

ONCOLOGÍA

REVISTA SEMESTRAL DEDICADA AL CÁNCER Y ENFERMEDADES AFINES PUBLICADA POR SOLCA.
ÓRGANO OFICIAL DE COMUNICACIÓN DE LA
SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER DEL ECUADOR - SOLCA - MATRIZ GUAYAQUIL

DIRECTORIO de SOLCA • Sociedad de LUCHA CONTRA el CÁNCER del ECUADOR

DR. JUAN TANCA CAMPOZANO
PRESIDENTE DEL CONSEJO DIRECTIVO NACIONAL

DR. JOSÉ MODESTO APOLO
VICEPRESIDENTE DEL CONSEJO DIRECTIVO NACIONAL

DR. ÁNGEL DUARTE VALVERDE
SÍNDICO

ING. COM. JUAN A. GONZÁLEZ PORTÉS
SECRETARIO DEL CONSEJO DIRECTIVO NACIONAL

SR. JOSÉ GONZÁLEZ - ARTIGAS VÁSQUEZ
SUBSECRETARIO

MIEMBROS del CONSEJO DIRECTIVO NACIONAL

ING. CARLOS ANDRADE GONZÁLEZ
DR. JOSÉ BAQUERIZO MALDONADO
ING. SIXTO CUESTA COMPÁN
ING. EDUARDO CRESPO DEL CAMPO
ING. FERNANDO JIMÉNEZ CARBO
ING. JOSÉ JOUVIN VERNAZA
DR. OSWALDO MOLESTINA ZAVALA
SR. JUAN PAULSON ANDRADE
DR. LUIS PLAZA FEBRES-CORDERO

DR. JUAN DIEGO PEÑA CARRASCO
DR. HÉCTOR ROMERO PARDUCCI
SRA. MARÍA DEL CARMEN YÉPEZ DE VELÁSQUEZ
(PRESIDENTA DEL COMITÉ DE DAMAS DE SOLCA)
DR. RAMÓN VILLACRESES PEÑA
ING. JOSÉ ANTONIO MACCHIAVELLO ALMEIDA
DR. GABRIEL ROYAYO VERA
DR. JHONNY REAL COTTO
(REPRESENTANTE DEL SR. MINISTRO DE SALUD)

MIEMBROS de MATRIZ GUAYAQUIL

PRESIDENTE: DR. JUAN TANCA CAMPOZANO
INSTITUTO ONCOLÓGICO DR. JUAN TANCA MARENÇO
DIRECTOR TÉCNICO: DR. CARLOS MARENÇO BARQUERIZO

MIEMBROS de los NÚCLEOS de SOLCA

NÚCLEO de AZUAY
PRESIDENTE: DR. ALEJANDRO SERRANO AGUILAR
INSTITUTO DEL CÁNCER
DIRECTOR TÉCNICO: DR. RAÚL ALVARADO CORRAL

NÚCLEO de MANABÍ
PRESIDENTE: LCDA. MARCELA VITERI DE DELGADO
INSTITUTO ONCOLÓGICO DR. JULIO VILLACRESES COLMONT
DIRECTOR TÉCNICO: DR. ÁNGEL GANCHOZO VILLAVICENCIO

NÚCLEO de LOJA
PRESIDENTE: ING. VINICIO SUÁREZ BERMEO
HOSPITAL ONCOLÓGICO
DIRECTOR TÉCNICO: DR. JOSÉ MOLINA MANZANA

NÚCLEO PICHINCHA
PRESIDENTE: GRAL. SOLÓN ESPINOSA AYALA
HOSPITAL ONCOLÓGICO SOLÓN ESPINOSA AYALA
DIRECTOR TÉCNICO: DR. RAMIRO HIDALGO

NÚCLEO de MACHALA
PRESIDENTE: ING. EDMUNDO VEJAR BELTRÁN
HOSPITAL ONCOLÓGICO
DIRECTOR TÉCNICO: DR. CARLOS ARREAGA

PRESIDENTES de las UNIDADES ONCOLÓGICAS

RIOBAMBA-CHIMBORAZO: SR. WILSON NAVAS
AMBATO-TUNGURAHUA: ING. WILSON SANTANA ÁLVAREZ
SANTA ELENA: EC. LEONOR GONZÁLEZ DE AMADOR

DIRECTORES de los CENTROS HOSPITALARIOS

AMBATO: DR. NALO MARTÍNEZ
RIOBAMBA: DR. FAUSTO ANDRADE YÁNEZ
GUARANDA: DR. VINICIO CAMPANA BAUX
SANTA ELENA: DR. CELSO CHÉRREZ BETANCOURT

ONCOLOGÍA

REVISTA SEMESTRAL DEDICADA AL CÁNCER Y ENFERMEDADES AFINES PUBLICADA POR SOLCA.
ÓRGANO OFICIAL DE COMUNICACIÓN DE LA
Sociedad de LUCHA CONTRA EL CÁNCER DEL ECUADOR - SOLCA - MATRIZ GUAYAQUIL

CONSEJO EDITORIAL

DIRECTOR/EDITOR NACIONAL
DR. CARLOS GARCÍA CRUZ

SubDIRECTOR NACIONAL
DR. RAÚL ALVARADO CORRAL

DIRECTOR EMÉRITO
DR. JUAN TANCA CAMPOZANO

ASISTENTE DEL DIRECTOR/EDITOR NACIONAL
DRA. EVELYN FRÍAS TORAL

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

GUAYAS
DR. JOFFRE LARA
DR. IVÁN NIETO
DR. GUIDO PANCHANA

PICHINCHA
DR. FABIÁN CORRAL
DR. MARCO ROMERO

EL ORO
DR. GEOVANNY SAMANIÉGO
DR. HUGO SÁNCHEZ
DR. ENRIQUE ORTÍZ

AZUAY
DR. LEONCIO CORDERO
DR. HUMBERTO QUITO
DR. JORGE UGALDE

LOJA
DR. RAÚL PINEDA
DR. HERNÁN GARRIDO

MANABÍ
DR. DANIEL ALARCÓN
DR. XAVIER KON

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

DR. CARLOS LUIS ARTEAGA (EE.UU. /ECU)
DR. HERNÁN BAQUERIZO C. (EE.UU. /ECU)
DR. ANDRÉ BARUCHEL (FRANCIA)
DR. LUIS CAMPUTARO (ARGENTINA)
DR. JUAN CASSOLA S. (CUBA)
DR. JORGE CERVANTES (MÉXICO)
DR. JUAN EDUARDO CONTRERAS (CHILE)
PROF. GERAD CHAMPAULT (FRANCIA)
DR. JOSÉ RAMÓN DÍAZ M (CUBA)
DR. GERAD FCHAISON (FRANCIA)
DR. LUIS KOWALSKI (BRASIL)
PROF. DR. E. LANZÓS GONZÁLES (ESPAÑA)
DR. JOSÉ LUIS GUERRA MESA (CUBA)
DR. ADEMAR LÓPEZ (BRASIL)
DR. RENÉ GUARNALUCE B (CUBA)
DR. RAFAEL JURADO V (EE.UU. /ECU)
DR. PHILLIPPE LASER (FRANCIA)

DR. JOE LEVY (EE.UU. /ECU)
DR. HUGO MARSIGLIA (FRANCIA)
PROF. JEAN MICHEL ZUCKER (FRANCIA)
PROF. JEAN MICHON (FRANCIA)
DR. ANDRÉS MORAL G (EE.UU. /ECU)
DR. MANUEL PENALVER (EE.UU. /ECU)
DR. ALEJANDRO PRETI (EE.UU. /ECU)
DR. SAÚL SUSTER (EE.UU. /ECU)
DR. SERGIO RODRÍGUEZ CUEVAS (MÉXICO)
DR. HÉCTOR RODRÍGUEZ CUEVAS (MÉXICO)
DR. PAÚL MAYERS (EE.UU.)
DR. ALFREDO DIE GOYANES (ESPAÑA)
DR. AARÓN TORRES (MÉXICO)
DR. PAULO KASAB (BRASIL)
DR. ERNESTO SOSA (EE.UU.)
DR. JORDI CRAVEN BARTLE (ESPAÑA)

ONCOLOGÍA

(ISSN 1790-0110)

Vol. 21 • Nº 1 - 2 • ENERO - JUNIO, 2011

FUNDADA EN JULIO DE 1993

Publicada SEMESTRALMENTE por la Sociedad de LUCHA CONTRA EL CÁNCER DEL ECUADOR, SOLCA. MATRIZ GUAYAQUIL.

DIRECCIÓN PARA INFORMACIÓN, SUSCRIPCIÓN, ÓRDENES Y CAMBIOS DE DOMICILIO:
REVISTA ONCOLOGÍA SOLCA, Av. PEDRO J. MENÉNDEZ GILBERT (JUNTO A LA CIUDAD DE LA ATARAZANA)
Télls.: (593-4) 2288-088 ext (218) - Fax: (593-4) 2294697 - Apt. Postal 5255 ó 3623 - GUAYAQUIL - ECUADOR

PARA RECIBIR ARTÍCULOS POR CORREO ELECTRÓNICO (INTERNET / E-MAIL):
REVISTA@SOLCA.MED.EC / REVISTAONCOLOGIA@GMAIL.COM / WEBSITE: WWW.SOLCA.MED.EC

ESTA PUBLICACIÓN NO PUEDE SER REPRODUCIDA, TRANSMITIDA TOTAL O PARCIALMENTE EN NINGUNA FORMA YA SEA ELECTRÓNICA, MECÁNICA O DE FOTOCOPIA SIN EL PERMISO DEL EDITOR.

REVISTA ONCOLOGÍA ES AUSPICIADA POR LA SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER DEL ECUADOR SOLCA Y ES DE DISTRIBUCIÓN GRATUITA.

ESTA PUBLICACIÓN ESTÁ LISTADA EN:
EXCERPTA MÉDICA-EMBASE
ÍNDICE LATINO AMERICANO
IMBIOMED
CICH-UNAM Periódico.

CON EL AVAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS
MÉDICAS DE LA UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL.

IMPRESO EN  **Senefelder**
Fundación 1818

DIAGRAMACIÓN:
Lic. Gorky ORTÍZ M.

vol. **21**
01 - 02



ISSN 1390-0110

ESTA PUBLICACIÓN ESTÁ LISTADA EN:
EXCERPTA MÉDICA-EMBASE
ÍNDICE LATINO AMERICANO
IMBIOMED
CICH-UNAM Periódico.

CON EL AVAL DE LA FACULTAD DE CIENCIAS
MÉDICAS DE LA UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL.

ONCOLOGÍA

ÓRGANO OFICIAL DE COMUNICACIÓN DE LA SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER DEL ECUADOR SOLCA.



Vol. 21

Nº 1 - 2

ENERO - JUNIO 2011

CONTENIDO

PÁGS.

EDITORIAL

- REVISTA ONCOLOGÍA: PRESENTE Y FUTURO.** 6
ONCOLOGY JOURNAL: PRESENT AND FUTURE.
Revista Oncología - ION - Solca Guayaquil - Ecuador.
Dr. Carlos García Cruz, Dra. Evelyn Frías Toral.

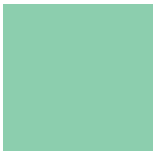
ARTÍCULOS ORIGINALES

- INCIDENCIA DE LESIONES PRENEOPLÁSICAS DE TUBO DIGESTIVO ALTO EN PACIENTES JÓVENES.** 7
INCIDENCE OF PRENEOPLASTIC LESIONS OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT IN YOUNG PATIENTS.
Servicio de Gastroenterología - Solca Guayaquil - Ecuador
Dra. Lucía Hernández Ludeña, Dr. Ernesto Paladines Paladines.

- CÁNCER DE PRÓSTATA: ASOCIACIÓN DE CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS CON LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS C677T y A1298C DEL GEN METILENTETRAHIDROFOLATO REDUCTASA (MTHFR), EN POBLACIÓN ECUATORIANA.** 13
PROSTATE CANCER: ASSOCIATION OF PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS WITH C677T AND A1298C GENETIC POLYMORPHISMS OF THE METHYLENTETRAHYDROFOLATE REDUCTASE GENE (MTHFR) IN THE ECUADORIAN POPULATION.
Instituto de Investigaciones Biomédicas - Universidad de las Américas - Quito - Ecuador.
Escuela de Química y Biología, Universidad Central - Quito - Ecuador
Biol. Andrés López-Cortés, Biol. María José Muñoz, Biol. Paulo Robles, Dr. César Paz-y-Miño.

- EL CONTENIDO AXILAR EN EL PRONÓSTICO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA.** 21
AXILLARY LYMPH NODE DISSECTION AS A PROGNOSTIC FACTOR FOR BREAST CANCER PATIENTS.
Departamento de Mastología - Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) - La Habana - Cuba.
Dra. Nápoles Morales Misleidy, Dr. Camacho Rodríguez Rolando, Dra. Sánchez Varela Idania,
Dr. Reyes de la Paz Alexander, Dr. Leonardo Fabrizio Lami Casaus.

- DISMINUCIÓN DE LAS RESPUESTAS INMUNES NATURAL Y ADAPTATIVA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA AVANZADO.** 27
DECREASED NATURAL AND ADAPTIVE IMMUNE RESPONSES IN PATIENTS WITH ADVANCED STAGE BREAST CANCER.
Vice-Dirección de Investigaciones - Servicio de Mastología - Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología - La Habana - Cuba.
Departamento de Bioestadística del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras - La Habana - Cuba.
Departamento de Inmunología y Virología - Universidad Autónoma Nuevo León - México.
Dra. María del Carmen Arango Prado, Dra. María Elena Faxas García, Dr. Rolando Camacho Rodríguez,
MsC. Grettell León Cruz, Dra. Pilar Soto Pardeiro, Dra. Elena Noris García, Dra. Irene Alvarez Goyanes,
Dr. Ronald Rodríguez, Dr. Abel Pemas González, Dr. Inés Pérez Braojo, Dr. Cristina Rodríguez Padilla.



TUMORES ESTROMALES GASTROINTESTINALES (GIST): REVISIÓN DE 4 CASOS CLÍNICOS EN EL HOSPITAL ONCOLÓGICO "DR. WILSON FRANCO CRUZ" SOLCA - MACHALA.	39
GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS (GIST): REPORT OF 4 CLINICAL CASES AT HOSPITAL ONCOLÓGICO "DR. WILSON FRANCO CRUZ" SOLCA - MACHALA.	
<i>Servicios de Oncología Clínica y Patología - Hospital Oncológico "Dr. Wilson Franco Cruz" Solca Machala - Ecuador</i>	
<i>Dr. Mariano Morales Baidal, Dr. Jorge Zaldúa Vélez, Dra. Martha Lima Valladolid, Dr. Gastón Medina Preciado, Dra. Paola Bravo Delgado.</i>	

CASOS CLÍNICOS

GLIOBLASTOMA MULTIFORME CONGÉNITO. REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LITERATURA.	47
CONGENITAL MULTIFORM GLIOBLASTOMA. A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE.	
<i>Servicio de neurocirugía e imagenología - SOLCA Guayaquil - Ecuador</i>	
<i>Dr. Alberto Rafael Valarezo Chuchuca, Dra. Gladys Alfaro Paredes, Dra. Karen Galarza Villamar.</i>	
MASTECTOMÍA RADICAL EN TUMOR PHYLLODES BENIGNO: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO.	53
RADICAL MASTECTOMY IN BENIGN PHYLLODES TUMOR: A CASE REPORT.	
<i>Servicio de Mastología - Solca Guayaquil - Ecuador.</i>	
<i>Dr. Antonio Jurado Bambino, Dra. Rosario Ochoa Vasquez, Dra. Diana Yépez Ramos, Lic. Gladis Mora Veintimilla.</i>	
HISTIOCITOMA FIBROSO MALIGNO DE TIPO INFLAMATORIO DE ALTO GRADO DE MALIGNIDAD. A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO.	57
MALIGNANT FIBROUS HISTIOCYTOMA OF INFLAMMATORY TYPE OF HIGH DEGREE OF MALIGNANCY. A CASE REPORT.	
<i>Servicios de Cirugía y Patología - Hospital Oncológico "Dr Wilson Franco Cruz" Solca- Machala - Ecuador</i>	
<i>Dr. Mariano Morales Baidal, Dr. Willian Ortiz Sánchez, Dr. Jorge Zaldúa Vélez, Dr. César Arévalo Washima.</i>	
LEIOMIOSARCOMA DE PRÓSTATA. PRESENTACIÓN DE UN CASO.	61
LEIOMYOSARCOMA OF THE PROSTATE. A CASE REPORT.	
<i>Servicio Medicina Oncológica, Urología, Anatomía Patológica. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología - La Habana - Cuba.</i>	
<i>Dra. Yoanna Ivette Flores Vega, Dra. Yaniurka Cruz Camejo. Dr. Jorge A. González Hernández, Dr. Antonio Bouzó López, Dr. Celestino Labori Carda, Dr. Jorge Rodríguez Machado, Dr. Julio Jesús Jiménez Galainena.</i>	

ARTÍCULO ESPECIAL

EL MÉDICO CLÍNICO FRENTE A LA MUERTE.	65
THE CLINICIAN FACING DEATH.	
<i>Servicio de Cuidados Paliativos - Solca Guayaquil - Ecuador</i>	
<i>Dr. Jorge Gencón Guamán</i>	

OTRAS SECCIONES

PUBLICIDAD DEL CONGRESO DEL 2012.	51
INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES.	70
INSTRUCTIONS FOR AUTHORS.	

REVISTA ONCOLOGÍA: PRESENTE Y FUTURO ONCOLOGY JOURNAL: PRESENT AND FUTURE

Dr. Carlos García Cruz, Dra. Evelyn Frías Toral.
Dpto. de Revista Oncología

Debido al gran privilegio y por ende responsabilidad de ser el Órgano Oficial de Comunicación de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer en el Ecuador, todos los que formamos parte de Oncología hemos trabajado arduamente para recuperar la periodicidad de ésta sin sacrificar el alto nivel científico que la ha caracterizado siempre. Por esto nos complace en informarles que nos encontramos realizando algunos cambios que iniciaron desde el año pasado y que se están concretando en los últimos meses de este año, los mismos que se han efectuado para mejorar no sólo la apariencia externa de la misma sino también para optimizar su contenido científico y facilitar su difusión a través de la web.

Desde Marzo del 2010 se realizaron diferentes reuniones entre los directivos de SOLCA, miembros del Comité Editorial, asesores de Imagen y en consenso se escogió el nuevo formato del cual ustedes son partícipes a partir del Volumen 19. El mismo que ha tenido una excelente aceptación por parte de distinguidos profesionales de la salud a nivel local, nacional e internacional.

Asimismo, se ha empezado el levantamiento de todos los 20 volúmenes publicados hasta el momento, desde su inicio en 1993, en formato electrónico para que sea de acceso gratuito no sólo a través del Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas (Imbiomed) sino también desde la página Web de Solca-Matriz. Puesto que éste es uno de los requisitos para ser parte de la Biblioteca Virtual en Salud del Ecuador (BVS-Ecu), quien regentado por el Ministerio de Salud Pública y a través del Proceso de Ciencia y Tecnología como Institución Coordinadora de la BVS-Ecu, nos ha proporcionado diversas capacitaciones para estandarizar la publicación y almacenamiento de la información científica producida a nivel nacional en SOLCA. De esta forma se alcanzará el nivel del contenido científico-técnico y los parámetros necesarios para la indexación en la base de datos LILACS – BIREME (Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud - Biblioteca Regional de Medicina) y posteriormente en Scielo (Scientific Electronic Library Online).

Todo este ambicioso proyecto se ha podido realizar con el respaldo y apoyo del actual Presidente Nacional de SOLCA Dr. Juan Tanca Campozano y del Consejo Directivo Nacional, quienes han gestionado todo lo necesario para que Oncología continúe siendo una revista médica de élite por su alto nivel científico, emblema característico de todos los que formamos parte de esta prestigiosa Institución a nivel nacional.

Por todo ello, aprovechamos la ocasión para enviar un saludo fraterno a todos los que constituimos SOLCA a nivel nacional y a todos nuestros colaboradores internacionales, e invitarlos a seguir participando y contribuyendo con su aporte académico y envío de trabajos científicos, casos clínicos o revisiones bibliográficas, para ser publicadas en Revista "Oncología." De esta forma estaremos tomando parte activa en la lucha contra este terrible mal que continúa afectando a la humanidad, como es el cáncer.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Carlos García Cruz. Director – Editor de Revista Oncología – SOLCA Guayaquil. Teléfono: (593-4) 2288088 ext. 218.
E-mail: revista@solca.med.ec, revistaoncologia@gmail.com

INCIDENCIA DE LESIONES PRENEOPLÁSICAS DE TUBO DIGESTIVO ALTO EN PACIENTES JÓVENES.

