: radiografía de abdomen en la que se observa una masa retroperitoneal izquierda (L1-L3). Corte axial (B) y corte sagital (C) de una TC abdominal que muestran una masa retroperitoneal izquierda.

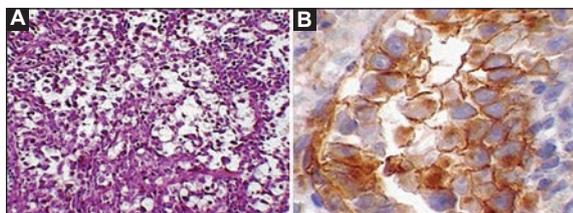


Figura 2. A: imagen microscópica con pleomorfismo celular y distribución celular en nidos entremezclados con un fondo estromal desmoplásico característico (x10, H&E). B: inmunohistoquímica positiva para CD117 (x40).

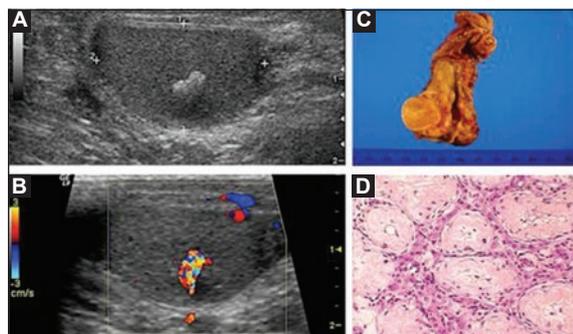


Figura 3. A: ecografía de testículo izquierdo con una zona focal hipocogénica. B: imagen ecográfica Doppler con aumento del flujo sanguíneo en la misma zona. C: imagen tras orquiectomía de testículo izquierdo que muestra atrofia testicular. D: imagen histológica con fibrosis tubular del testículo izquierdo (x40, H&E).

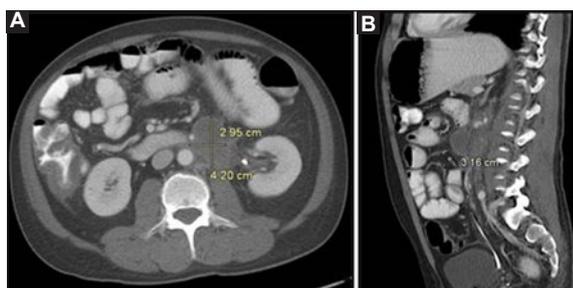


Figura 4. Imágenes de TC abdominal en corte axial (A) y sagital (B) con evidencia de disminución del tumor después del tratamiento recibido.

puro<sup>1</sup>. Entre los factores de riesgo se incluye la disgenesia gonadal, criptorquidia y antecedente familiar. Los tumores de células germinales pueden ser gonadales o extragonadales. Los germinomas extragonadales representan el 1-5% de los tumores de células germinales. Una de las causas atribuibles a la aparición de estos tumores podría ser una migración aberrante de células primordiales germinativas en la línea media y su consecuente transformación maligna de estas células<sup>4,5</sup>, las cuales se originan del epiblasto proximal<sup>6</sup>. Uno de los sitios más frecuentemente afectados por estos tumores es el retroperitoneo<sup>7,8</sup>. Los germinomas retroperitoneales se comportan como los germinomas testiculares, los cuales son carcinomas pocos diferenciados. Cuando el germinoma se encuentra en una región extragonadal, se debe considerar la presencia de un tumor testicular oculto o el fenómeno de *burned-out*. Este último se refiere a la existencia de un tumor germinativo extragonadal con un tumor intragonadal en regresión<sup>9,10</sup>. Esta situación fue la presentada en nuestro caso reportado, ya que la biopsia del tumor testicular reveló atrofia y fibrosis. El 60-70% de

los tumores retroperitoneales de células germinativas son causados por metástasis de un cáncer primario de células germinales de testículo, y el resto se corresponde a tumores germinativos extragonadales. El riesgo de metástasis en seminoma se correlaciona con el tamaño del tumor primario<sup>11</sup>; empero si se detecta un cáncer primario testicular, el germinoma extragonadal siempre será considerado metastásico.