INCIDENCE OF PRENEOPLASTIC LESIONS OF THE UPPER GASTROINTESTINAL TRACT IN YOUNG PATIENTS.

Dra. Lucía Hernández Ludeña^(a), Dr. Ernesto Paladines Paladines^(b)

^(a)Médico Internista, Residente de Gastroenterología.

^(b)Jefe del Servicio de Gastroenterología.
SOLCA- Guayaquil.

Trabajo presentado como Tesis de Grado para obtener el título de especialista en Medicina Interna, otorgado por la Universidad de Guayaquil.

RESUMEN

Introducción.- En los últimos años se ha evidenciado un incremento en la incidencia de cánceres del tubo digestivo alto en el Ecuador. La mayoría son mortales, debido a que frecuentemente son diagnosticados en estadios avanzados. La detección temprana de lesiones preneoplásicas permite intervenciones oportunas que lograrían disminuir su morbimortalidad. Como muchas de las lesiones neoplásicas de tubo digestivo alto requieren de varios años para transformarse en malignas, su detección en pacientes jóvenes mediante endoscopia y biopsia, podría proporcionar las condiciones necesarias para su tratamiento. El principal objetivo del estudio es conocer la incidencia de lesiones preneoplásicas de tubo digestivo alto en pacientes de 15 a 44 años que fueron sometidos a gastroscopia en el año 2009.

Material y métodos.- Se realizó un estudio de tipo descriptivo, de diseño no experimental, transversal que incorporó todos los casos de pacientes jóvenes a los que se les realizó endoscopia digestiva alta de enero a diciembre del 2009, en el Servicio de Gastroenterología. SOLCA - Guayaquil (100 pacientes). Para la descripción de las características de la población se emplearon frecuencias simples, porcentajes, y promedio, calculando para ésta una dispersión de los valores centrales de 1 DE.

ABSTRACT

Introduction.- In recent years there has been an increase in the incidence of upper gastrointestinal cancers in Ecuador. In most cases they are fatal, because they are often detected at advanced stages. Early detection of precancerous lesions allows timely interventions to reduce dramatically morbidity and mortality caused by this group of diseases. Many of the malignant lesions require several years to transform in cancer therefore its detection by endoscopy in young patients could provide the conditions necessary for treatment. The main objective of this study is to determine the incidence of preneoplastic lesions in upper gastrointestinal patients, ages 15 to 44 years, who underwent gastroscopy in 2009.

Material and methods.- We performed a descriptive, transversal study, no experimental design, incorporating all cases of young patients who underwent upper gastrointestinal endoscopy from January to December 2009 in the Gastroenterology Service of SOLCA Guayaquil (100 patients). To describe the characteristics of the population we use simple frequencies, percentages, and averages. We only take in account the values under 1 standard deviation.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Lucía Hernández Ludeña, Residente de Gastroenterología. SOLCA - Guayaquil.

E-mail: lucyaleher@hotmail.com - cel.: 096296210

Fecha de recepción: 5 de junio de 2011 - Fecha de aprobación: 12 de octubre de 2011

Resultados.- La prevalencia de lesiones preneoplásicas entre pacientes jóvenes es de 17%, su incidencia mensual es de 1%, con edad promedio de $33,6 \pm 8,0$ años. El sexo femenino es el más afectado (71%). Las lesiones preneoplásicas se localizan generalmente en el estómago (71%). Existe más de una lesión preneoplásica en el 36% de los casos. La Metaplasia Intestinal es la lesión preneoplásica encontrada en mayor prevalencia (48%).

Conclusiones.- 17% de los pacientes estudiados presentaron lesiones preneoplásicas. Se observó predominio en el sexo femenino y la lesión más frecuente fue Metaplasia Intestinal de localización gástrica.

Palabras clave.- Lesiones preneoplásicas, esófago, estómago, duodeno, endoscopia, adulto joven.

Results.- The results showed that the prevalence of preneoplastic injury among young patients is 17% with a monthly incidence of 1%. The patients affected had an average age of $33,6 \pm 8$ years. The women are the most affected (71%). Preneoplastic lesions are usually located in the stomach (71%). There is more than one injury in 36% of cases. The most prevalent preneoplastic injury is intestinal metaplasia (48%).

Conclusions.- 17% of the patients studied had premalignant lesions. Predominance was observed in women and the most common injury location was gastric intestinal metaplasia.

Keywords.- Premalignant injuries, esophagus, stomach, duodenum, endoscopy, young adult.

INTRODUCCIÓN

Es preocupante que la incidencia de cáncer de tubo digestivo alto ha aumentado en las últimas tres décadas a nivel mundial,¹ lo que se ha evidenciado también en Ecuador^{2,3}.

En ese sentido es preciso recordar que el cáncer de esófago, estómago y duodeno se desarrolla sobre lesiones preneoplásicas; se han realizado varios estudios que confirman este concepto. Más del 95% de los adenocarcinomas esofágicos se desarrollan sobre una lesión preneoplásica conocida como esófago de Barrett⁴.

En investigaciones realizadas en Alemania, Kirchner y cols, confirman la relación del cáncer de estómago con lesiones preneoplásicas, al informar que pacientes que presentaban gastritis crónica atrófica tenían un mayor riesgo de desarrollar adenocarcinoma gástrico.⁵

Este hecho conocido sobre la evolución de las lesiones premalignas hacia cáncer es fundamental para la Medicina, ya que implica la importancia de la detección de tales procesos en etapas de cambios precoces. Esto finalmente permite conductas de prevención que pueden disminuir de manera importante la mortalidad generada por tales enfermedades.

En este punto es importante considerar que la endoscopia ha logrado no solo aumentar la probabilidad de detectar y estudiar cánceres en etapas iniciales⁶, sino lo que es más importante, identificar lesiones preneoplásicas que posibiliten interrumpir la secuencia displasia-cáncer.⁷ Esta posibilidad debería aumentar cuando se realiza la detección en pacientes jóvenes según señala Simsa.⁸

No obstante pese a que se ha reportado un incremento del número de cánceres en pacientes de 24 a 26 años⁸, este aumento en la incidencia no es homogénea para todas las regiones, y se necesitan justificativos epidemiológicos para implementar intervenciones preventivas sistemáticas para evitar el desarrollo del cáncer de esófago, estómago y duodeno en menores de 45 años.

En el Ecuador no se tiene cifras confiables con relación a la incidencia de lesiones digestivas preneoplásicas en pacientes con edades comprendidas entre 15 y 44 años. Existen estudios abordando el tema^{9,10} pero no con el enfoque centrado en los pacientes jóvenes.

En tal sentido, para instituciones como el Instituto Oncológico Nacional-SOLCA "Juan Tanca Marengo" en la ciudad de Guayaquil, que presta servicios especializados para la detección, tratamiento y prevención de enfermedades neoplásicas y se

interesa en investigación clínica y epidemiológica, esta información es crucial.

Con el objetivo de solucionar el problema de la falta de datos sobre este tema, se desarrolló un estudio descriptivo para establecer la incidencia de lesiones preneoplásicas en un grupo de pacientes jóvenes a quienes se practicó endoscopia digestiva alta en esta institución. Los datos son sin duda de gran valor y ayudarán a que se implemente una campaña de detección sistemática en pacientes de estos grupos etáreos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, de diseño no experimental transversal en pacientes atendidos en el Servicio de Gastroenterología del Instituto Oncológico Nacional “Dr. Juan Tanca Marengo” (SOLCA – Guayaquil) desde enero a diciembre del 2009. Para el presente estudio se incluyeron de forma no probabilística todos los casos (n= 100) de pacientes con edades comprendidas entre 15 y 44 años, a quienes se les realizó endoscopia digestiva alta, quedando así conformada la población de estudio.

Se excluyó a pacientes con enfermedad neoplásica preexistente en el segmento digestivo alto, antecedente de gastrectomía, tratamiento previo con antibióticos para erradicación de H. pylori, y uso de compuestos con bismuto, sucralfato e inhibidores de bomba de protones.

Los datos fueron obtenidos del expediente clínico del paciente y sus resultados endoscópicos e histopatológicos, mediante un formulario en el que se registraron las siguientes variables: edad, sexo, tipo de lesión preneoplásica, extensión de la lesión y presencia de otras lesiones en la misma biopsia. Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central a través de frecuencias y porcentajes.

RESULTADOS

De los 100 pacientes estudiados, 17 presentaron

lesiones preneoplásicas. La localización más frecuente de las lesiones preneoplásicas fue estómago en 71% (12 pacientes), seguido del esófago en 29%, no se encontró ninguna a nivel de duodeno. (Fig. 1)

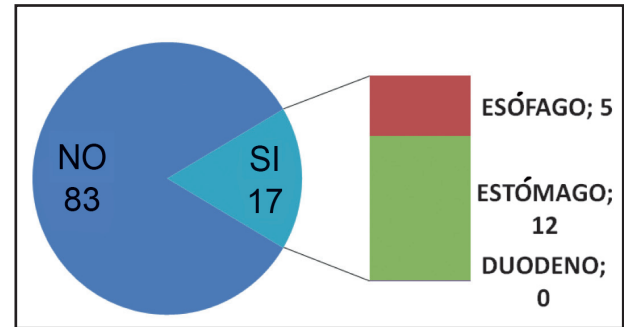


Fig. 1.- Prevalencia y Distribución de lesiones preneoplásicas, detectadas mediante endoscopia digestiva alta en pacientes jóvenes. ION SOLCA 2009

Se encontró predominio en el sexo femenino con 12 casos en relación a 5 que se diagnosticaron en varones. (Tabla 1)

Tabla 1: Distribución según sexo de lesiones preneoplásicas, detectadas mediante endoscopia digestiva alta en pacientes jóvenes. ION SOLCA 2009

Lesiones preneoplásicas		Femenino	Masculino	Total
SI	Frecuencia	12	5	17
	Porcentaje	71%	29%	100%
NO	Frecuencia	67	16	83
	Porcentaje	81%	19%	100%

La edad promedio en estos pacientes fue de 33,6 ± 8,0 años. (Tabla 2)

Tabla 2: Distribución según grupo etario de lesiones preneoplásicas, detectadas mediante endoscopia digestiva alta en pacientes jóvenes. ION SOLCA 2009

Edad	< 19 años	20-29	30-39	40 - 44
Pacientes con Lesiones Preneoplásicas	1	5	7	4
Porcentajes	7%	29%	43%	21%

La lesión preneoplásica más frecuente fue la Metaplasia Intestinal en el 48% de los casos, seguida de Gastritis Crónica Atrófica en 30%. (Fig. 2)

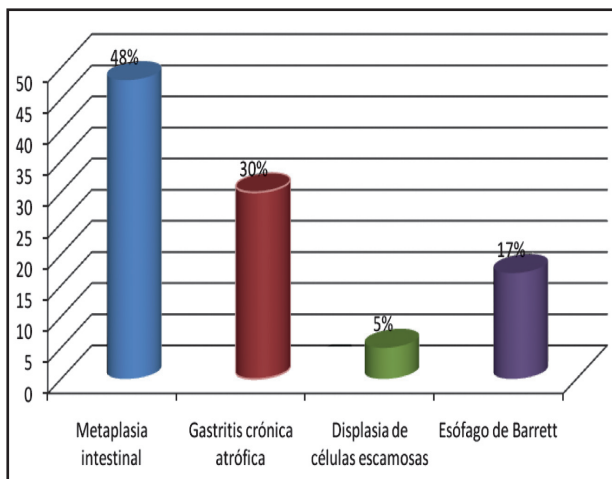


Fig. 2.- Porcentaje de casos según tipo de lesión preneoplásica, detectada mediante endoscopia digestiva alta en pacientes jóvenes. ION SOLCA 2009

La extensión de la lesión fue mínima y mediana en el 36% de los casos respectivamente, mientras que las lesiones más extensas representaron el 28%. (Fig. 3)

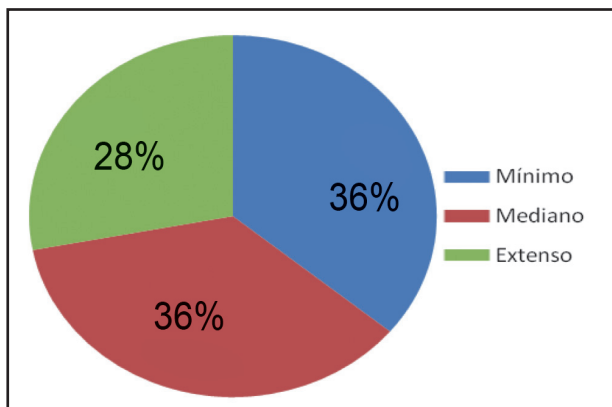


Fig.3.- Extensión de las lesiones preneoplásicas detectadas mediante endoscopia digestiva alta en pacientes jóvenes. ION SOLCA 2009

Seis pacientes presentaron asociación de gastritis crónica atrófica y metaplasia intestinal (36%).

Se detectó colonización por la bacteria *H. pylori* en el 90% de los casos estudiados.

Discusión

El beneficio clínico de realizar estudios endoscópicos del tracto digestivo superior en pacientes jóvenes se encuentra escasamente estudiado en el Ecuador, y

por lo tanto se dificulta el poder encontrar referencias sobre si la incidencia de lesiones preneoplásicas es alta o baja en el medio. En el estudio presentado se encontró 17% de lesiones preneoplásicas en menores de 44 años, cifra que aunque no es alta, es significativa dado el riesgo de malignización de dichas lesiones.

Al respecto, estudios como el de Tobal¹¹ y colaboradores en Argentina, han informado una incidencia del 19% con el uso de videoendoscopia en pacientes menores de 30 años,¹⁰ estadística similar a la nuestra. Simsa y cols⁸ en República Checa encontraron una incidencia del 6% con el uso de esta tecnología en 45 adultos jóvenes, evidenciándose una mayor prevalencia de lesiones premalignas de tubo digestivo alto en los países en vías de desarrollo.

Lo evidente en esta revisión, es que se puede observar una mayor incidencia de lesiones preneoplásicas con la edad y esto es notorio al encontrar una incidencia superior al doble desde los 30 años en adelante. Nakamura, luego de verificar cientos de biopsias en el Hospital de Yokohama Japón encuentra asociación estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre la edad y la severidad de la metaplasia a nivel del tubo digestivo alto¹².

Con respecto al sexo llama la atención el elevado número de mujeres, ya que siempre se ha asociado este tipo de lesiones en su mayoría a pacientes de sexo masculino.⁷ Sin embargo un estudio efectuado recientemente en el Instituto de Gastroenterología Boliviano Japonés, informó que existe una tendencia que este tipo de lesiones aumenten en pacientes del sexo femenino.¹³

En la serie presentada, la frecuencia de metaplasia intestinal con o sin atrofia gástrica es del 48% que corresponde a la lesión preneoplásica más frecuente; Correa y cols en Chile reportaron metaplasia intestinal en 24%, pero el grupo etario que mayoritariamente presentó la lesión, oscilaba entre 40 y 60 años. No constan en la literatura internacional revisada estudios que incluyan solamente a pacientes menores de 45 años para poder realizar comparación.

Es destacable que la bacteria *Helicobacter pylori*

haya sido encontrada en el 90% de los casos, ya que esto contrasta con los resultados de Melcon y cols (Instituto Boliviano-Japonés)¹³ en el que refiere que en pacientes jóvenes existe una menor probabilidad de encontrar esta bacteria.

CONCLUSIONES

La prevalencia de lesiones preneoplásicas en pacientes jóvenes es del 17% con una incidencia mensual del 1%.

Los pacientes jóvenes con lesiones preneoplásicas se encuentran en la tercera década de la vida (43%) y el sexo femenino es el más afectado (71%).

La lesión preneoplásica más frecuente es la Metaplasia Intestinal (48%), localizada predominantemente en el estómago (75%), con extensión mínima a mediana, asociada a gastritis crónica atrófica en 36% de los casos.

Se puede observar una gran prevalencia de infección por la bacteria *Helicobacter Pylori* entre los pacientes citados para Endoscopia Digestiva Alta (90%).

BIBLIOGRAFÍA

- Fléjou J, Svrcek M. Barrett's oesophagus-a pathologist's view. *Histopathology*. 2007; 50: 3-14.
- Fuentes D. Cáncer Gástrico. Ponencia presentada en el Congreso Red de Sociedades Científicas RSCMV VI Encuentro; 2004 julio; Caracas, Venezuela.
- Hurtado J, Alvarez R, Fábregas C, Montero T, Fuentes A, Coello R, et al. Cáncer gástrico. Causas de muerte. Frecuencia y aspectos de su diagnóstico y prevención. *E J Autopsy*. 2007; 5: 4-9.
- Goodnight J, Venook A, Ames M, Taylor C, Gilden R, Figlin R. Practice guidelines for esophageal cancer. *Cancer J Sci Am*. 1996; 2(3A): S37-S43.
- Kirchner T, Muller S, Hattori T, Mukaisyo K, Papadopoulos T, Brabletz T, et al. Metaplasia, intraepithelial neoplasia and early cancer of the stomach are related to dedifferentiated epithelial cells defined by cytokeratin-7 expression in gastritis. *Virchows Arch*. 2001; 439(4): 512-22.
- Castro M, Sánchez D, García E, Miralles J, Vargas J. Diagnóstico mediante endoscopia de la infección por *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera gastroduodenal y hemorragia digestiva: test rápido de ureasa e histología. *Rev esp enferm dig*. 2004; 96(6): 395-401.
- Correa P. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003; 12(3): 238s-241s.
- Simsa J, Leffler J, Hoch J, Linke Z, Padr R. Gastric cancer in young patients. Is There any hope for Them? *Acta Chir Belg*. 2004; 104:673-76
- Malucín V. Análisis factorial de los casos de cáncer de esófago en pacientes asintomáticos e implementación de una base de datos [Tesis Doctoral]. Guayaquil, Ecuador: Universidad Politécnica Nacional; 2004.
- Tanca J. Registro de Tumores. Cáncer en Guayaquil 2001-2002. 4ta. ed. Guayaquil, 2005.
- Tobal F. Utilidad de la Videoendoscopia Digestiva Alta en menores de 30 años. *Endoscopy*. 2009; 8 (Sup 1): S33.
- Nakamura K. Cambios morfológicos de la mucosa gástrica con la edad: Línea que demarca el área de la mucosa fúndica sin metaplasia intestinal y su migración con el aumento de la edad. En: Llorens P, editor. *Cáncer Gástrico*. Santiago de Chile: Editorial Iku; 2001; p. 99-100
- Melcon C, Gutierrez J, Gutierrez S. Análisis de casos de metaplasia intestinal en el Instituto de Gastroenterología Boliviano-Japonés. Año 2000-2007. *Rev Inst Med Su*. 2009; 74: 132-133.

Centro Privado de Diagnóstico Precoz del Cáncer



**Sociedad de Lucha
Contra el Cáncer del Ecuador**

Instituto Oncológico Nacional
Dr. Juan Tanca Marengo
Solca

Consultas Previa Cita: 2288088 - 2289038
Guayaquil - Ecuador

ARTÍCULO ORIGINAL

CÁNCER DE PRÓSTATA: ASOCIACIÓN DE CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS CON LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS C677T y A1298C DEL GEN METILENTETRAHIDROFOLATO REDUCTASA (MTHFR), EN POBLACIÓN ECUATORIANA.

PROSTATE CANCER: ASSOCIATION OF PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS WITH C677T AND A1298C GENETIC POLYMORPHISMS OF THE METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE GENE (MTHFR) IN THE ECUADORIAN POPULATION.

Biol. Andrés López-Cortés^(a), Biol. María José Muñoz^(a), Biol. Paulo Robles^(b), Dr. César Paz-y-Miño^(c)

^(a)Investigador del Instituto de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de las Américas,

^(b)Investigador de la Escuela de Química y Biología, Universidad Central del Ecuador, Av. América 1378, Quito, Ecuador, 171456

^(c)Decano del Instituto de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de las Américas, Av. de los Granados E12-41 y Colimes, Quito, Ecuador, 1712842

Se agradece a los Departamentos de Patología del Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM) y del Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala (SOLCA) por su colaboración en la entrega de muestras biológicas e historias clínicas.

RESUMEN

Introducción.- El cáncer de próstata es el más frecuente en hombres y es la segunda causa de muerte por tipos de carcinoma en Estados Unidos. En el Ecuador, esta enfermedad ha incrementado su incidencia en los últimos años. El gen MTHFR cumple un rol importante en el metabolismo del ácido fólico, por ende, en la síntesis, reparación y metilación del ADN. Los polimorfismos C677T y A1298C han sido asociados con defectos del tubo neural y enfermedades cerebrovasculares. El objetivo consistió en determinar la asociación de los polimorfismos previamente mencionados con las características patológicas de cáncer prostático.

Material y métodos.- Estudio de caso-control desarrollado en Quito entre los años 2004 y 2006, donde se analizaron 104 muestras de tejido de cáncer de próstata provenientes del Hospital Carlos Andrade Marín y del Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala, y 110 muestras de sangre periférica de individuos control. Se extrajo ADN

ABSTRACT

Introduction.- Prostate cancer is the most frequent type of cancer in men and the second cause of death for this type of disease in the United States. In Ecuador the incidence of this illness has increased over the last years. The MTHFR gene plays an important role in the metabolism of folic acid; therefore, in the DNA synthesis, repair, and methylation. The C677T and A1298C polymorphisms have been associated with defects in the neural tube and cerebrovascular diseases. The aim consisted in determining the association of the polymorphisms with pathological characteristics of prostate cancer.

Material and methods.- Case-control study carried out in Quito between 2004 and 2006; 104 prostate cancer tissue samples, coming from Carlos Andrade Marín and Solón Espinosa Ayala Hospitals, and 110 peripheral blood samples from control subjects were analyzed. DNA was

CORRESPONDENCIA:

César Paz-y-Miño, M.D. D.B. - Instituto de Investigaciones Biomédicas - Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de las Américas. Dirección: Av. de los Granados E12-41 y Colimes. 1er piso - Quito - Ecuador - Teléfono: (593-2) 3970000. E-mail: cpazymino@udla.edu.ec
Fecha de recepción: 8 de abril del 2011 - Fecha de aceptación: 28 de octubre del 2011

y se genotipificó mediante la técnica enzimática PCR-RFLP. Para el análisis estadístico se aplicó las pruebas Chi-cuadrado (χ^2) y Odds ratio (OR).

Resultados.- El genotipo MTHFR C/T y la combinación de los genotipos MTHFR C/T y C/T + T/T presentaron un OR de 2,2 (IC 1,3-3,9; P = 0,008). Con respecto al polimorfismo MTHFR A1298C se observaron valores de OR no significativos.

Conclusiones.- Existe asociación estadísticamente significativa entre el genotipo MTHFR C/T y el cáncer prostático, incrementando 2,2 veces las probabilidades de adquirir este carcinoma. Pero, no existe asociación entre las características patológicas y los polimorfismos estudiados.

Palabras clave.- Ácido Fólico, Cáncer de Próstata, Genotipo.

extracted and genotyped through the PCR-RFLP enzymatic technique. The statistical analysis was applied with Chi-square (χ^2) and Odds ratio (OR) tests.

Results.- It was determined that the MTHFR C/T genotype and the combination of the MTHFR C/T and C/T + T/T genotypes obtained an OR of 2.2 (IC 1.3-3.9; P = 0.008). Considering the MTHFR A1298C polymorphism, the OR values were not significant.

Conclusions.- There is a statistically significant association between the MTHFR C/T genotype and prostate cancer. This increases by 2.2 times the probability of acquiring this type of cancer. On the contrary, no association was found among pathological characteristics and the studied polymorphisms.

Key words.- Folic Acid, Prostate Cancer, Genotype.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de próstata es la neoplasia diagnosticada con mayor frecuencia en hombres, con un estimado de 217.730 casos anuales, y es la segunda causa de muerte por cáncer con un estimado de 32.050 fallecidos en Estados Unidos en el año 2010¹. A partir de 1990, se aplicó en el diagnóstico del cáncer de próstata la determinación de los niveles de antígeno prostático específico (PSA) en las glándulas prostáticas, cambiando sustancialmente los rangos de incidencia a nivel mundial.² Durante los años 2002 - 2006, la población blanca de Estados Unidos de entre 70 y 74 años presentó un rango de incidencia de 888,6 / 100.000 individuos, mientras que la población afroamericana de 1.279,1 / 100.000 individuos.¹ Por razones desconocidas, estos rangos son significativamente mayores en población afroamericana seguida de los caucásicos y los asiáticos.^{3,4} En Quito, Ecuador, la tasa de incidencia de este cáncer se ha incrementado los últimos años llegando a presentar 48,9 / 100.000 habitantes entre los años 2003 - 2005 y ocupando el 32^{vo} puesto a nivel mundial.⁵

Las enzimas metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), metionina sintetasa (MTR), metionina sintetasa reductasa (MTRR) y timidilato sintetasa (TS), juegan un papel importante en el metabolismo del ácido fólico,⁶ el cual es fuente importante para la metilación y síntesis del ADN y ARN.⁷ La enzima MTHFR regula una reacción irreversible de 5,10-metilentetrahidrofolato a

5-metilentetrahidrofolato,⁸⁻¹⁰ el cual sirve como donante de un grupo metilo para la remetilación de homocisteína a metionina, siendo esta precursora de S-adenosil metionina (SAM), imprescindible en la metilación del ADN, y ARN.^{6,11,12} Por otro lado, 5,10-metilentetrahidrofolato es usado por la enzima TS en la metilación de desoxiuridilato (dUMP) a desoxitimidilato (dTMP), el cual es la fuente de timidina requerida para la síntesis y reparación del ADN.¹¹

La deficiencia del ácido fólico se lo asocia con el incremento en la ruptura del ADN, daño cromosómico y formación de micronúcleos en los linfocitos. Estos efectos pueden depender de defectos hereditarios o adquiridos en la absorción y metabolismo del ácido fólico.¹³ Los polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) MTHFR C677T y MTHFR A1298C, han sido identificados en la alteración del metabolismo del ácido fólico y la homocisteína,¹⁴ desencadenando una alteración en el funcionamiento de las proteínas expresadas.¹¹ La presencia de las variantes MTHFR C677T y MTHFR A1298C, genera reducida actividad enzimática, alteración de los niveles de homocisteína y de la concentración de ácido fólico en el plasma.^{11,15} La variante C677T ha sido asociada con los defectos del tubo neural, las enfermedades cerebrovasculares,^{16,17} enfermedad coronaria arterial, enfermedad venosa trombotica, y con el incremento en el riesgo de desarrollar cáncer endometrial, cáncer de mama, cáncer de ovario,¹⁸ cáncer al esófago,¹⁹ cáncer gástrico,²⁰ y cáncer de próstata.²¹ Por el contrario, se ha observado bajo riesgo de desarrollar leucemia y cáncer

colorrectal.^{22,23} El riesgo de desarrollar cáncer bajo la presencia de polimorfismos en el gen MTHFR puede estar modulado por los niveles de ácido fólico ingerido.¹⁷

El objetivo de este estudio consistió en determinar la frecuencia de polimorfismos en los genes relacionados al metabolismo del ácido fólico, síntesis del ADN, y su asociación con características patológicas de individuos ecuatorianos afectados con carcinoma prostático.

MATERIAL Y MÉTODOS

MUESTRAS BIOLÓGICAS

Se realizó un estudio caso-control. Se analizó un total de 214 individuos ecuatorianos. Gracias a los Departamentos de Patología del Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM) y del Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala (SOLCA), se obtuvieron 104 muestras de tejido tumoral embebido en parafina de individuos diagnosticados con cáncer de próstata después de haberse realizado una prostatectomía radical entre los años 2004-2006. Los historiales clínicos de los pacientes presentaron características patológicas como son la edad, la clasificación pTNM y el estadio tumoral (T1 - T4) presente en el 91% de los casos, el grado de Gleason (92%), el nivel preoperatorio del antígeno prostático específico (PSA) (91%), el estado de los márgenes quirúrgicos (10%) y la invasión de la vesícula seminal (6%).

El grupo control estuvo conformado por 110 individuos sanos sin antecedentes de tabaquismo ni diagnóstico familiar o personal de carcinoma prostático, quienes fueron seleccionados al azar y quienes presentaron características étnicas y geográficas similares a los individuos afectados. A cada uno de los individuos sanos se les encuestó y se les hizo firmar su respectivo consentimiento informado.

ANÁLISIS GENÉTICO

El ADN de los afectados se lo extrajo a partir de tejido tumoral prostático embebido en parafina y el ADN de los controles a través de punción venosa y obtención de sangre periférica, utilizando el kit Wizard Genomic DNA Purification (Promega, Corp, Madison, WI). Posteriormente se purificó el ADN con el uso de fenol/cloroformo alcohol isoamílico,

obteniendo una concentración media del ADN tumoral de 30,9 µg/mL y del ADN sanguíneo de 44,9 µg/mL, calculado mediante Qubit® Fluorometer (Invitrogen, Carlsbad, CA). El genotipaje se realizó mediante la reacción en cadena de la polimerasa-fragmentos de restricción de longitud polimórfica (PCR-RFLP). Para la amplificación del gen MTHFR, se preparó un volumen final de PCR de 50 µL, conteniendo 4 µL de ADN templado, 34 µL de H₂O Milli-Q, 0,4 µM de los primers forward (FW) y reverse (RV), 1,5 mM de MgCl₂, 5 µL de 10x buffer (200 mM Tris-HCl pH 8,4 y 500 mM KCl), 0,2 µM de cada deoxinucleótido trifosfato (dNTP), y 2,5 U de Taq ADN polimerasa (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Para el análisis de MTHFR C677T (alanina-valina; cromosoma 1p36, exón 4), se amplificó un fragmento de 86 pb utilizando los primers FW 5'-TGA CCT GAA GCA CTT GAA GGA GAA3' y RV 5'-GGA AGA ATG TGT CAG CCT CAA AGA-3'.¹⁴ Las reacciones de PCR se colocaron en el termociclador MultiGene TC9600-G (Labnet, NJ, USA), para su amplificación. La denaturación inicial duró 5 minutos a 95°C, seguido de 35 ciclos de 30 segundos a 94°C, 45 segundos a 60°C, 45 segundos a 70°C, y 3 minutos a 72°C de elongación final. La digestión del amplicón se realizó durante 4 horas a 37°C con 5 U de la enzima de restricción (ER) HinfI (Promega, Madison, WI). Los productos digeridos se los separó por electroforesis en un gel de agarosa al 4% con bromuro de etidio y se observó en un transiluminador bajo luz ultravioleta (UV). Los homocigotos (C/C) presentaron un fragmento de 86 pares de bases (pb), los heterocigotos (C/T) de 86, 50 y 36 pb y los homocigotos (T/T) de 50 y 36 pb. Para el análisis de MTHFR A1298C (glutamato-alanina; exón 7), se amplificó un fragmento de 59 pb utilizando los primers FW 5'-GGA GGA GCT GCT GAA GAT GTG-3' y RV 5'-TCT CCC GAG AGG TAA AGA ACG AA-3'.¹⁴ La denaturación inicial duró 5 minutos a 95°C, luego 35 ciclos de 30 segundos a 94°C, 45 segundos a 59°C, 45 segundos a 72°C y finalmente 3 minutos a 72°C. El amplicón se digirió 4 horas a 37°C con 5 U de MboII (Promega, Madison, WI). Los homocigotos (A/A) presentaron fragmentos de 25, 28 y 31 pb, los heterocigotos (A/C) de 59, 31, 28 y 25 pb y los homocigotos (C/C) de 59 y 25 pb.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calcularon las frecuencias alélicas y genotípicas mediante la información de los genotipos. Se determinó el equilibrio de Hardy-Weinberg mediante una herramienta disponible en Internet (<http://www>.

genes.org.uk/software/hardy-weinberg.shtml). La información se recopiló en una base de datos y los análisis se realizaron utilizando el programa estadístico PASW 17 para Windows (SPSS, Chicago, IL). Las pruebas estadísticas Chi-cuadrado (χ^2) y Odds ratio (OR), con intervalo de confianza (IC) al 95%, fueron aplicadas para determinar asociación entre los polimorfismos C677T y A1298C, con el riesgo de adquirir cáncer de próstata y con las características patológicas: estadio tumoral (<T2c vs. \geq T2c), grado tumoral de Gleason (2 - 6 vs. 7 - 10), nivel preoperatorio de PSA (<20 vs. \geq 20), estado de los márgenes quirúrgicos (presente o ausente) e invasión de la vesícula seminal (presente o ausente).

RESULTADOS

El 61% de los individuos afectados con cáncer prostático presentó una edad entre 63 y 79 años, mientras que el 16% presentó una edad mayor a 80 años. Con respecto al estadio patológico tumoral, el 29% de casos fue diagnosticado con cáncer en etapa avanzada. El 42% de los individuos presentó un grado de Gleason mayor o igual a 7.

En cuanto a los niveles de PSA, el 65% de los casos presentó un nivel mayor a 10 ng/mL. El 14% de los individuos presentó márgenes quirúrgicos positivos mientras que el 23% de casos presentó invasión positiva a la vesícula seminal (Tabla 1).

En la Tabla 2 se detalla la distribución genotípica y las frecuencias alélicas de los polimorfismos C677T y A1298C. Con respecto al genotipo homocigoto mutante de la variante MTHFR T/T, se observó que la frecuencia alélica de casos fue 0,36 y de controles fue 0,27, los afectados con la variante MTHFR C/C presentaron una frecuencia alélica de 0,03 y los controles de 0,02.

Tabla 2: Frecuencia genotípica (homocigoto normal, heterocigoto, homocigoto mutante) y frecuencia alélica (alelos normales y mutados) de los polimorfismos C677T y A1298C.

Genes	Genotipo	Frecuencia genotípica ^c			Frecuencia alélica ^d			HWE ^a (P) ^b
		Casos	Controles	Total	Casos	Controles	Total	
MTHFR C677T	C/C	0,29	0,47	0,38	0,64	0,73	0,68	0,17
	C/T	0,70	0,52	0,61				
	T/T	0,01	0,01	0,01	0,36	0,27	0,32	
MTHFR A1298C	A/A	0,96	0,98	0,972	0,97	0,98	0,98	0,43
	A/C	0,02	0,01	0,014				
	C/C	0,02	0,01	0,014	0,03	0,02	0,02	

^aEquilibrio Hardy-Weinberg de toda la población de estudio.
^bValor de P.

El cálculo del equilibrio Hardy-Weinberg a partir de las frecuencias genotípicas permitió determinar que la población en estudio se encuentra en equilibrio ($P > 0,05$).

Tabla 1: Variables clínico-patológicas de individuos con cáncer de próstata.

Características	N	%
Edad	N = 104	100
≤ 62	24	23,1
63 – 79	63	60,6
≥ 80	17	16,3
Estadio patológico tumoral	N = 95	100
< T3	67	70,5
≥ T3	28	29,5
Grado de Gleason	N = 98	100
< 7	57	58,2
7	17	17,3
> 7	24	24,5
Nivel PSA (ng/mL)	N = 95	100
< 4,0	6	6,3
4,1 – 10,0	27	28,4
> 10	62	65,3
Margen quirúrgico positivo	N = 70	100
	10	14,3
Invasión positiva a vesícula seminal	N = 26	100
	6	23,1

En la Tabla 3 se detalla la asociación entre los polimorfismos en estudio y el riesgo a desarrollar cáncer de próstata. Con respecto al gen MTHFR C677T, se determinó que los individuos heterocigotos C/T y la combinación de los genotipos C/T + T/T dio como resultado un OR de 2,2 (95% CI = 1,3-3,9; $P < 0,001$).

Los individuos con los genotipos MTHFR A/C, C/C y A/C + C/C no presentaron riesgo estadísticamente significativo con un OR de 2,2 (95% CI = 0,2-24,2; $P > 0,05$) tanto para A/C y C/C, como para A/C + C/C (95% CI = 0,4-12,1; $P > 0,05$).

Tabla 3: Asociación entre los polimorfismos C677T y A1298C, y el riesgo a cáncer de próstata entre individuos casos y controles.

Genes	Genotipos	Casos N (%)	Controles N (%)	OR ^a	95% IC ^b	P
MTHFR C677T	C/C ^c	30 (28,8)	52 (47,3)	1,0		
	C/T	73 (70,2)	57 (51,8)	2,2	1,3 – 3,9	0,008
	T/T	1 (1)	1 (0,9)	1,7	0,1 – 28,7	1
	C/T + T/T	74 (71,2)	58 (52,7)	2,2	1,3 – 3,9	0,009
MTHFR A1298C	A/A ^c	100 (96,2)	108 (98,2)	1,0		
	A/C	2 (1,9)	1 (0,9)	2,2	0,2 – 24,2	0,96
	C/C	2 (1,9)	1 (0,9)	2,2	0,2 – 24,2	0,96
	A/C + C/C	4 (3,8)	2 (1,8)	2,2	0,4 – 12,1	0,63

^aOR: Odds Ratio; ^bIC: Intervalo de confianza; ^cReferencia

Los genotipos combinados de los polimorfismos estudiados entre afectados y controles se detallan en la Tabla 4. El genotipo MTHFR C/T se encontró presente en el 67% de casos y en el 56% de controles en combinación con el genotipo MTHFR A/A.

En la Tabla 5 se puede observar la asociación entre los polimorfismos C677T y A1298C, con los parámetros clínico-patológicos de los individuos con cáncer de próstata. En ninguno de los parámetros se determinó diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 4: Genotipos combinados en individuos control y afectados con cáncer de próstata.

Casos N (%) ^a / Controles N (%) ^b	MTHFR A1298C:			Total
	A/A	A/C	C/C	
MTHFR C677T:				
C/C	30 (29%) ^a / 51 (47%) ^b	0 (0%) / 0 (0%)	1 (1%) / 1 (1%)	31 (30%) / 52 (47%)
C/T	70 (67%) / 56 (52%)	1 (1%) / 1 (1%)	1 (1%) / 0 (0%)	72 (69%) / 57 (52%)
T/T	1 (1%) / 1 (1%)	0 (0%) / 0 (0%)	0 (0%) / 0 (0%)	1 (1%) / 1 (1%)
Total	101 (97%) / 108 (98%)	1 (1%) / 1 (1%)	2 (2%) / 1 (1%)	104 (100%) / 110 (100%)

^aCasos: Número de individuos y porcentaje ^bControles: Número de individuos y porcentaje

Tabla 5: Asociación de los genotipos con el grado de Gleason, estadio patológico tumoral, nivel de PSA, estado de márgenes quirúrgicos e invasión de la vesícula seminal.

Variables	MTHFR C677T		MTHFR A1298C	
	CC	CT + TT	AA	AC + CC
Grado de Gleason				
< 7	17 (17,7%)	40 (41,7%)	55 (57,3%)	2 (2,1%)
≥ 7	10 (10,4%)	29 (30,2%)	38 (39,6%)	1 (1%)
OR ^a (95% IC)	1,2 (0,5 – 3,1)		0,7 (0,06 – 8,3)	
P	0,83		1	
Estadio tumoral				
T1 – T2b	12 (12,6%)	33 (34,7%)	43 (45,3%)	1 (1%)
T2c – T4	15 (15,9%)	35 (36,8%)	49 (51,6%)	2 (2,1%)
OR (95% IC)	0,9 (0,35 – 2,1)		1,8 (0,2 – 20)	
P	0,89		1	
PSA^b (ng/mL)				
< 20	15 (15,8%)	42 (44,2%)	57 (60%)	1 (1,1%)
≥ 20	12 (12,6%)	26 (27,4%)	35 (36,8%)	2 (2,1%)
OR (95% IC)	0,8 (0,31 – 1,9)		3,3 (0,3 – 37,3)	
P	0,75		0,69	
Márgenes quirúrgicos positivos				
Yes	1 (1,4%)	9 (12,9%)	10 (14,3%)	1 (1,4%)
No	16 (22,8%)	44 (62,9%)	58 (82,9%)	1 (1,4%)
OR (95% IC)	0,3 (0,04 – 2,6)		0,2 (0,01 – 3)	
P	0,46		0,71	
Invasión vesícula seminal				
Yes	1 (3,8%)	5 (19,2%)	6 (23,1%)	1 (3,85%)
No	6 (23,1%)	14 (53,9%)	18 (69,2%)	1 (3,85%)
OR (95% IC)	0,5 (0,4 – 4,9)		0,3 (0,02 – 6,2)	
P	0,9		1	

^aOdds ratio; ^bAntígeno prostático específico medido en el momento del diagnóstico.