Por otra parte, los niveles elevados de AFP y HGC, que son marcadores tumorales sanguíneos, orientan sobre la existencia, diseminación y recaída de los tumores germinales<sup>12</sup>. En nuestro paciente se encontraron niveles elevados de HGC, pero la AFP fue normal, lo que reforzó el diagnóstico mencionado con antelación. Como tratamiento se llevó a cabo una orquiectomía izquierda, debido a la atrofia presentada y el riesgo asociado dadas las características morfológicas<sup>13,14</sup>, además de quimioterapia basada en bleomicina, etopósido y cisplatino<sup>15</sup>, la cual logró reducir el tamaño de manera significativa del germinoma.

## CONCLUSIONES

Los germinomas extragonadales son neoplasias malignas que pueden surgir a partir de una diferenciación anómala de células primordiales germinativas que no migraron correctamente en el periodo embrionario; es decir, es un tumor extragonadal primario. Sin embargo, también debe considerarse el caso de una metástasis de un tumor de células germinativas en gónadas, en donde el tumor germinal puede estar oculto o bien presentarse el fenómeno de *burned-out*, en el que existe una regresión del tumor gonadal primario y persiste la tumoración como un germinoma extragonadal. La región retroperitoneal es la segunda más común para encontrar este tipo de tumores, y el pronóstico en general es bueno. El tratamiento de elección es la quimioterapia y la orquiectomía cuando está indicada.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

- Howitt BE, Berney DM. Tumors of the Testis. *Surg Pathol Clin*. 2015; 8(4):687-716.
- Shinagare AB, Jagannathan JP, Ramaiya NH, Hall MN, van Den Abbeele AD. Adult extragonadal germ cell tumors. *Am J Roentgenol*. 2010; 195(4):274-80.
- Zavala Elizondo A, Martínez Montelongo R, González JE. Tumor extragonadal de células germinales en mediastino: aportación de un caso. *Actas Urol Esp*. 2008;32(3):357-9.
- Deb M, Mohanty S, Ananthamurthy A, Garg I, Das K. Atypical extragonadal germ cell tumors. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2012;17(1):9-15.
- Sahoo PK, Mandal PK, Mukhopadhyay S, Basak SN. Burned Out Seminomatous Testicular Tumor with Retroperitoneal Lymph Node Metastasis: A Case Report. *Indian J Surg Oncol*. 2013;4(4):390-2.
- Stang A, Trabert B, Wentzensen N, Cook MB, Rusner C, Oosterhuis JW, McGlynn K A. Gonadal and extragonadal germ cell tumours in the United States, 1973-2007. *Intern J of Androl*. 2012;35(4):616-25.
- Rahi R, Biswas M, Khanna R, Khanna A K. Extragonadal germ cell tumour. *Indian J Surg*. 2010;72(2):138-9.

8. Gingu CV, Mihai M, Baston C, et al. Primary retroperitoneal extraembryonic, histopathology and treatment particularities. *Rom J Morphol Embryol.* 2016;57(3):1045-50.
9. Sahoo PK, Mandal PK, Mukhopadhyay S, Basak SN. Burned Out Seminomatous Testicular Tumor with Retroperitoneal Lymph Node Metastasis: A Case Report. *Indian J Surg Oncol.* 2013;4(4):390-2.
10. Costanza C. A Case Report of Retroperitoneal Seminoma and Literature Review. *J Nucl Med Radiat Ther.* 2013;4:1-4.
11. Bernard B, Sweeney C. Diagnosis and Treatment of Testicular Cancer. *Surg Pathol.* 2015;8(4):717-23.
12. Ruf CG, Khalili-Harbi N, Sachs S, et al. The search for biomarkers of metastatic seminoma. *J Urol.* 2013;190(3):1046-51.
13. Fedyanin M, Tryakin A, Bulanov A, et al. Effect of the timing of orchiectomy on survival in patients with metastatic germ cell tumors of testis. *Urol Oncol.* 2014;32(1):32.e27-33.
14. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. Guidelines on Testicular Cancer: 2015 Update. *Eur Urol.* 2015;68(6):1054-68.
15. Miller RE, Dudderidge T, Huddart R, Seckl MJ, Rustin GJS, Christmas TJ. Pathological findings after primary chemotherapy in patients undergoing simultaneous orchidectomy and retroperitoneal lymph node dissection for advanced germ cell tumours. *BJU Inter.* 2012;111(4 Pt B):E152-7.