Discusión

Existen varias investigaciones que relacionan los polimorfismos estudiados con la hiperhomocisteinemia y la deficiencia de los folatos, los cuales son factores de riesgo para la adquisición de malformaciones congénitas, complicaciones del embarazo, enfermedades cardiovasculares, desórdenes psiquiátricos, defectos del tubo neural y cáncer.²⁴

Con respecto al cáncer de próstata, se ha realizado estudios con resultados controversiales sobre la asociación entre las enzimas metabolizadoras de ácido fólico y este cáncer, siendo este el primer estudio en población ecuatoriana de altura. El gen MTHFR ha sido ampliamente estudiado, y se ha observado que el genotipo 677 T/T reduce el riesgo de cáncer colorrectal, leucemia linfocítica aguda y linfoma maligno.^{22,25,26}

La hipermetilación juega un rol importante en la oncogénesis, silenciando la expresión de las islas CpG en regiones promotoras de los genes supresores de tumores,²⁷ considerando así que el genotipo 677 T/T podría proteger frente al desarrollo del cáncer. Por el contrario, Heijmans et al, Sharp et al, Robien y Ulrich, Shen et al, Song et al, y Miao et al, han observado asociación entre la variante MTHFR C677T y diferentes tipos de cáncer.^{18-20, 28-31}

Es por ello que existe un continuo debate sobre los efectos del polimorfismo MTHFR C677T en cáncer de próstata.⁶ En nuestro estudio encontramos que el genotipo MTHFR T/T no presenta asociación significativa con este cáncer, mientras que individuos con genotipo MTHFR C/T presentaron OR de 2,2, existiendo una fuerte relación entre este genotipo con el cáncer prostático, siendo estos resultados similares a los reportados por Marchal et al, y Guelpen et al.^{32,33} Con respecto al polimorfismo MTHFR A1298C, no encontramos riesgo ni asociación estadísticamente significativa entre los individuos que presentaron los genotipos MTHFR A/C, C/C y A/C + C/C con el cáncer de próstata, resultados que fueron obtenidos de igual forma por Cicek et al, Singal et al, Marchal et al, y Guelpen et al.^{8,9,32,33} En cuanto a otros tipos de cáncer se ha observado tanto asociación negativa,^{25,34,35} como asociación positiva, con relación a la variante MTHFR A1298C.²²

Con respecto a los genotipos combinados en

individuos control y afectos, se observó que el genotipo significativo MTHFR C/T estuvo asociado en mayor porcentaje con el genotipo MTHFR A/A.

Según los datos obtenidos con relación a las características patológicas, no se encontró asociación significativa entre los genotipos C/C y C/T + T/T de la variante MTHFR C677T, y A/A y A/C + C/C de MTHFR A1298C, con el grado de Gleason, el estadio patológico tumoral, los niveles de PSA, la presencia de márgenes quirúrgicos y la invasión a la vesícula seminal.

Los resultados obtenidos en esta investigación determinan que si bien existe asociación significativa entre el polimorfismo MTHFR C677T y el cáncer de próstata, no existe asociación entre esta variante con las características patológicas de los individuos afectos. Con respecto al polimorfismo MTHFR A1298C, no se observó relación con este cáncer. Debido a factores como la heterogeneidad geográfica y étnica, los factores ambientales, y nutricionales, hemos observado que la población ecuatoriana presenta particulares características de epidemiología molecular e incidencia polimórfica significativa con respecto a los genes estudiados MTHFR, EGFR, GPX-1, SRD5A2, hMSH2, NF2 en diferentes tipos de cáncer.³⁶⁻³⁸

CONCLUSIONES

En conclusión, este estudio permitió determinar una diferencia estadísticamente significativa entre los individuos con la presencia de cáncer de próstata y el genotipo MTHFR C/T; de igual forma se observó asociación significativa entre la población afecta y la combinación de los genotipos MTHFR C/T y C/T + T/T.

Con respecto a las características clínico-patológicas, no se observó relación entre los polimorfismos estudiados y el estadio patológico tumoral, el grado de Gleason, los niveles de PSA, el margen quirúrgico positivo y la invasión positiva a la vesícula seminal.

Bibliografía

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2010. Atlanta: American Cancer Society, 2010.

2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun M. Cancer Statistics 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:225-49.
3. Postma R, Schröder F. Screening for prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2005;41:825-33.
4. Bosland M. Sex steroids and prostate carcinogenesis integrated, multifactorial working hypothesis. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1089:168-76.
5. Cueva P, Yépez J. Cancer Epidemiology en Quito 2003 – 2005. National Cancer Registry SOLCA. Quito, Ecuador: AH Editorial; 2009; p. 154.
6. Bai J, Zheng M, Xia X, Ter-Minassian M, Chen Y, Chen F. MTHFR C677T polymorphism contributes to prostate cancer risk among Caucasians: A meta-analysis of 3511 cases and 2762 controls. *Eur J Cancer.* 2009;45:1443-49.
7. Muslumanoglu M, Tepeli E, Demir S, Uludag A, Uzun D, Atli E, et al. The analysis of the relationship between A1298C and C677T polymorphisms of the MTHFR gene with prostate cancer in Eskisehir population. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2009;13(5):641-5.
8. Cicek M, Nock N, Conti D, Casey G, Witte J. Relationship between methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C genotypes and haplotypes and prostate cancer risk and aggressiveness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(8):1331-6.
9. Singal R, Ferdinand L, Das P, Reis I, Schlesselman J. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and prostate cancer risk. *Int J Oncol.* 2004;25(5):1465-71.
10. Michael S, Qamar R, Akhat F, Ali Khan W, Ahmed A. C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with primary closed angle glaucoma. *Mol Vis.* 2008;14:661-5.
11. Hubner R, Muir K, Lui J, Sellick G, Logan R, Grainge M, et al. Folate metabolism polymorphisms influence risk of colorectal adenoma recurrence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(9):1607-13.
12. Heijmans B, Boer J, Suchiman E, Cornelisse C, Westendorp R, Kromhout D, et al. A common variant of the methylenetetrahydrofolate reductase gene (1q36) is associated with an increased risk of cancer. *Cancer Res.* 2003;63:1249-1253.
13. Dhillon V, Thomas P, Fenech M. Effect of common polymorphisms in folate uptake and metabolism genes on frequency of micronucleated lymphocytes in a South Australian cohort. *Mut Res.* 2009;665:1-6.
14. Ulvik A, Ueland P. Single nucleotide polymorphism (SNP) genotyping in unprocessed whole blood and serum by real-time PCR: application to SNPs affecting homocysteine and folate metabolism. *Clin Chem.* 2001;2050-2053.
15. Hobbs C, Sherman S, Yi P, Hopkins S, Torfs C, Hine R, et al. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for down syndrome. *Am J Hum Genet.* 2000;67:623-30.
16. Bailey L, Gregory J. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: Metabolic significance, risks and impact on folate requirement. *J Nutr.* 1999;129:919-22.
17. Das P, Signal R. DNA methylation and cancer. *J Clin Oncol.* 2004;4632-42.
18. Gershoni-Baruch R, Dagan E, Israeli D. Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with breast and/or ovarian cancer risk in Jewish women. *Eur J Cancer.* 2000;36:2313-16.
19. Song C, Xiang D, Tan W. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms increase risk of esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population. *Cancer Res.* 2001;61:3272-75.
20. Miao X, Xing D, Tan W. Susceptibility to gastric cardia adenocarcinoma and genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase in an at-risk Chinese population. *Cancer Res.* 2002;11:1454-58.
21. Kimura F, Franke K, Steinhoff C, Golka K,

- Roemer H, Anastasiadis A, et al. Methyl group metabolism gene polymorphisms and susceptibility to prostatic carcinoma. *Prostate*. 2000;45:225-31.
22. Wiemels J, Smith R, Taylor G. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms and risk of molecularly defined subtypes of childhood acute leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:4004-9.
23. Chen J, Giovannucci E, Kelsey K. A methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and the risk of colorectal cancer. *Cancer Res*. 1996;56:4862-64.
24. Ueland P, Hustad S, Schneede J, Refsum H, Vollset S. Biological and clinical implications of the MTHFR C677T polymorphism. *Trends Pharmacol Sci*. 2001;22(4):195-201.
25. Chen J, Giovannucci E, Hankinson S, Ma J, Willett W, Spiegelman D, et al. A prospective study of methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase gene polymorphisms, and risk of colorectal adenoma. *Carcinogenesis*. 1998;19:2129-32.
26. Pereira T, Rudnicki M, Pereira A, Pombo-de-Oliveira M, Franco R. 5,10 Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and acute lymphoblastic leukemia risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:1956-63.
27. Yegnasubramanian S, Kowalski J, Gonzalo M, Zahurak M, Piantadosi S, Walsh P, et al. Hypermethylation CpG islands in primary and metastatic human prostate cancer. *Cancer Res*. 2004;64(6):1975-86.
28. Heijmans B, Boer J, Suchiman H, Cornelisse C, Westendorp R, Kromhout D, et al. A common variant of the methylenetetrahydrofolate reductase gene (1p36) is associated with an increased risk of cancer. *Cancer Res*. 2003;63:1249-53.
29. Sharp L, Little J. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism and colorectal neoplasia: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2004;159:423-43.
30. Robien K, Ulrich C. 5,10Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and leukemia risk: a HuGE minireview. *Am J Epidemiol*. 2003;157:571-82.
31. Shen H, Xu Y, Zheng Y, Qian Y, Yu R, Qin Y, et al. Polymorphisms of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase and risk of gastric cancer in a Chinese population: a case-control study. *Int J Cancer*. 2001;95:332-36.
32. Marchal C, Redondo M, Reyes-Engel A, Perea-Milla E, Gaitán MJ, Machuca J, et al. Association between polymorphisms of folate-metabolizing enzymes and risk of prostate cancer. *EJSO*. 2008;34:805-10.
33. Guelpen B, Wiren S, Bergh A, Hallmans G, Stattin P, Hulthén J. Polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase and the risk of prostate cancer: a nested case-control study. *Eur J Cancer Prev*. 2006;15(1):46-50.
34. Esteller M, García A, Martínez-Palones J, Xercavins J, Reventos J. Germ line polymorphisms in cytochrome-P450 1A1 (C4887 CYP1A1) and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genes and endometrial cancer susceptibility. *Carcinogenesis*. 1997;18(12):2307-11.
35. Sharp L, Little J, Schofield A, Paulidou E, Cotton S, Miedzybrozka Z. Folate and breast cancer (MTHFR). *Cancer Lett*. 2002;181:65-71.
36. Paz-y-Miño C, López-Cortés A, Muñoz M, Cabrera A, Castro B, Sánchez M. Incidence of the L858R and G719S mutations of the epidermal growth factor receptor oncogene in an Ecuadorian population with lung cancer. *Cancer Genet Cytogenet*. 2010;196:201-03.
37. Paz-y-Miño C, Muñoz M, López-Cortés A, Cabrera A, Palacios A, Castro B, et al. Frequency of polymorphisms pro198leu in GPX-1 gene and ile58thr in MnSOD gene in the altitude Ecuadorian population with bladder cancer. *Oncol Res*. 2010;18:395-400.
38. Paz-y-Miño C, Witte T, Robles P, Llumipanta W, Díaz M, Arévalo M. Association among polymorphisms in the steroid 5 α -reductase type II (SRD5A2) gene, prostate cancer risk, and pathologic characteristics of prostate tumours in an Ecuadorian population. *Cancer Genet Cytogenet*. 2009;189:71-7.

EL CONTENIDO AXILAR EN EL PRONÓSTICO DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA.

AXILLARY CONTENT IN THE PROGNOSIS OF PATIENTS WITH BREAST CANCER.

Dra. Nápoles Morales Misleidy^(a), Dr. Camacho Rodríguez Rolando^(b), Dra. Sánchez Varela Idania^(c), Dr. Reyes de la Paz Alexander^(d), Dr. Leonardo Fabrizio Lami Casaus^(e).

^(a)Especialista 2do grado en Oncología. Asistente.

^(b)Especialista 2do grado en Oncología. Auxiliar.

^(c)Especialista 1er grado en Oncología.

^(d)Especialista 1er grado en Cirugía General.

^(e)Especialista 1er grado en Oncología

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). Ciudad de La Habana - Cuba.

RESUMEN

Introducción.- El estado de los ganglios linfáticos axilares es el más simple e importante factor pronóstico para la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama. Evaluar el carácter pronóstico de la afección de los ganglios de la axila por niveles y su relación con algunas variables como: la localización del tumor en la mama, tipo histológico y tamaño del tumor es el objetivo principal del presente estudio.

Material y métodos.- Se presenta un estudio prospectivo, observacional descriptivo con el consentimiento de 300 pacientes diagnosticadas en el Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR) de cáncer de mama, a las cuales se les realizó como parte del tratamiento quirúrgico la disección axilar de los tres niveles de Berg, en el periodo comprendido entre Enero 1998 - Julio 2008.

Resultados.- Las localizaciones tumorales en cuadrantes internos metastizaron con más frecuencia a los niveles II y III. Los tipos histológicos carcinomas ductales con componentes intraductal incrementa la afección de los ganglios de la axila y el tamaño tumoral es directamente proporcional a la patología axilar ganglionar.

ABSTRACT

Introduction.- The status of axillary lymph nodes is the most simple yet important prognostic factor for survival of women with breast cancer. To evaluate the prognosis of the condition of the nodes in the armpit by levels and their relationship to variables such as: the location of the tumor in the breast, histological type and tumor size is the main objective of this study.

Material and methods.- A prospective, observational, and descriptive study is reported with the consent of 300 patients with breast cancer diagnosed at Oncology Institute of Havana, to whom node dissection for the three Berg levels was performed as part of the surgical treatment, during the period from January 1998 to July 2008.

Node dissection for the three Berg levels was performed as part of the surgical treatment.

Results.- Tumours in the internal quadrant had more frequent metastasis to levels II and III. With regard to histological types, the ductal carcinomas with intraductal component, increases the affection on axillar nodes. The tumour size is

CORRESPONDENCIA:

Dra. Nápoles Morales Misleidy - Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR)
Departamento de Mastología, Cuba. Calle 29, esquina F, Vedado, La Habana CP 10400 - E-mail: misleidy.napoles@infomed.sld.cu
Fecha de recepción: 8 de noviembre 2010 - Fecha de aceptación: 31 de Octubre de 2011

Conclusiones.- Se comprobó una mayor disminución de la sobrevida de las pacientes con ganglios axilares positivos en los tres niveles de Berg (58.32%) que en las pacientes con ganglios axilares negativos.

Palabras clave.- Neoplasia de mama, disección axilar, metástasis, sobrevida.

directly proportional to the axillary node pathology.

Conclusions.- It was found a greater decrease in survival of patients with positive axillary nodes in the three levels of Berg (58.32%) than in patients with negative axillary nodes.

Key Words.- Breast cancer, Node dissection, axillary metastasis, survival.

INTRODUCCIÓN

Desde los tiempos de Halsted, se ha observado la variación del pronóstico con relación a la diseminación metastásica a los ganglios linfáticos del cáncer de mama. El examen microscópico de los ganglios es realmente el que nos da la confirmación precisa de metástasis en ellos, prediciendo la evolución clínica en aproximadamente el 70 % de los pacientes y siendo el factor pronóstico más importante como indicador de supervivencia.¹⁻³

La presencia de ganglios metastásicos en la axila de las pacientes, se reporta como el mejor factor pronóstico para la supervivencia a largo plazo (10 y 20 años), empeorando con el aumento del número de éstos, siendo las pacientes con 4 o más ganglios positivos las que tienen peor pronóstico.⁴

El número de ganglios metastásicos se relaciona directamente con la frecuencia de recidiva local y la supervivencia. El 70 % de los pacientes con ganglios axilares positivos recidivarán a los 10 años mientras que en los pacientes con ganglios axilares negativos, el porcentaje de recidivas se reduce a un 20-30 %.⁵⁻⁶

El papel de la disección axilar en el manejo del carcinoma mamario fue descrito por primera vez por el cirujano alemán Lorenz Heister, en el siglo XVIII. En 1875 Richard Wonforman propuso la disección del espacio axilar después de observar la comunicación de los linfáticos mamarios con los ganglios axilares a través de la fascia pectoral.⁷

Evaluar el carácter pronóstico, relacionado con la afección ganglionar metastásica en pacientes con cáncer de mama fue el objetivo fundamental del presente estudio y su relación con la edad, tamaño tumoral, localización de éste en la mama, la sobrevida y sobrevida libre de enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre Enero de 1998 y Julio del 2008, se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), un estudio prospectivo en 300 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama de un universo de 1552 diagnosticadas por uno de los mastólogos en este periodo, a las que se les realizaron disección axilar, como parte del tratamiento quirúrgico, previo consentimiento informado.

Variables como: la edad, localización del tumor en la mama, tipo histológico del tumor primario, el número de ganglios extirpados así como la sobrevida y la sobrevida libre de enfermedad, fueron estudiadas. Toda esta información fue recogida en un modelo diseñado con tales fines, a partir del cual se confeccionó una base de datos en Excel que fue posteriormente utilizada en el procesamiento estadístico facilitando el cálculo de sobrevida y de sobrevida libre de enfermedad aplicando las curvas actuariales de Kaplan Meier y para el análisis estadístico comparativo de dichas curvas se empleó el test de Log Rank.

El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS, versión 11.0 para Windows. En todos los test estadísticos que se realizaron se tuvo en cuenta con un nivel de significancia igual o menor a 0,05 según la prueba de Chi cuadrado.

RESULTADOS

De 300 pacientes estudiadas el rango de edad de las pacientes del estudio estaba comprendido entre los 26-82 años con una mediana de 51 años. El motivo de consulta más frecuente fue la presencia de un tumor en la mama referido por el 84.3 % (253 pacientes) de las pacientes. Otros motivos de consulta fueron: el aumento de volumen del seno, la retracción del pezón, fijación de la piel etc. Siendo

la mama izquierda la más afectada en este grupo de pacientes.

La localización tumoral predominante fue en los cuadrantes externos (191 pacientes) con el 63,6% y el resto en los cuadrantes internos y región central. (Ver Tabla 1)

Tabla 1: Frecuencia de metástasis en los ganglios linfáticos según la localización del tumor en la mama. INOR 1998-2008.

Localización del tumor	Número de pacientes	Pacientes con metástasis	Niveles Ganglionares	
			Metástasis I Nivel	Metástasis II + III Nivel
Cuadrantes Externos	191 (63.7 %)	98 (51.3 %)	78 (40.8 %)	20 (10.5 %)
Cuadrantes Internos y Región central	109 (36.3 %)	44 (40.2 %)	27 (24.7 %)	17 (15.5 %)
Total	300 (100 %)	142 (47.3 %)	105 (35.0 %)	37 (12.3 %)

Fuente: Modelo de recogida de datos

Se observó que las pacientes con tumores localizados en los cuadrantes externos, presentaban una mayor frecuencia de metástasis en los ganglios linfáticos en general (51,3%); aunque resultó más baja la frecuencia de metástasis ganglionar en los niveles II y III (10,5 %), en comparación con los cuadrantes internos y central de la mama, donde se encontró un 40,2 % de metástasis en los ganglios de la axila, pero con mayor incidencia de metástasis en los niveles II y III (15,5 %). (Ver Tabla 1)

Los tipos histológicos más frecuentes fueron el Carcinoma Ductal Invasivo, Carcinoma Ductal con componente Intraductal y Carcinoma Lobulillar.

Estos tipos histológicos fueron además los que más se relacionaban con la presencia de metástasis en los ganglios de la axila con un 44.3 %, 65.2 %, 48.1 % respectivamente. Al parecer, el componente intraductal en el Carcinoma ductal, es un factor de mal pronóstico, ya que las pacientes con esta variedad histológica tuvieron mayor frecuencia de metástasis ganglionares. (Ver Tabla 2).

El promedio de ganglios extirpados fue de 15 ganglios por disección. No existieron casos en los que los niveles I y II no estuvieran afectados y el III nivel tuviera metástasis conocido como metástasis

de salto o skip metástasis.

Tabla 2: Ganglios comprometidos según reporte histológico del tumor en la mama. INOR 1998-2008.

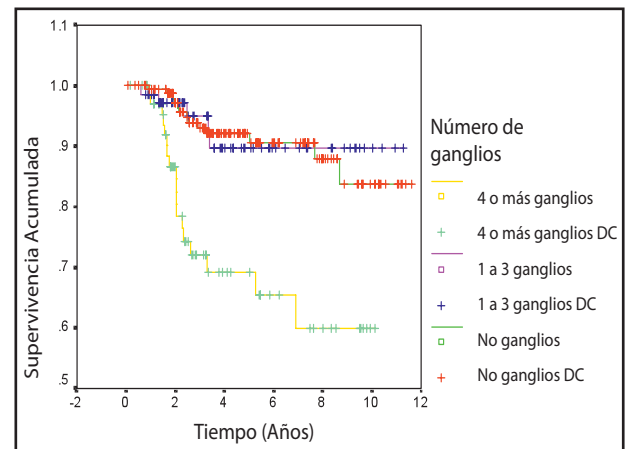
Tipo histológico	Pacientes	Ganglios +
Carcinoma ductal invasivo	178 (59.34 %)	79 (44.38 %)
Carcinoma ductal invasivo con CIE.	72 (24.00 %)	47 (65.28 %)
Carcinoma lobulillar	27 (9.00 %)	13 (48.15 %)
Carcinoma medular	22 (7.33%)	-
Carcinoma Papilar	1 (0.33%)	-
Total	300 (100%)	139 (46.33%)

Fuente: Modelo de recogida de datos

La mayor cantidad de pacientes estaban comprendidas en los estadios I-IIb. El compromiso metastásico ganglionar axilar tuvo relación directa con el estadio clínico.

Al efectuar el análisis de la supervivencia global a 5 años resultó de un 86.61 % y la mayor tasa fue para el grupo de pacientes que no presentaron metástasis en los ganglios regionales con un 92.12%.

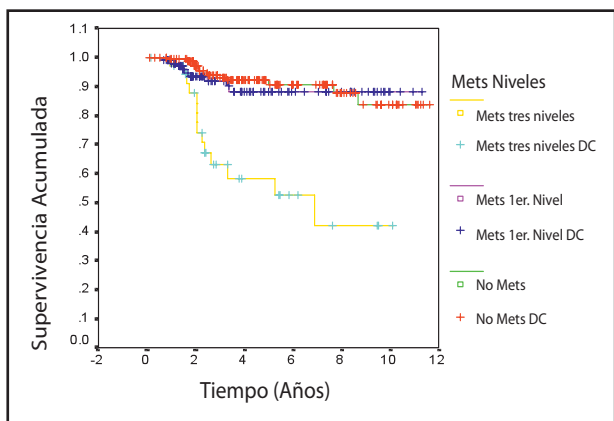
Se observó que el número de ganglios metastásicos fue significativo en la sobrevida de las pacientes. Con un 89.78% en aquellas que tenían entre 1-3 ganglios positivos y un 69.23 % para aquellas con 4 o más ganglios afectados (Fig. 1).



Fuente: Análisis estadístico Kaplan Meier. DC: Datos Censurados, aquellos datos de pacientes que se encontraban vivos pero que no han continuado con los controles.

Fig. 1: Supervivencia según número de ganglios metastásicos del tumor en la mama. INOR 1998-2008.

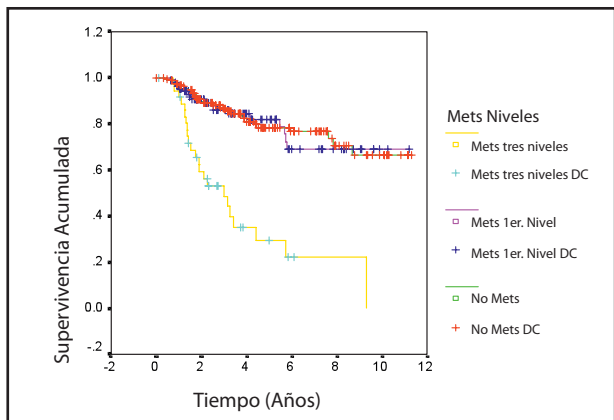
Dentro de este grupo de pacientes con compromiso axilar analizamos la supervivencia según los niveles afectados observando menor supervivencia para aquellas con metástasis ganglionar en los tres niveles. (Fig. 2)



Fuente: Análisis estadístico Kaplan Meier. Mets: Metástasis DC: Datos Censurados, aquellos datos de pacientes que se encontraban vivos pero que no han continuado con los controles.

Fig. 2: Supervivencia según metástasis por niveles I o II +III del tumor en la mama. INOR 1998-2008.

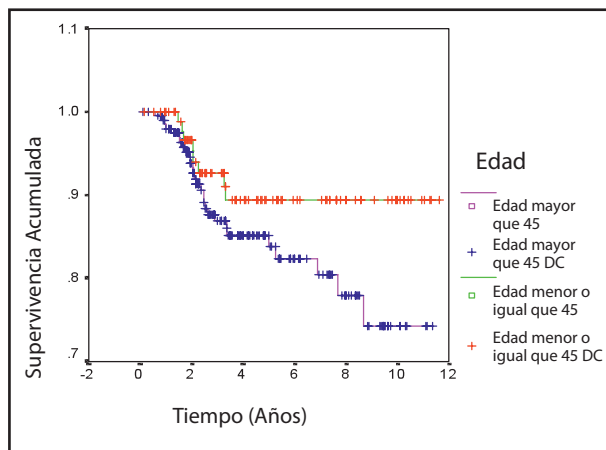
La sobrevida libre de enfermedad se comportó de igual modo disminuyendo de un 82% a un 29% según los niveles ganglionares afectados, I o II+III, respectivamente. (Fig. 3)



Fuente: Análisis estadístico Kaplan Meier. Mets: Metástasis DC: Datos Censurados, aquellos datos de pacientes que se encontraban vivos pero que no han continuado con los controles.

Fig. 3: Supervivencia libre de enfermedad según niveles I o II + III del tumor en la mama. INOR 1998-2008.

La sobrevida a 5 años según la edad separándola por décadas de edades no fue estadísticamente representativa, pero nos llamó la atención que al separarlas en menores o igual a 45 años y mayores de esta edad, la supervivencia fue de un 89.43% y 85.20% respectivamente. (Fig. 4)



Fuente: Análisis estadístico Kaplan Meier. DC: Datos Censurados, aquellos datos de pacientes que se encontraban vivos pero que no han continuado con los controles.

Fig. 4: Supervivencia según la edad en paciente con tumor en la mama. INOR 1998-2008.

DISCUSIÓN

El estudio mostrado se comporta similar al de la literatura internacional en cuanto la edad promedio, la localización del tumor en la mama, tipos histológicos, etc.⁷⁻¹⁰

El promedio de número de ganglios extirpados en nuestra serie fue de 15 por disección lo que brinda validez al estudio ya que está establecido que al menos se deben extirpar 10 para que la información del patólogo tenga valor pronóstico y se puedan tomar decisiones terapéuticas.^{7,11-13}

El mal pronóstico de las pacientes de esta serie con ganglios axilares metastásicos ha sido ampliamente conocido y demostrado por varios autores.⁷⁻¹⁰

La metástasis a salto no fue un hallazgo en esta serie a pesar de que existen autores en la literatura que plantean la probabilidad del hallazgo entre un 0.2-1.4%.⁷

La sobrevida a 10 años de nuestras pacientes con axila histológicamente negativas fue de 92.12%, 88.08% para las pacientes con ganglios sólo en el primer nivel y 58.32% para las que presentaban metástasis en el II+III nivel. El número de ganglios afectados también afectó la sobrevida ya que el grupo que tenía entre 1-3 ganglios positivos tuvo un 89.78% y el grupo de 4 o más ganglios un 69.23%. Coincidiendo con autores como Fisher y Slack que plantean la importante relación entre la supervivencia y el número de ganglios positivos disecados.¹⁴⁻¹⁶

CONCLUSIONES

Los factores como el tamaño del tumor, el tipo histológico (Carcinoma ductal con componente Intraductal), la localización en los cuadrantes internos estuvieron directamente relacionados con las metástasis en los ganglios axilares, disminuyendo la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global.

BIBLIOGRAFÍA

1. Slomiany B, Chagpar A. The surgical management of breast cancer. *J Ky Med Assoc.* 2009; 107(10):391-5.
2. Huidobro M. Axila y cáncer de mama. Aporte de la disección axilar al pronóstico. *Rev Chil Cir.* 2002; 54(5):491-97.
3. Benson J, Querci della Rovere G. Management of the axilla in women with breast cancer. *Breast.* 2007; 16:130-136.
4. Pulgiese M, Stempel M, Cody H, Morrow M, Gemignani M. Surgical management of the axilla: do intramammary nodes matter? *Am J Surg.* 2009; 198 (4):532-37.
5. Tanguay J, Ford D, Sadler G, Buckley L, Uppal H, Cross J, et al. Selective axillary node sampling and radiotherapy to the axilla in the management of breast cancer. *Clin Oncol.* 2008; 20 (9):677-82.
6. Wapnir I, Anderson S, Mamounas E, Geyer C, Jeong J, Tan-Chiu E, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol.* 2006; 24(13):2028-2037.
7. Muñoz G, Bernardello E, Barros A, Pinotti J. Tratamiento Conservador del cáncer de mama. Venezuela: Ediciones Mc Graw Hill Interamericana; 2002.
8. Muñoz G, Paredes H, Andrade A, Hernández R, González C. Tratamiento Conservador de la Glándula Mamaria. *Rev Venez Oncol.* 2010; 22(1):3-15.
9. Upali W, John B. Tumor location is not an independent prognostic factor for survival following a diagnosis of breast cancer. *Breast.* 2009;18 (1):41-46.
10. Sohn V, Arthurs Z, Sebesta J, Brown T. Primary tumour location impacts breast cancer survival. *Am J Surg.* 2008; 195(5):641-644.
11. Sarp S, Fioretta G, Verkooijen H, Vlastos G, Rapiti E, Schubert H, et al. Tumour location of the lower-inner quadrant is associated with an impaired survival for women with early- stage breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007 Mar; 14(3):1031-9.
12. Truong P, Vinh-Hung V, Cserni G, Wendy A, Woodward W, Tai P, et al. The number of positive node and the ratio of positive to excised node are significant predictors of survival in women with micrometastatic node-positive breast cancer. *Eur J Cancer.* 2008 Aug ;44 (12):1670-77.
13. Hoskins W, Perez C, Young R, Barakat R, Markman M, Randall M. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
14. Schneider I, D'Orsi E. Five- year survival and prognostic factors in women with breast cancer in Santa Catarina State, Brazil. *Cad Saud Publica.* 2009 Jun; 25(6):1285-96.
15. Mallol N, Desandes E, Lesur- Schawander A, Guillemin F. Diseases- specific and event- free survival in breast cancer patients: a hospital-based study between 1990 and 2001. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 2006 Sep; 54(4): 313-325.
16. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15- year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 2005 Dec 17; 366(9503):2087-106.

Del Editor

CHEQUEO PARA LOS AUTORES, PREVIO A LA ENTREGA DE TRABAJOS

- Se requieren el original y 2 copias del manuscrito y de las ilustraciones.
- El manuscrito debe estar escrito a doble espacio.
- El último debe ser conciso y corto.
- El abstracto tendrá un máximo de 250 palabras en el caso de artículos originales, y de 150, en los reportes de casos.
- Debe incluirse la versión en inglés del abstracto.
- Especificar la filiación institucional de cada autor, incluyendo el nombre completo del autor o autores, dirección, teléfono, fax o dirección de correo electrónico.
- Cada ilustración debe estar en una página separada en la que debe indicarse (en el borde superior), el nombre del primer autor, el título del trabajo y el número del orden que le corresponde.
- Debe enviarse el certificado de exclusividad y de no tener conflicto de interés financiero relacionado al trabajo, firmado por todos los autores.
- Para la publicación del manuscrito en la revista, es indispensable el certificado de cesión de los derechos de autor.

Del Editor

OBJETIVOS Y ALCANCES DE ONCOLOGÍA

“ONCOLOGÍA” es una revista que publica temas inéditos de oncología clínica, epidemiología del cáncer y afines en forma de:

- Artículos o trabajos originales
- Revisiones bibliográficas
- Reportes de casos clínicos
- Temas de actualidad y/o reseña histórica
- Cartas al editor

Todos los trabajos enviados a la revista, serán sometidos al proceso de arbitraje editorial.

DISMINUCIÓN DE LAS RESPUESTAS INMUNES NATURAL Y ADAPTATIVA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA AVANZADO.

DECREASED NATURAL AND ADAPTIVE IMMUNE RESPONSES IN PATIENTS WITH ADVANCED STAGE BREAST CANCER.

Dra. Carmen Arango Prado^(a), Dra. María Faxas García^(a), Dr. Rolando Camacho Rodríguez^(b), MsC. Grettell León Cruz^(a), Dra. Pilar Soto Pardeiro^(a), Dra. Elena Noris García^(a), Dra. Irene Alvarez Goyanes^(a), Dr. Ronald Rodríguez Díaz^(b), Dr. Abel Pernas González^(c), Dra. Inés Pérez Braojo^(b), Dra. Cristina Rodríguez Padilla^(d).

^(a) Investigador, de la Vice-Dirección de Investigaciones.

^(b) Médico Oncólogo, del Servicio de Mastología.

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Ciudad de la Habana, Cuba.

^(c) Médico especialista en Bioestadística, del Departamento de Bioestadística del Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. Ciudad de la Habana, Cuba.

^(d) Investigador del Departamento de Inmunología y Virología. Facultad Ciencias Biológicas. Universidad Autónoma Nuevo León. Nuevo León, México.

Agradecimientos: Este estudio fue apoyado por el Laboratorio de Inmunología y Virología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León, México y el Gobierno de la República de Cuba.

Conflicto de intereses: Los autores informan que no hay conflictos de intereses.

RESUMEN

Introducción.- A pesar de los múltiples estudios, no hay resultados definitivos de los mecanismos del sistema inmune implicados en el cáncer de mama. El propósito de este trabajo fue evaluar parámetros de la inmunidad innata y adaptativa en 203 pacientes de cáncer de mama (estadios I - IV).

Material y métodos.- Se realizó un estudio prospectivo entre Enero 2003 y Octubre 2006. en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, (INOR) Ciudad de la Habana, Cuba. Las técnicas de citometría de flujo se emplearon para evaluar el inmunofenotipo celular, la incorporación de timidita tritiada para conocer la proliferación frente a mitógenos y la técnica de ELISA para determinar la producción de citocinas. La evaluación de los resultados fue por ANOVA de una vía (análisis de varianza).

Resultados.- Se observó disminución de linfocitos T CD3+/CD4+ y CD3+/CD8+ en pacientes con

ABSTRACT

Introduction.- Despite the multiple studies, there are no definitive results related to the mechanisms of the immune system in breast cancer. The purpose of this study was to evaluate some parameters of the innate and adaptive immunity in 203 breast cancer patients (stages I-IV).

Material and methods.- A prospective study was carried out between January 2003 and October 2006 in the National Institute of Oncology and Radiobiology, (INOR) Havana, Cuba. The cellular immunophenotype was evaluated by flow cytometric analysis. The cytokine production was detected by ELISA'S technique. Also, the proliferation function in front of mitogens was measured by [³H]thymidine incorporation. One way ANOVA was used to test for differences among the three groups.

Results.- An important decrease of CD3+/CD4+, CD3+/CD8+ T cells was observed in advanced stages patients (III-IV) and a remarkable decrease

CORRESPONDENCIA:

Dra. Carmen Arango Prado (MD, PhD) Jefe del Dpto. de Investigación Básica - Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. 29 y E, Vedado, CP 10400, Habana, Cuba. - Telef. (53) 7-8388665 / 63 - E-mail: carmenap@infomed.sld.cu

Fecha de recepción: 25 de agosto de 2010 - Fecha de aceptación: 11 de noviembre de 2011.

estadios avanzados (III-IV) y una disminución notable de las células B CD19+ en todos los estadios, pero especialmente en pacientes con enfermedad avanzada. Un aumento de células T CD4+/CD25+, disminución de la respuesta proliferativa e incremento de IL-10 fueron detectados en pacientes con cáncer avanzado. Los estudios de inmunidad natural mostraron un incremento de células NK CD56+ en pacientes con enfermedad temprana, y la citotoxicidad inespecífica estuvo disminuida en los pacientes en etapa avanzada.

Conclusiones.- Existe un compromiso del sistema inmune, sobre todo en estadios avanzados, y sugiere que las células neoplásicas utilizan una estrategia inmunosupresora relacionada con el desarrollo del cáncer, aspecto que debe ser considerado para la inmunoterapia.

Palabras clave.- Inmunología del cáncer de mama, células CD4+/CD25+ T, células NK, células B.

of CD19+ B cells in all stages, more evident in advanced disease. An increase of CD4+/CD25+ cells, a decrease in proliferative response and an increase of IL-10 production were observed in advanced patients. Innate immunity studies showed an increase of CD56+ cells in early stage patients and, in advanced stage patients the nonspecific cytotoxicity was diminished.

Conclusions.- The impairment of the immune system, mainly in advanced stages, suggests that breast tumor cells make for an immunosuppressor strategy according to cancer development, aspect that should be considered for immunotherapeutic procedures.

Key words.- Breast cancer immunology, T cells, CD4+/CD25+ cells, NK cells; B cells

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es uno de los tumores más frecuentes en la mujer.^{1,2} El curso clínico de la enfermedad es variable, independientemente de los factores asociados y la etapa de la enfermedad.³

En la etapa inicial (I-II), las respuestas clínicas usualmente se logran con los tratamientos convencionales. Sin embargo, en las pacientes con diseminación locorregional o metástasis, las respuestas favorables no son frecuentes.⁴⁻⁶ Burnet, introdujo el concepto de "vigilancia inmunológica" del cáncer considerando que las células recién mutadas pueden ser identificadas y eliminadas por el sistema inmune.⁷ En este sentido, las investigaciones no han definido las características de la respuesta inmune que conducirá o no a una neoplasia mamaria.^{8,9}

En las pacientes con cáncer de mama se producen alteraciones cuantitativas y cualitativas en las células T auxiliares (TH, del inglés "T Helper") y de la respuesta de células T citotóxicas (CTL, del inglés "Cytotoxic T lymphocyte"); además de cambios en los linfocitos B, en la respuesta de las células asesinas naturales (NK, del inglés "Natural Killer") presentes en el microambiente del tumor, en los ganglios linfáticos y en la sangre periférica, así como disminución en la respuesta proliferativa de las células T.¹⁰⁻¹⁴

En pacientes con tumores malignos de mama, se

describen aumentos en el porcentaje de células T CD4+/CD25+; y en específico de las células T de fenotipo CD4+ CD25+ FOXP3+ o células T reguladoras (T regs) en el microambiente del tumor y en la sangre periférica,¹⁵⁻¹⁸ estas células inducen supresión de los mecanismos efectores de la respuesta inmune contra el tumor.^{19,20} Además, la lisis por CTL, por las células NK y por la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) están disminuidas.²¹

Esta falta de respuesta podría ser explicable por un desequilibrio de los patrones TH1/TH2/Treg, con disminución de citoquinas producidas por células del patrón TH1 como la interleucina 2 (IL-2) y el interferón- γ (IFN- γ), que facilitan la capacidades citotóxicas.^{12,22,23} Así mismo, la activación de las células TH2 y T regs incrementan la producción de IL-10 y de factor de crecimiento transformante beta (TGF β), que estimulan la actividad inmunosupresora.^{20,24-27}

No hay resultados definitivos en relación con los mecanismos del sistema inmune implicados en el cáncer de mama; existe una gran variabilidad por las características particulares del tumor y por los métodos empleados en la evaluación. En la actualidad se investigan las combinaciones de agentes biológicos con la terapia convencional.

En el presente se evalúan los estudios fenotípicos y funcionales de los linfocitos TH CD4 + / CD25 -, los linfocitos T CD4+ CD25+, los linfocitos B y células

NK, en pacientes con cáncer de mama, considerando los estadios de la enfermedad. Entender la red de supresión permitirá conocer el ambiente supresor específico y modificarlo a través de procedimientos inmunomoduladores más eficaces.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo en 203 pacientes con cáncer de mama (186 con carcinoma ductal infiltrante y 17 con carcinoma lobulillar infiltrante), con edades entre 30 y 65 años, admitidas en el Servicio de Mastología del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), La Habana, Cuba, entre Enero 2003 y Octubre 2006.

En el momento de la inclusión, las pacientes no presentaban enfermedades infecciosas ni crónicas descompensadas y no recibían tratamiento oncoespecífico desde, al menos, 12 meses anteriores al estudio.

Las pacientes en estadios I y II según la clasificación TNM,²⁸ fueron consideradas en etapa inicial (excepto N1) y las que se encontraban en estadios III y IV, se agruparon como etapa avanzada. Un tercer grupo de 110 mujeres se incluyó como control sano (edades similares a las pacientes con estudios clínicos y mamográficos negativos).

Esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética del INOR y se obtuvo el consentimiento informado escrito de todas las personas estudiadas.

A cada persona se le realizó una extracción de sangre periférica (SP).

Análisis de Citometría de Flujo

Para las evaluaciones inmunofenotípicas, se distribuyeron cinco ml de SP en tubos Vacutainer con EDTA K3 (Becton Dickinson). El fenotipo se determinó por los anticuerpos monoclonales (AcM) (Becton Dickinson): anti-CD45-PE (ficoeritrina), anti-CD3-FITC (fluoresceína iso-tiocianato), anti-CD4-PE, anti-CD4-FITC, anti-CD8-PE, anti-CD-19-PE, anti-CD25-PE, anti-CD16-FITC y anti-CD56-PE.

Se realizó citometría de flujo de doble marcaje de acuerdo a los procedimientos convencionales²⁹ utilizando un citómetro FACScan-Becton Dickinson. Los resultados se expresaron en números absolutos

para cada población celular.

Ensayo de proliferación celular

Diez ml de SP se distribuyeron en tubos Vacutainer con heparina (Becton Dickinson). Las células mononucleares de sangre periférica (CMSP) se aislaron con Histopaque, (Sigma), mediante gradiente de densidad y las células se diluyeron hasta una concentración de 1×10^6 células/ml en RPMI-1640 (Gibco) con 5% de L-glutamina (Biochemical BDH chemical LTD. Poole, Reino Unido) y 10 % de suero humano AB (Labiofam, Cuba). Las células, a concentración de 1×10^4 se incubaron con los diferentes mitógenos: 1 mg/ml de fitohemaglutinina A (PHA) (Sigma), 1 μ g/ml de Concanavalina A (Con A) (Sigma) y 125 U/ml de IL-2 recombinante humano (IL2 rh) (Sigma) en placas de 96 pocillos de fondo redondo (Becton Dickinson).

La proliferación celular se midió mediante la incorporación de timidina [³H] utilizando 1 μ Ci/pozo; (Amersham Pharmacia Biotech). Las células se cosecharon a las 72 horas, y la incorporación de timidina se expresó como cuentas por minuto (cpm).

El índice de proliferación (IP) se calculó como: IP = experimento cpm / cpm de control (células sin estimular)

Análisis de producción de citoquinas

Las CMSP (1×10^6 células / ml) fueron estimuladas con 1 μ g/ml de Con A (Sigma) en placas de 96 pocillos de fondo plano (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) y se cultivaron en 200 μ l de RPMI-1640 con 10% suero AB a 37°C durante 24 horas.

Se recolectaron los sobrenadantes de cultivo, y se evaluó la producción de citoquinas mediante kit de ELISA para determinar IL-10 e IFN- γ (R & D Systems, Minneapolis, MN), de acuerdo a los protocolos previstos por el fabricante.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos fue realizado en base a medidas de tendencia central. El análisis de la Varianza de una vía (ANOVA), se utilizó para probar las diferencias entre los tres grupos (pacientes en fase inicial, en estado avanzado y controles) con prueba post-hoc (de Bonferroni). La significación fue determinada con una valor de $P < 0,05$.

RESULTADOS

Disminución de las poblaciones de células T CD3+/CD4+, CD3+/CD8+ y células B CD3-/CD19+ en sangre periférica de pacientes con cáncer de mama.

Se muestran los resultados de la determinación del número de células T y B en 72 pacientes en etapa avanzada y 41 en fase inicial así como de 67 controles. No hubo diferencias entre los tres grupos en relación a los valores de CD45+, de acuerdo con ANOVA ($p = 0,82$).

Los datos de la citometría de flujo mostraron que las poblaciones de células T CD3+/CD4+ se redujeron, significativamente, en las pacientes en fase avanzada en comparación con las pacientes en etapa temprana y los controles (prueba de Bonferroni). Similar disminución, se obtuvo en la evaluación de células T CD3+/CD8+.

Por otra parte, los valores promedios de células CD3-/CD19+ disminuyeron en los dos grupos de pacientes. (Tabla 1).

Tabla 1: Disminución de la población de células T CD3+/CD4+, de células T CD3 +/CD8 + y de células B CD3-/CD19 + en sangre periférica de pacientes con cáncer de mama.

		CD3+/CD4+	CD3+/CD8+	CD3-/CD19+
Controles (n=67)	Media	998.52	695.59	330.80
	DE	422.42	356.03	147.16
Pacientes en estadios tempranos I-II (n=41)	Media	914.69	722.19	167.63
	DE	189.48	224.49	135.72
		$p > 0.05$	$p > 0.05$	$* p = 0.000$
Pacientes en estadios avanzados III-IV (n=72)	Media	599.61	544.62	150.80
	DE	362.81	255.82	132.41
		$* p = 0.000$	$* p = 0.008$	$* p = 0.000$

Medias y desviaciones estándares (DE) de los valores absolutos de células T CD3+/CD4+; de células T CD3+/CD8+ y de las células B CD3-/CD19 + en los controles y en los dos grupos de pacientes. (113 pacientes y 67 controles)

La población de células positivas en CMSP se evaluó mediante citometría de flujo con doble marcaje (ver sección Material y Métodos)
 * Diferencia estadísticamente significativa (pacientes frente a los donantes sanos). Prueba de Bonferroni.

Aumento de las poblaciones de Células NK CD16+/CD56+ en sangre periférica de pacientes con cáncer de mama en etapa temprana y disminución de Células NK CD16+/CD56+ en pacientes con cáncer de mama en etapa avanzada.

Se cuantificó el número de células NK en pacientes en etapa avanzada (n = 54) y temprana (n=28) de cáncer de mama y en los controles (n = 35). Los niveles de células NK, evaluados por la expresión de CD16+/CD56+ presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,001$) en los tres grupos, acorde a ANOVA.

Los valores promedio de números absolutos de CD56+ estuvieron aumentados en pacientes con enfermedad temprana; en etapas avanzadas los valores promedios de CD56+ fueron significativamente menores que los obtenidos en el grupo control (Tabla 2).

Tabla 2: Aumento de las poblaciones de células NK CD16 + / CD56 + en sangre periférica de las pacientes con cáncer de mama en estadio temprano y disminución de células NK en pacientes con cáncer de mama avanzado.

		CD16+CD56+
Controles (n=35)	Media	240.40
	DE	101.56
Pacientes en estadios tempranos I-II (n=28)	Media	334.02
	DE	125.72
		$* p = 0.000$
Pacientes en estadios avanzados IV (n=54)	Media	134.93
	DE	94.88
		$* p = 0.000$

Medias y desviaciones estándar (DE) de los valores absolutos de las células NK CD 56 + en los controles y en los dos grupos de pacientes (82 pacientes y 35 controles)

La población de células positivas se evaluó mediante análisis de citometría de flujo con doble marcaje (ver sección Material y Métodos)

* Diferencia estadísticamente significativa (estadio temprano y avanzado contra controles). Prueba de Bonferroni.

Aumento de las poblaciones de células T CD4+/CD25+ en sangre periférica de pacientes con cáncer de mama.

Para la evaluación de las células T CD4+/CD25+ se estudiaron 25 pacientes en estadio IV, 26 en estadio IIa y 28 controles.

La evaluación de todas las pacientes, mostró que el número absoluto de células CD4+/CD25+ fue significativamente mayor que el correspondiente a los controles sanos; las pacientes en estadio IV presentaron los valores más altos. La evaluación de las células efectoras T CD4+/CD25- mostró resultados similares a los obtenidos en los 113 pacientes examinados para CD3+/CD4+. (Tabla 3)

Tabla 3: Aumento de células T CD4 + / C25 + en la sangre periférica de las pacientes con cáncer de mama temprano y avanzado.

		CD4+/CD25+	CD4+/CD25-
Controles (n=28)	Media	125.20	896.47
	DE	27.66	327.80
Pacientes en estadios tempranos Ila (n=26)	Media	243.98	868.27
	DE	74.07 *p=0.001	158.89 p>0.05
Pacientes en estadios avanzados IV (n=25)	Media	495.04	488.04
	DE	185.61 *p=0.000	213.30 *p=0.000

Medias y desviaciones estándar (DE) de los valores absolutos de células T CD4 + / CD25 + y células Th CD4 + / CD25- en los controles y en los dos grupos de pacientes. (51 pacientes y 28 controles). Las células T CD4 + / C25 + se encuentran aumentadas en la sangre periférica de las pacientes con cáncer de mama temprano y avanzado, y las células TH CD4 + / CD25-Th disminuyen en pacientes con cáncer avanzado.

La población de células positivas se evaluó mediante análisis de citometría de flujo con doble marcaje (ver sección Material y Métodos)

* Diferencia estadísticamente significativa (estadio temprano y avanzado vs controles sanos). Prueba de Bonferroni.

Disminución de la proliferación de linfocitos por estimulación con mitógenos inespecíficos (PHA, Con A) e IL-2 humana recombinante (IL-2 rh)

La capacidad linfoproliferativa inducida por Con A (1µg/ml) y PHA (1µg/ml) disminuyó, principalmente, en los pacientes avanzados y este resultado fue estadísticamente significativo.

No se observó respuesta proliferativa a la IL-2 rh en el 98,33% de todas las pacientes y el índice de proliferación fue significativamente menor en comparación con los controles (Tabla 4).

Tabla 4: Disminución de la proliferación de linfocitos en células derivadas de pacientes con cáncer de mama avanzado

	n	IP (PHA)		IP (Con A)		IP (IL 2 hr)	
		media	DE	media	DE		
Controles	24	492.750	138.572	413.666	108.854	226.500	66.465
Pacientes en estadios tempranos I-II	11	468.636	130.452	410.636	77.667	145.454	128.783
		P>0.05		P>0.05		*p=0.025	
Pacientes en estadios avanzados III-IV	60	324.833	187.316	330.266	187.025	62.183	39.492
		*p=0.000		*p=0.031		*p=0.022	

Datos de medias y desviaciones estándar (DE) del índice de proliferación (IP) inducida por fitohemaglutinina (PHA), Concanavalina A (Con A) e IL-2 recombinante humana (IL 2 hr), en 71 pacientes con cáncer de mama (estadios tempranos y avanzados) y en 24 controles sanos

Las CMSP derivadas de pacientes y controles (1x10⁵ cel / ml) se estimularon con un 1 µg / ml de PHA, 1 µg / ml de Con A, y 125 U / ml de IL2 rh, respectivamente.

La síntesis de ADN se midió por incorporación de -Timidina [3H] (ver sección Material y Métodos)

* Diferencia estadísticamente significativa (estadios temprano y avanzado vs controles). Prueba de Bonferroni

Predominio de producción de IL-10 en pacientes avanzados.

Las CMSP de un grupo de pacientes (n = 39) y de controles (n = 15), fueron estimuladas con 1 µg/ml de Con A, y sus sobrenadantes fueron examinados para determinar la inducción de IFN-γ e IL-10.

Las CMSP de las pacientes con cáncer avanzado producen grandes cantidades de IL-10 y escaso IFN-γ.

En el 72,72% de las pacientes avanzadas, la producción de IL-10 presentó valores por encima de los límites superiores del intervalo de confianza del 95% estimado en el grupo control.

En relación con los niveles de IFN-γ, el 95,45% de las pacientes del mismo grupo presentaron valores por debajo del límite inferior del intervalo de confianza del 95% estimado en el grupo control. (Fig. 1)

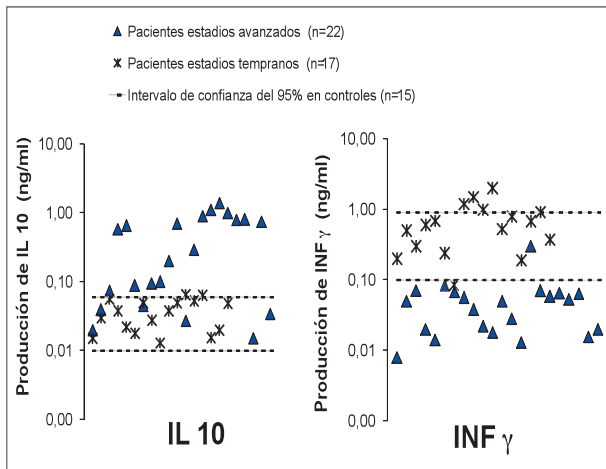


Fig. 1.- Predominio de la producción de IL-10 y déficit de IFN γ en pacientes con cáncer avanzado. Las CMSP fueron estimuladas con 1 mg / ml de ConA. Las células derivadas de las pacientes con cáncer avanzado producen grandes cantidades de IL-10 y escaso IFN- γ (39 pacientes y 15 controles). Los sobrenadantes de cultivo se recolectaron y se determinó la producción de citoquinas IFN- γ e IL-10; a través de sistema ELISA (R & Systems, Minneapolis, MN)

En la mayoría de los pacientes con enfermedad avanzada (72,72%), la IL10 (ng / ml) mostró valores superiores al intervalo de confianza del 95% estimado en el grupo control. En relación con los niveles de IFN- γ , el 95,45% de los pacientes avanzados presentaron valores por debajo del intervalo de confianza del 95% estimado para esta citoquina en el grupo control.

Discusión

De acuerdo a estudios previos, la respuesta inflamatoria en el área peri tumoral es importante en la progresión de la enfermedad, porque los monocitos y linfocitos pueden ser reclutados a través de las citoquinas y quimiocinas para llegar al sitio del tumor.

Esta respuesta puede tener un efecto favorecedor para el crecimiento tumoral; cuando la respuesta inflamatoria aumenta, también se incrementa el tumor y las células T y B de la sangre periférica se redistribuyen con migración hacia el tumor.^{9,30-34}

Este hecho podría explicar las alteraciones cuantitativas en las diferentes células de las pacientes incluidas.

Las pacientes en fase avanzada tenían disminuidas las células T, principalmente la población CD4+, resultado que concuerda con otros autores.^{10,11,35}

Las células presentes en los ganglios linfáticos son importantes para favorecer la activación o supresión de la respuesta inmune.³⁶ Acorde a nuestros resultados, aunque las células dendríticas inmaduras pueden presentar el antígeno, la coestimulación falla debido a que no existe un número adecuado de células T CD4+ vírgenes para la presentación antigénica.

Este escenario conduce a un estado de anergia y disminución de las células efectoras CD4+ en la sangre periférica, lo que puede obstaculizar la diferenciación de las células T CD3+ / CD4+, situación más acentuada en pacientes en fase avanzada.

Las células CD8+ y la actividad citotóxica CTL no se afectan al comienzo de la enfermedad.^{10,11,37-39} Las funciones de los linfocitos CD8+ no son autónomas, necesitan de las células CD4+.^{30,31} El déficit de ambos linfocitos, CD4+ y CD8+, sugiere que la progresión de la enfermedad limita la capacidad citotóxica.

También es posible que en las pacientes en etapa avanzada exista una disminución de los precursores de las células T, un desequilibrio de las citoquinas y de factores de crecimiento, así como de elementos solubles que participan en la apoptosis.

En las pacientes en etapa avanzada la capacidad proliferativa es deficiente. Este deterioro puede estar asociado a los cambios cuantitativos de las células T CD3+ / CD4+, y otros cualitativos, como modificaciones en la transducción de la señal de la célula T (CD3- ζ , tirosina quinasas y p56^{lck} p59^{fyn})^{10,27,40} y de la activación a través de lectinas.

Se ha observado respuesta TH2 (niveles elevados de IL-10 e IL-4, y baja de IFN γ) en los linfocitos de sangre periférica y del ganglio centinela de pacientes con cáncer avanzado.^{25,26,41,42-45} En este estudio, el predominio de IL-10 en relación a IFN γ , selectivamente en pacientes en etapa avanzada, puede sugerir que prevalece el efecto supresor de la inmunidad a través de la inhibición de la respuesta inmune por células T.

Los estudios previos señalan que la IL-2 puede tanto estimular como inhibir la proliferación de las células del sistema inmune.^{46,47} De acuerdo con nuestros resultados, no hay respuesta proliferativa frente a la IL-2 en las pacientes (en fases inicial y

avanzada). Una explicación posible es el deterioro en el equilibrio de células T, con aumento de células T CD4+/CD25+, que en lugar de favorecer la proliferación celular, promueven la supresión.^{19,47,48} Situación que no se observa en las pacientes de cáncer de mama en fase temprana donde las células efectoras TH CD4+CD25- proliferan después de la estimulación con las lectinas.

Un aumento de células CD4+CD25+ se detectó en ambos grupos de pacientes, aún mayor en pacientes en estadios avanzados, resultado que coincide con varios autores^{17,49-51} y estas células están involucradas en la inmunosupresión.^{52,53}

Cada tumor intenta estrategias de supresión para evitar los mecanismos antitumorales. Una posibilidad es que las células tumorales activen a la población de los linfocitos CD4+CD25+, con mayor capacidad de captura de IL-2 pero sin proliferación y a medida que progresa la enfermedad, van predominando los patrones de supresión y los mecanismos de facilitación del crecimiento tumoral.

Las alteraciones en la respuesta humoral aumentan en el transcurso de la enfermedad.⁵⁴⁻⁵⁷ En nuestro estudio, la disminución de linfocitos CD19+ fue más marcada en las pacientes con enfermedad avanzada.

El receptor CD19 es esencial para la activación de células B en los ganglios linfáticos para recibir las segundas señales. En modelos murinos, la falta del gen CD19 induce un defecto en la producción de anticuerpos.^{58,59} Para ser una célula competente, el linfocito B requiere de la integridad de las vías de la apoptosis,⁶⁰ sin embargo, algunos factores, como los estrógenos, podrían alterar el equilibrio normal.⁶¹ Además, si las señales de cooperación de TH CD4+ (TH1 y TH2) se ausentan, los linfocitos B se afectan y aparecen modificaciones en la producción de anticuerpos y alteraciones durante el cambio de isotipo, factores que limitan la respuesta adecuada a un antígeno.^{30,62}

El déficit de anticuerpos, además, interfiere en las citotoxicidades dependiente del complemento y de anticuerpos que son mecanismos importantes de la respuesta antitumoral.^{21,63}

Resultados previos han mostrado una disminución de la actividad citotóxica.⁶⁴ En este estudio, los altos niveles de células CD56+ en pacientes en

estadios tempranos, y los valores bajos en aquellos avanzados, podría sugerir que la inmunidad natural inespecífica está aumentada en los inicios de la enfermedad neoplásica como un estado de inmunovigilancia.

En las pacientes en estadios avanzados, la disminución de linfocitos T CD4+ puede influir en la disminución de la actividad NK, debido a los valores bajos de IL-2 e IFN γ .^{65,66} Los linfocitos CD56+ representan un eslabón fundamental de la inmunidad innata y son también regulados por las células T reg y las citoquinas IL-2, IL-12 e IL-21.⁶⁷⁻⁶⁹ El control del tumor dependerá entonces, del equilibrio de las señales de activación e inhibición de las NK.⁷⁰

Las células de cáncer de mama pueden liberar antígenos asociados entre los que se encuentran los "like MHC" (MIC). A mayor volumen tumoral, se incrementa la carga antigénica, aumenta la liberación a la circulación de estos antígenos MIC y disminuye la acción lítica de las células NK, por activación de receptores de inhibición, lo que se corresponde con nuestros resultados, donde en etapas avanzadas existe una disminución de células NK CD56+ y un déficit funcional de la capacidad citotóxica.^{71,72} Además, la liberación del receptor tipo Toll (TLR) durante la progresión del cáncer puede inducir inflamación crónica con reclutamiento de células supresoras y disminución de las células NK.^{69,73}

Varios informes indican que, incluso en la enfermedad temprana, es posible hallar células metastásicas en la circulación.^{5,74}

Cuando las metástasis están presentes, significa que las células no fueron eliminadas por los mecanismos naturales efectores o por la terapia recibida, lo que resulta en la permanencia de variantes celulares resistentes a cualquier manipulación del sistema inmune que hacen más difícil el control de la enfermedad.⁷⁵⁻⁸⁰

CONCLUSIONES

El cáncer de mama, así como la mayoría de las enfermedades malignas, presenta características biológicas particulares. En las pacientes estudiadas, existen alteraciones de las respuestas inmunes innata y adaptativa. La extensión de la enfermedad implica cambios en el crecimiento del tumor, en la

expansión hacia los ganglios linfáticos y hacia otros órganos que podrían modificar las interacciones con el sistema inmune.

Una forma de mejorar la respuesta terapéutica, sería identificar los parámetros del sistema inmune que se asocian a una respuesta clínica favorable, sobre todo en las primeras etapas, donde es posible revertir las alteraciones del sistema inmune, y otra posibilidad es combinar las terapias convencionales con inmunoterapia en los pacientes en fase avanzada, donde el deterioro de la respuesta inmune es más marcado.

Bibliografía

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007; 18 (3):581-92.
2. Parkin D, Fernandez L. Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. *Breast J.* 2006; 12 (1): 70-80.
3. Hellman S, Rosenberg S, Devita V. *Cancer: Principles & Practice of Oncology.* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004; p.156.
4. Skarin A, Wardley A. *Breast Cancer.* New York: Mosby editorial; 2007; p. 125-142.
5. Weigelt B, Peterse J, van't Veer L. Breast Cancer Metastasis: Markers and Models. *Nat Rev Cancer.* 2005; 5(8):591-602.
6. Fehm T, Muller V, Alix-Panabieres C, Pantel K. Micrometastatic spread in breast cancer: detection, molecular characterization and clinical relevance. *Breast Cancer Res.* 2008; 10 (1): S1.
7. Burnet F. The concept of Immunological surveillance. *Progress in experimental. Tumor Res.* 1970; 13 : 1-27.
8. Wei W, Lopez D. *Immunology of Breast Cancer.* Amsterdam: IOS Press; 2004; 20: 105-125.
9. DeNardo D, Coussens L. Inflammation and breast cancer. Balancing immune response: crosstalk between adaptive and innate immune cells during breast cancer progression. *Breast Cancer Res.* 2007;9: 212-22 .
10. Hadden J. *The Immunology of Breast Cancer.* Clin Immunother. 1995; 4: 279-300.
11. Hadden J. Review Article The immunology and immunotherapy of breast cancer: an update. *Int J of Immunopharmacol.*1999; 21 (2):79-101
12. Reome J, Hylind J, Dutton R, Dobrzanski M. Type 1 and type 2 tumor infiltrating effector cell subpopulations in progressive breast cancer. *Clin Immunol.* 2004; 111 (1):69-81.
13. Matura K, Yamaguchi Y, Ueno H, Osaki A, Arihiro K, Toge T. Maturation of dendritic cells and T-cell responses in sentinel lymph nodes from patients with breast carcinoma. *Cancer.* 2006; 106: 1277-1236.
14. Hussein M, Hassan H. Analysis of the mononuclear inflammatory cell infiltrate in the normal breast, benign proliferative breast disease, in situ and infiltrating ductal breast carcinomas: preliminary observations. *J Clin Pathol.* 2006; 59 (9): 972-7.
15. Leong P, Mohammad R, Ibrahim N. Phenotyping of lymphocytes expressing regulatory and effector markers in infiltrating ductal carcinoma of the breast. *Immunol Letters.* 2006; 102 (2) : 229-236.
16. Rech A, Vonderheide R. Clinical use of anti-CD25 antibody daclizumab to enhance immune responses to tumor antigen vaccination by targeting regulatory T cells. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Sep;1174: 99-106.
17. Wolf A, Wolf D, Steurer M, Gastl G, Gunsilius E, Grubeck-Loebenstein B. Increase of Regulatory T Cells in the Peripheral Blood of Cancer Patients. *Clinical Cancer Res.* 2003; 9: 606-612
18. Okita R, Saeki T, Takashima S, Yamaguchi Y, Toge T. CD4+CD25+ regulatory T cells in the peripheral blood of patients with breast cancer and non-small cell lung cancer. *Oncol Rep.* 2005; 14(5):1269-73.
19. Beyer M, Schultze J. Regulatory T cells in cancer. *Blood.* 2006; 108 (3): 804-811.

20. Horlock C, Stott B, Dyson P, Morishita M, Coombes R, Savage P, et al. The effects of trastuzumab on the CD4+CD25+FoxP3+ and CD4+IL17A+ T-cell axis in patients with breast cancer. *Br J Cancer*. 2009;100 (7):1061-7.
21. Clemenceau B, Gallot G, Vivien R, Gaschet J, Campone M, Vié H. Long-term preservation of antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) of natural killer cells amplified in vitro from the peripheral blood of breast cancer patients after chemotherapy. *J Immunother*. 2006; 29 (1): 53-60.
22. Garcia-Tuñón I, Ricote M, Ruiz A, Fraile B, Paniagua R, Royuela M. Interleukin-2 and its receptor complex (α , β and γ chains) in situ and infiltrative breast cancer: and immunohistochemical comparative study. *Breast Cancer Res*. 2004; 6 (1): 1-7.
23. Mellman I. Initiating immunity: Antigen presentation by dendritic cells. *Cancer Immunity*. 2003; 3 (1): 21.
24. Mocellin S, Marincola F, Young H. Interleukin-10 and the immune response against cancer: a counterpoint. *J of Leukocyte Biol*. 2005; 78: 140-155.
25. Jankovic D, Kugler D, Sher A. IL-10 production by CD4+ effector T cells: a mechanism for self-regulation. *Mucosal Immunol*. 2010 May; 3(3):239-46.
26. Llanes L, Álvarez-Goyanes R, Arango-Prado M, Alcocer-González J, Mojarrieta J, Perez X. Relationship between IL-10 and tumor markers in breast cancer patients. *Breast*. 2005, 15:482-489.
27. Llanes-Fernández L, Arango-Prado M, Alcocer-González J, Guerra-Yi M, Franco-Odio S, Camacho-Rodríguez R, et al. Association between the expression of IL-10 and T cell activation proteins loss in early breast cancer patients. *Cancer Res Clin Oncol*. 2008,135 (2):255-64.
28. Sobin LH, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours. 6th ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2002; p. 24 .
29. Landay A, Muirhead K. Procedural guidelines for performing immunophenotyping by flow cytometry. *Clin Immunol Immunopathol*. 1989; 52 (1): 48-60.
30. Abbas A, Lichtman A. Functions and Disorders of the Immune System. Basic Immunology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2009, p. 200-45.
31. Abbas A, Lichtman A. Cellular and Molecular Immunology. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2007; p. 30-56.
32. Nath A, Chattopadhyaya S, Chattopadhyay U, Sharma N. Macrophage inflammatory protein (MIP) alpha1 and MIP1beta differentially regulate release of inflammatory cytokines and generation of tumoricidal monocytes in malignancy. *Cancer Immunol Immunother*. 2006; 55 (12):1534-41.
33. Howe L. Inflammation and breast cancer. Cyclooxygenase/prostaglandin signaling and breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2007; 9(4): 210.
34. Cabodi S, Taverna D. Interfering with inflammation: a new strategy to block breast cancer self-renewal and progression? *Breast Cancer Res*. 2010 Apr 28;12(2):305
35. Yao A. Trends in Breast Cancer Research. New York: Nova Science editorial; 2005; p. 250-279
36. Kim R, Emi M, Tanabe K, Arihiro K. Immunobiology of the sentinel lymph node and its potential role for antitumor immunity. *Lancet Oncol*. 2006; 7: 1006-16
37. Dunn G, Old L, Schreiber R. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004; 21: 137-48
38. Dranoff G. CTLA-4 blockade: unveiling immune regulation. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 662-4.
39. Huang A, Castellino F, Altan-Bonnet G, Stoll S, Scheinecker C, Germain R. Visualizing inflammatory chemokine-guided recruitment of naive CD8+ T cells to sites of antigen dependent CD4+ T cell-dendritic cell interaction in situ. *Cancer Immunity*. 2006; 6 (1) : 7-10
40. Zier K, Gansbacher B, Salvadori S. Preventing

- abnormalities in signal transduction of T cells in cancer. The promise of cytokine gene therapy. *Science*. 1996; 17:39-45.
41. Male D. *Immunology*. 7th ed. New York: Mosby editorial; 2006; p. 40-84.
 42. Nemunaitis J, Fong T, Shabe P, Martineau D, Ando D. Comparison of serum interleukin-10 (IL-10) levels between normal volunteers and patients with advanced melanoma. *Cancer Invest*. 2001; 19: 239–247.
 43. Poindexter N, Sahin A, Hunt K, Grimm E. Analysis of dendritic cells in tumour-free and tumour-containing sentinel lymph nodes from patients with breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2004; 6: 408–15
 44. De Jong E, Smits H, Kapsenberg M. Dendritic cell-mediated T cell polarization. *Springer Semin Immunopathol*. 2005; 26: 289–307
 45. Nicolini A, Carpi A. Immune manipulation of advanced breast cancer: An interpretative model of the relationship between immune system and tumor cell biology. *Medicinal Research Rev*. 2009; 29 (3):436 – 471
 46. Antony P, Restifo N. CD4+CD25+ T Regulatory Cells, Immunotherapy of Cancer, and Interleukin-2. *J Immunother*. 2005; 28(2): 120–128.
 47. Smith K. The quantal theory of how the immune system discriminates between “self and non-self”. *Med Immunol*. 2004; 3: 3-14.
 48. D’Cruz L, Klein L. Development and function of agonist-induced CD25+Foxp3+ regulatory T cells in the absence of interleukin 2 signaling. *Nature Immunol*. 2005; 6: 1152 – 1159
 49. Liu J, Yue J, Ren X, Li H. Measurement of CD4+CD25+ T cells in breast cancer patients and its significance. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2005; 27(7): 423-5.
 50. Vieira P, Christensen J, Minaee S. IL-10-secreting regulatory T cells do not express Foxp3 but have comparable regulatory function to naturally occurring CD4-CD25 regulatory T cells. *J. Immunol*. 2004; 172: 5986–5993.
 51. Hueman M, Stojadinovic A, Storrer C, Foley R, Gurney J, Shriver C, et al. Levels of circulating regulatory CD4+CD25+ T cells are decreased in breast cancer patients after vaccination with a HER2/neu peptide (E75) and GM-CSF vaccine. *Breast Cancer Res Treat*. 2006; 98 (1):17-29.
 52. Fontenot J, Gavin M, Rudensky A. Foxp3 programs the development and function of CD4+CD25+ regulatory T cells. *Nature Immunol*. 2003; 4: 330 – 336
 53. Fontenot J, Rasmussen J, Gavin M, Rudensky A. A function for interleukin 2 in Foxp3-expressing regulatory T cells. *Nature Immunol*. 2005; 6: 1142 - 1151
 54. Frankel A, Boyer C, Bast R. Immunobiology of human breast cancer. In Byers V, Baldwin R, editors. *Immunology of Malignant Diseases*. New York: Medical Publishers; 1987; p. 167
 55. Hansen M, Nielsen H, Ditzel H. The tumor-infiltrating B cell response in medullary breast cancer is oligoclonal and directed against the autoantigen actin exposed on the surface of apoptotic cancer cells. *PNAS*. 2001; 98 (22): 12659-64.
 56. Schmidt M, Bohm D, von Torne C, Steinerl E, Puhll A, Pilch H, et al. The Humoral Immune System Has a Key Prognostic Impact in Node-Negative Breast Cancer. *Cancer Res*. 2008; 68:5405-13
 57. Bogoch S, Bogoch E, Fager C, Harris J, Ambrus J, Lux W, et al. Determination of anti-malignin antibody and malignin in 1,026 cancer patients and controls: relation of antibody to survival. *J Med*. 1982; 13:49
 58. Coronella-Wood J, Hersh E. Naturally occurring B-cell responses to breast cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 2003; 52 (12):715-738
 59. Fujimoto M, Poe J, Hasegawa M, Tedder T. CD19 regulates intrinsic B lymphocyte signal transduction and activation through a novel mechanism of processive amplification. *Immunol Res*. 2000; 22 (2-3):281-98
 60. Peeva E, Venkatesh J, Diamond B. Tamoxifen Blocks Estrogen-Induced B Cell Maturation

- but Not Survival. *The J of Immunol.* 2005; 175: 1415-1423.
61. Asano N, Fujimoto M, Yazawa N, Sato F. B Lymphocyte Signaling Established by the CD19/CD22 Loop Regulates Autoimmunity in the Tight-Skin Mouse. *American J of Pathol.* 2004;165: 641-650.
62. Malissen B. Revisiting the follicular helper T cell paradigm. *Nature Immunol.* 2009; 10: 371 – 372.
63. Garnock-Jones K, Keating G, Scott L. Trastuzumab: A review of its use as adjuvant treatment in human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive early breast cancer. *Drugs.* 2010;70(2):215-39
64. Arango M, Faxas M, Alvarez I, Soto P, León G, Pérez I, et al. Déficit de la actividad NK en pacientes con cáncer de mama avanzado. *Cancerología.* 2008; 3 (4):183-189
65. Martín-Fontecha A, Thomsen L, Brett S, Craig G, Lipp M, Lanzavecchia A, et al. Induced recruitment of NK cells to lymph nodes provides IFN- γ for TH1 priming. *Nature Immunol.* 2004; 5:1260 - 1265
66. Rosenberg S, Lotze P. Cancer immunotherapy using interleukin-2 and interleukin-2 activated lymphocytes. *Annual Review of Immunol.* 1986; 4: 681-709.
67. Raulet D. The DNA damage pathway regulates innate immune system ligands of the NKG2D receptor. *Cancer Immunity.* 2006; 6 (1) : 3-12
68. Sfondrini L, Balsari A, Ménard S. Innate immunity in breast carcinoma. *Endocrine-Related Cancer.* 2003; 10: 301–308
69. Moretta L, Bottino C, Pende D, Mingari M, Biassoni R, Moretta A. Human natural killer cells: their origin, receptors and function. *Eur J Immunol.* 2002; 32: 1205–1211.
70. Eagle R, Traherne J, Ashiru O, Wills M, Trowsdale J. Regulation of NKG2D Ligand Gene Expression. *Human Immunol.* 2006; 67 (3): 159-169
71. Spies T. Relevance of NKG2D and its ligands in tumor immunity. *Cancer Immunity.* 2005; 5: 10
72. Clayton A, Tabi Z. Exosomes and the MICA-NKG2D system in cancer. *Blood Cells Mol Dis.* 2005; 34 (3): 206-213
73. Hassan F, Islam S, Tumurkhuu G, Yoshikazu N, Koide N, Mori I, et al. Intracellular expression of toll-like receptor 4 in neuroblastoma cells and their unresponsiveness to lipopolysaccharide. *BMC Cancer.* 2006; 6: 281.
74. Gangnus R, Langer S, Breit E, Pantel K, Speicher M. Molecular Oncology, Markers, Clinical Correlatos Genomic Profiling of Viable and Proliferative Micrometastatic Cells from Early-Stage Breast Cancer Patients. *Clinical Cancer Res.* 2004; 10: 3457-3464
75. Khong H, Restifo N. Natural selection of tumor variants in the generation of “tumor escape” phenotypes. *Nat Immunol.* 2002; 3: 999-1005
76. Liu M. Gene-based vaccines: Recent developments. *Curr Opin Mol Ther.* 2010 Feb; 12(1):86-93.
77. Baar J. Biological therapy of breast cancer: recent clinical applications. *Curr Opin Investig Drugs.* 2007; 8 (12): p. 987-95.
78. Schoenberger S, Janssen E, Droin N. T-help, TRAIL, and CTL memory *Cancer Immunity.* 2006; 6 (1): 23.
79. Arango M, Faxas M, Alvarez I, Camacho R, Rodríguez C. Compromiso del sistema inmune en pacientes con cáncer de mama. *Cancerología.* 2008; 3 (4): 191-197
80. Kandalaf L, Singh N, Liao J, Facciabene A, Berek J, Powell D, et al. The emergence of immunomodulation: combinatorial immunochemotherapy opportunities for the next decade. *Gynecol Oncol.* 2010 Feb;116 (2):222-33.

Del Editor:

CESIÓN - ASIGNACIÓN DE LOS DERECHOS DE AUTOR

A la Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador, SOLCA

La revista "ONCOLOGÍA" requiere de la firma de todos los autores y coautores como evidencia de transferencia, asignación y de traspaso de la posesión de los derechos de autor, exclusivamente a la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador, SOLCA.

En caso de que uno de los coautores se haya cambiado de domicilio, usted puede reproducir una copia de este formulario para que dicho coautor firme por separado. Favor enviar una copia de ésta página a nuestra oficina. El envío oportuno de este formulario con todas las firmas nos permitirá programar su artículo para su publicación.

Sr. Dr.
Carlos García Cruz
Director - Editor de la Revista Oncología
Ciudad.-

De mis consideraciones.

Los suscriptos autores del artículo _____, declaramos haber leído y aprobado dicho manuscrito, a la vez que cedemos los derechos de autoría en exclusiva a favor de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer y su Revista "Oncología", como evidencia de la transferencia, asignación y traspaso de posesión de la información contenida en el mencionado artículo.

Nombre: _____	FIRMA: _____
Nombre: _____	FIRMA: _____
Nombre: _____	FIRMA: _____
Nombre: _____	FIRMA: _____
Nombre: _____	FIRMA: _____

Fecha de Cesión: _____

Datos del autor responsable: _____

Dirección: _____

Teléfonos: _____

E-mail: _____

Nota: Sírvase escribir los nombres en caracteres de imprenta.

Revista "ONCOLOGÍA"
Av. Pedro Menéndez Gilbert
Apt. Postal No. 555/ ó 3623
Guayaquil - Ecuador

Fax: (593-4) 2293-366 / 2287-151 / 2294 - 697

E-mail: revista@solca.med.ec
revistaoncologia@gmail.com

TUMORES ESTROMALES GASTROINTESTINALES (GIST): REVISIÓN DE 4 CASOS CLÍNICOS EN EL HOSPITAL ONCOLÓGICO "DR. WILSON FRANCO CRUZ" SOLCA - MACHALA.

GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOURS (GIST): REVIEW OF 4 CASES AT HOSPITAL ONCOLÓGICO "DR. WILSON FRANCO CRUZ" SOLCA - MACHALA.

Dr. Mariano Morales Baidal^(a), Dr. Jorge Zaldúa Velez^(b), Dra. Martha Lima Valladolid^(c), Dr. Gastón Medina Preciado^(c), Dra. Paola Bravo Delgado^(c)

^(a)Médico Clínico Tratante. Jefe del Departamento de Docencia e Investigación

^(b)Médico Patólogo, Jefe del Departamento de Patología

^(c)Médicos Residentes Asistenciales
Solca Machala

RESUMEN

Introducción.- El tumor estromal gastrointestinal (GIST) se caracteriza por la expresión de receptores de factor de crecimiento de tirosina kinasa, CD117, en el cual se basa el diagnóstico. El tratamiento es quirúrgico y debe ser complementado con la administración de Imatinib. El objetivo de este artículo es demostrar que el diagnóstico de Tumor gastrointestinal, se basa en el estudio del CD 117; y que su tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica completa asociado al uso de Imatinib.

Material y métodos.- Estudio descriptivo retrospectivo, con análisis estadístico univariado, de 4 pacientes que tuvieron una biopsia que concluyera Tumor GIST con marcador c-kit positivo, como único criterio de inclusión, atendidos en el Hospital Oncológico "Wilson Franco Cruz" de SOLCA - Machala desde Enero 2008 hasta Mayo de 2010.

Resultados.- La serie quedó conformada por 4 pacientes, 2 hombres y 2 mujeres, con un promedio de edad de 59 años, con cuadro clínico predominante de dolor y distensión abdominal, y presencia de masa abdominal palpable. En el 100% el marcador c-Kit (CD 117), resultó positivo. En la mayoría se

ABSTRACT

Introduction.- Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is characterized by the expression of growth factor receptor tyrosine kinase, CD117, which is based on the diagnosis. The treatment is surgical and must be supplemented with administration of Imatinib. The aim of this paper is to demonstrate that the diagnosis of gastrointestinal tumor is based on the study of CD 117 and that their treatment is complete surgical excision associated with the use of Imatinib.

Material and Methods.- Retrospective, descriptive study, with univariate statistical analysis, of 4 patients that had a GIST tumor biopsy which concluded a c-kit positive marker as the sole criterion for inclusion, treated at the Oncology Hospital "Wilson Franco Cruz" SOLCA - Machala from January 2008 until May 2010.

Results.- The series was formed by 4 patients, 2 females and 2 males with an age average of 59 years old; the characteristic clinic presentation was abdominal cramps and the presence of an abdominal mass. The 100% of the case was positive to C Kit (CD 117). Most were conducted a resection

CORRESPONDENCIA:

Dr. Mariano Morales Baidal - Solca Machala - Calle Guabo y Tarqui SN - Telf.: 072938050

E-mail: mmorales@solca.med.ec / mresidentes@solca.org.ec

Fecha de recepción: 31 de mayo de 2011 - Fecha de aprobación: 25 de octubre de 2011

realizó la exéresis del segmento intestinal afecto junto con el tumor; y a dos pacientes se les propuso tratamiento con Imatinib.

Conclusiones.- El tumor de GIST es una patología poco frecuente, con un cuadro clínico muy variable; su diagnóstico se basa en el estudio del CD 117; y su tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica completa asociado al uso de Imatinib.

Palabras Clave.- Tumor Estromal Gastrointestinal (GIST), c-Kit, CD 117, Imatinib.

in the affected bowel segment with the tumor, and two patients were offered treatment with Imatinib.

Conclusions.- The GIST neoplasm is a very uncommon pathology, with a changeable clinical presentation. Diagnosis will be performed with the CD 117 and the treatment is the surgical removal in association with Imatinib administration.

Key words.- GIST, C Kit, CD 117, Imatinib.

INTRODUCCIÓN

El Tumor Estromal Gastrointestinal (GIST) representa menos del 3 % de las neoplasias gastrointestinales.¹ Su incidencia ha aumentado, siendo más frecuente entre los 50 y 70 años, sin predominancia por sexo.²

Puede producirse en cualquier parte del tracto gastrointestinal desde el esófago hasta el ano, incluso pueden originarse también en el mesenterio, omento y retroperitoneo.³ Principalmente se los encuentra en estómago (60%), intestino delgado (30%) y, colon y esófago (10%).¹ La malignidad depende de algunos factores como: tamaño mayor de 5 cm, índice mitótico por arriba de 10 X 10 campos de alto poder microscópico.⁴

El GIST abarca un amplio espectro de cuadros que va desde tumores benignos, hasta tumores altamente agresivos. Los tumores pequeños pueden ser asintomáticos y encontrarse como un hallazgo endoscópico, laparoscópico o por imágenes. Pueden producir dolor abdominal mal caracterizado, saciedad precoz, ictericia, disfagia, fiebre, etc. Sin embargo, la forma de presentación más frecuente es hemorragia gastrointestinal hacia cavidad abdominal produciendo abdomen agudo y anemia o hacia el lumen del tubo digestivo produciendo hematemesis, melena y anemia.⁵

Su diagnóstico se basa actualmente en el estudio microscópico con inmunohistoquímica. El 95% de los GIST expresan un receptor para el factor de crecimiento de la tirosina kinasa, llamado c-KIT (CD117), y el 70% son CD34 positivos.⁶ (Ver Fig. 1A, 1B). Sin embargo, pese a ser altamente sensible es menos específico, ya que puede encontrarse en células tumorales de Sarcoma de Ewing, angiosarcoma, melanoma, cáncer pulmonar de células pequeñas, carcinoma ovárico, linfoma, leucemia, seminoma y neuroblastoma.⁷

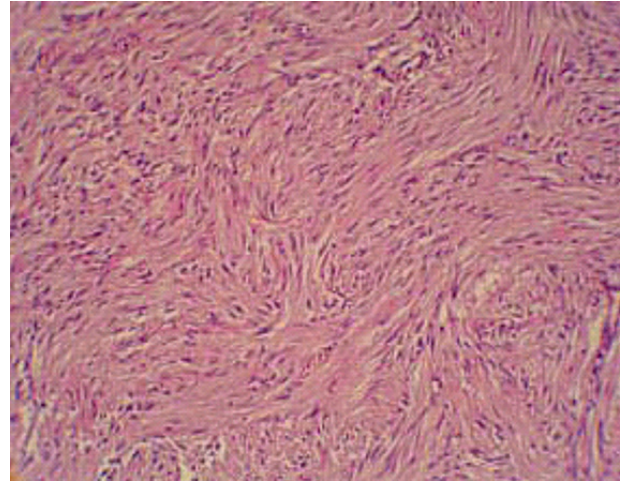


Fig. 1A.- Biopsia de GIST de intestino delgado con patrón de células fusadas, mostrando citoplasma eosinófilo y núcleos elongados (tinción H-E, 200x).

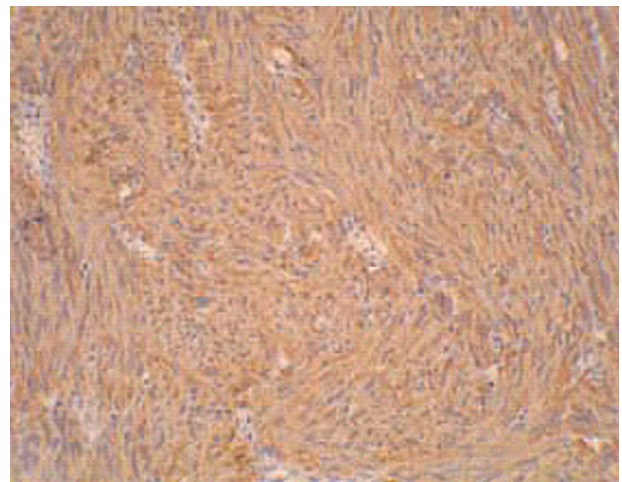


Fig. 1B.- Captación difusa de tinción inmunohistoquímica para CD 117 (200x).

Los hallazgos sugerentes a la tomografía axial computada (TAC) son: masa exofítica que se origina de la pared del estómago o intestino, bien delimitada, que puede presentar hemorragia, necrosis o componente quístico, raramente

asociada a obstrucción.

El tratamiento es la resección quirúrgica. Actualmente se han descrito buenos resultados con inhibidor de tirosina kinasa (Imatinib).⁴ Con un tratamiento primario exitoso, la supervivencia a 5 años es de 28 a 60%, con riesgo de recidiva incluso posterior a los 10 años de seguimiento.⁸

En resecciones incompletas o frente al hallazgo de metástasis, la supervivencia a 5 años es menor a 35%. Frente a una lesión irresecable, la supervivencia es de sólo 9-12 meses.^{5,8}

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó revisión descriptiva retrospectiva, de los pacientes con diagnóstico de Tumor Estromal Gastrointestinal (GIST), que hayan sido atendidos en el Hospital Oncológico "Dr. Wilson Franco Cruz", SOLCA-Machala desde Enero 2008 hasta Mayo de 2010.

Se revisaron los registros clínicos, exámenes complementarios e informes de estudios anatomopatológicos realizados en el hospital. Se encontraron 4 casos de pacientes, con diagnóstico de Tumor GIST de un universo de 150 masas abdominales, independientemente de su edad, sexo, y comorbilidades, que tuvieron una biopsia que concluyera Tumor GIST con el marcador c-kit positivo, como único criterio de inclusión. Posteriormente se revisó el manejo quirúrgico, y finalmente la evolución de estos pacientes.

Fueron excluidos de la investigación quienes no fueron diagnosticados de Tumor GIST.

Las variables de interés estudiadas fueron: edad, sexo, manifestaciones clínicas, estudios de imagen, histopatológico e inmunohistoquímico, tipos de tratamiento, ubicación y tamaño tumoral.

RESULTADOS

La serie quedó conformada por 4 pacientes, con un promedio de edad de 59 años. Al analizar por sexo, la muestra está compuesta por 2 hombres, con un promedio de edad de 61 años, y 2 mujeres con 57 años de edad promedio. Como antecedentes patológicos de relevancia se encontró: un paciente que presentó cáncer de piel basocelular y cáncer gástrico. El tiempo promedio de sintomatología fue de 12 meses previo a la consulta en el Hospital Oncológico de SOLCA - Machala. La mitad de

los pacientes recibieron atención previa en otra institución, en donde le realizaron estudios de imagen y tratamiento quirúrgico, siendo remitido luego de ello a esta casa de salud.

El cuadro clínico predominante de presentación en esta serie fue (Ver Tabla 1) en el 50% dolor y distensión abdominal, vómitos, presencia de masa abdominal palpable y estreñimiento; un 25% presentó hiporexia, astenia, sialorrea, diarrea, plenitud gástrica, reflujo gastroesofágico, pérdida de peso, palidez cutánea y ascitis.

En la Tabla 1 también se muestran los exámenes de investigación realizados a estos pacientes.

Tabla 1: Síntomas de Presentación y Estudio de 4 casos de Tumor GIST

Pcte No.	Sexo	Edad en años	Síntomas de Presentación	Tiempo de evolución (meses)	Estudio de Imagen
1	F	83	Hiporexia Astenia	24	Rx Tórax: Normal. TAC A/P: Normal.
2	F	32	Dolor y distensión abdominal, vómito, estreñimiento	6	TAC A/P: Masa Pélvica. Eco-endovaginal: Masa en recto.
3	M	65	Vómito, estreñimiento, epigastralgia, plenitud gástrica, reflujo gastroesofágico, distensión abdominal, pérdida de peso, palidez cutánea, masa de 6 cm en flanco derecho	12	TAC: distensión del ileon y colon (Fuera de la Institución). Eco A/P: Masa de colon ascendente 84 x 66 mm. Rx tórax: Nódulo pulmón. Colonoscopia: Normal.
4	M	57	Masa tumoral en epigastrio e hipocondrios, pérdida de peso, ascitis	6	Eco A/P: Masa Esplénica 25x22 cm. Ascitis. TAC AP: Masa esplénica (áreas de necrosis, mide 255 x 157 mm); adenomegalia paraórtica izquierda. EDA: Curva mayor zona de compresión externa de 7 cm, úlcera gástrica activa. RX TORAX: Neumotórax focal en pulmón derecho. Micro-nodulaciones en pulmón izquierdo.
Promedio		59		12	

* EDA: Endoscopia Digestiva Alta - TAC A/P: Tomografía Axial Computarizada abdomino/pélvica - RX: Radiografía -Eco A/P: ecografía abdomino pélvica.

*Elaborado por: Md. Gastón Medina, Md Martha Lima.
Fuente: Sistema Médico SOLCA – Machala.*

El estudio que con más frecuencia se utilizó fue la Tomografía Axial Computarizada (TAC) abdomino-pélvica y la Radiografía (Rx) de Tórax en el 75% de los pacientes. Entre los hallazgos más relevantes encontrados en la TAC fueron la presencia de masas intra-abdominales: esplénicas, pélvicas, de colon de tamaños variables (Ver Fig. 2). En la Rx de tórax los hallazgos más frecuentes fueron nodulaciones pulmonares en 2 pacientes. El tercer examen en frecuencia fue la ecografía abdomino-pélvica (Eco), solicitada a la mitad de los pacientes; encontrándose en ellos la presencia de masas abdominales. Al 25% de pacientes (solo 1 de ellos) se les realizó uno de los siguientes exámenes: Ecografía endovaginal, Endoscopia digestiva alta (EDA), colonoscopia. De éstos, el eco endovaginal reportó en uno de los pacientes masa en recto, la EDA reportó úlcera gástrica activa.

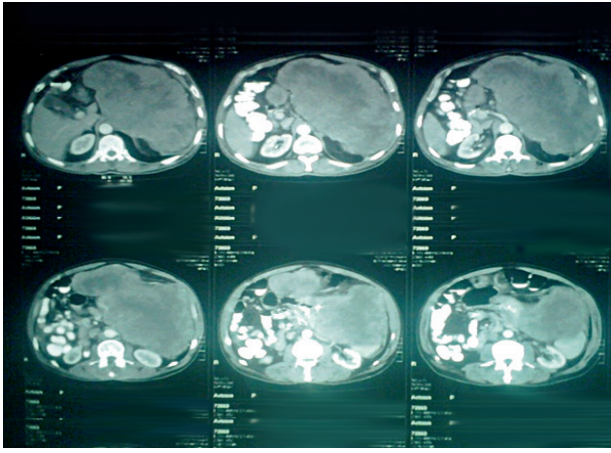


Fig. 2.- TAC Abdomino Pélvica: Se aprecia masa esplénica en polo superior, de densidad heterogénea con áreas de necrosis, mide 255 x 157 mm; capta el medio de contraste heterogéneamente y desplaza al hígado hacia la derecha, presencia de ganglio paraaórtico de 13 x 10 mm izquierdo.

Todos los pacientes de la serie tuvieron estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico de las lesiones (Ver Tabla 2). En el 100% de los casos se les realizó el marcador c-Kit (CD 117), resultando positivo en todos los casos. El resto de marcadores fueron realizados a los pacientes atendidos en SOLCA, no así para los que recibieron el tratamiento quirúrgico fuera de la Institución. El marcador CD 34 realizado a 3 pacientes, resultó positivo en 2 de ellos.

Tabla 2: Estudios Inmunohistoquímicos

INMHQ	Paciente			
	1	2	3	4
c-KIT (CD 117)	+	+	+	+
CD 34	-		+	+
Actina			-	
Amliso	+			
S100	-			
D34			+	
Desmina			+	-
EMA (Antígeno de membrana epitelial)			-	-
bcl-2 ((B-cell lymphoma 2)			-	-
LCA (Antígeno leucocitario común)				-
Cromogranina				-
Enolasa Neuronal Específica				+
Synaptofisina			-	-
*IMNHQ: Estudio de Inmunohistoquímica				

Elaborado por: Dr. Jorge Zaldúa, Md. Gastón Medina, Dra. Paola Bravo, Md Martha Lima
Fuente: Sistema Médico SOLCA - Machala

La ubicación más frecuente de los Tumores de GIST (Ver Tabla 3) fue a nivel intestinal, en 2 pacientes, a nivel de recto-sigma e íleon terminal (tumor irreseccable) en un paciente; y en yeyuno e íleon terminal en otro. En la mayoría se realizó la exéresis del segmento intestinal afecto junto con el tumor, a excepción de un caso, en el que el tumor infiltra a íleon terminal y pared abdominal, que fue irreseccable. Un paciente presentó Tumor GIST multivisceral (estómago, hígado, páncreas, colon transverso, ángulo esplenocólico), en este caso se realizó gastrectomía total, esplenectomía y la respectiva anastomosis gastroesofágica (Bilroth). Respecto al diámetro mayor, el tamaño promedio en esta serie fue de 23 cm.

Tabla 3: Manejo Quirúrgico de Tumor GIST

Pcte No.	Procedimiento Quirúrgico	Ubicación y Diámetro Mayor	Días Hospitalización
1	Gastrectomía subtotal + Resección de tumor abdominal	--- (Tratado fuera de la Institución)	---
2	Exéresis de tumor. Resección de sigma y recto (1/3 proximal) + Colostomía	Recto y Sigma - 16cm (Fuera de la Institución)	22
3	Resección de yeyuno + resección de íleon Terminal.	Yeyuno - 4cm Íleon Terminal - 10cm	8
4	Resección de tumor multivisceral retroperitoneal (estómago, hígado, páncreas, colon transverso, ángulo esplenocólico) + gastrectomía total + esplenectomía + anastomosis gastroesofágica	Estómago, bazo, hemidiafragma izquierdo, adherido a lóbulo hepático izquierdo, páncreas, pared abdominal lateral. 50 cm	8
Promedio diámetro mayor		23 cm	15

Elaborado por: Dr. Mariano Morales, Md. Gastón Medina, Dra. Paola Bravo, Md Martha Lima
Fuente: Sistema Médico SOLCA - Machala

El promedio de días de hospitalización de los pacientes de la serie fue de alrededor de 15 días; presentándose en un solo caso, complicaciones postoperatorias (Abdomen Agudo Oclusivo y Dehiscencia de suturas).

El seguimiento postoperatorio (Ver Tabla 4) de la serie muestra que, a la fecha, la totalidad de los pacientes están asintomáticos sin recidiva de la lesión, a dos se les propuso tratamiento quimioterápico con Imatinib, un paciente solicitó la transferencia y otro no acudió a controles posteriores.

Tabla 4: Manejo Oncológico - Clínico posterior a la cirugía de Tumor GIST

Pcte No.	Manejo Oncológico Clínico	Tratamiento	Estado Actual
1	Si	Paciente no completa tratamiento	----
2	Si	Quimioterapia propuesta con Imatinib.	Vivo con enfermedad
3	Transferencia a petición	----	----
4	Si	Quimioterapia propuesta con Imatinib.	Vivo con enfermedad

*Elaborado por: Dr. Mariano Morales, Md. Gastón Medina, Dra. Paola Bravo, Md Martha Lima
Fuente: Sistema Médico SOLCA – Machala*

DISCUSIÓN

Uno de los inconvenientes para estudiar los tumores del estroma gastrointestinal es su baja incidencia; que se calcula en alrededor de 10 a 20 casos por cada millón de habitantes/año.⁷

La distribución por sexo, en general es similar en hombres y mujeres; existiendo pequeñas diferencias según las series de estudio, unos indican que es discretamente más frecuente en hombres (55%).¹

La edad promedio de presentación en una serie de 1.765 casos, encontraron un promedio de edad de 63 años, con 90% de sus pacientes sobre 40 años de edad.¹ En nuestra serie, los resultados encontrados con respecto a edad y sexo concuerdan con la literatura, reflejando una edad de presentación promedio de 59 años; además existe igualdad de presentación entre ambos sexos.

Esta clase de tumores pueden ubicarse a lo largo

de todo el tracto gastrointestinal; siendo más frecuentemente en el estómago (60%), e intestino delgado (25-30%).⁹ El tamaño es muy variable, en algunas series se muestran valores entre 1 y 30 cm con una mediana de 8 cm.⁵

En base a nuestros resultados podemos confirmar al íleon terminal como la localización predominante (2 casos), le siguen intestino grueso, estómago, yeyuno. En un paciente se encontró tumor multivisceral que comprometía estómago, bazo, hemidiafragma izquierdo, hígado, páncreas y pared abdominal. El tamaño promedio encontrado fue de 23 cm (el de mayor tamaño fue de 50 cm).

Diferentes estudios indican que la presentación clínica más frecuente es la relacionada con el sangrado digestivo (hasta 54,4% de casos).⁸ Otras formas de presentación incluyen dolor abdominal (16,8%) y abdomen agudo (1,7% por ruptura del tumor a la cavidad peritoneal).^{9,10}

El cuadro clínico predominante de presentación en esta serie a diferencia de otras fue en el 50% dolor abdominal, estreñimiento, distensión abdominal, vómitos, masa abdominal. No hubo casos que refieran cuadros de hemorragia digestiva.

El estudio de imagen de elección para el estudio de estos tumores es la TAC abdomino-pélvica, ya que permite identificar características tumorales habituales, búsqueda de metástasis, y determinación del plan quirúrgico a seguir.¹ Al igual que la Radiografía (Rx) de Tórax, la ecografía abdomino-pélvica ayuda a identificar las masas abdominales. En algunos estudios se utilizó con buenos resultados la endoscopia digestiva alta (EDA), permitiendo observar lesiones de la mucosa digestiva de distinta magnitud y toma de biopsias de la lesión.⁹

Se ha establecido que el diagnóstico de GIST debe ser sustentado por análisis histológico e inmunohistoquímico, este último debe incluir principalmente el marcador CD 117 (c-kit), ya que en la mayoría de estudios indican que el 95% de los GIST son c-KIT (CD117) positivo.² En nuestra serie, el 100% de pacientes tuvo positivo el marcador CD 117.

El tratamiento actual para los tumores GIST

localizados y resecables es quirúrgico, con resección tumoral completa y obtención de márgenes adecuados.² De involucrar órganos adyacentes se recomienda una resección en bloque de modo de obtener el margen oncológico.⁷

En la serie presentada la ubicación más frecuente de los Tumores de GIST fue a nivel intestinal: recto-sigma e íleon terminal (tumor irreseccionable) y en yeyuno e íleon terminal. El tratamiento quirúrgico realizado fue la exéresis del segmento intestinal afecto junto con el tumor. A un paciente que presentó ubicación gástrica del tumor, se le realizó gastrectomía subtotal.

En el caso de tumores GIST irreseccionables o metastáticos, se ha planteado con resultados alentadores la terapia con imatinib.⁹ Antes de que se aceptara su indicación en enfermedad metastásica la media de supervivencia de los pacientes era menor de 12 meses, en la actualidad se han descrito supervivencias mayores a 2 años, en base a respuestas parciales (59% vs 13% sin Imatinib).^{5,9}

Un estudio europeo comunica un 69% de respuesta en 36 pacientes.⁷ En un estudio multicéntrico en 2002 acerca del tratamiento de 147 casos de GIST avanzado tratados durante 9 meses con este fármaco; demostró que el 53,7% de los pacientes presentó respuesta parcial (reducción de masa tumoral entre el 50 y 96%) y la supervivencia a un año fue del 88%.⁸

En nuestra serie al 50% de casos se les planteó la posibilidad para que se realicen este estudio, ya que 1 caso solicitó transferencia y otro caso discontinuó los controles posteriores.

CONCLUSIONES

El tumor de GIST es una patología poco frecuente, pese a ser los tumores mesenquimáticos más frecuentes del tracto gastrointestinal.

Su cuadro clínico es muy variable y su diagnóstico ha evolucionado con la integración de técnicas de inmunohistoquímica, por lo que en la actualidad se vuelve indispensable la necesidad de realizar biopsia y estudio del CD 117 en todos los casos

de tumores submucosos o estromales del tracto digestivo. Se pueden localizar en cualquier porción del tracto digestivo, la mayoría se ubican en estómago e intestino delgado.

Su tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica completa con márgenes quirúrgicos adecuados. El Imatinib, ha demostrado su utilidad en enfermedad metastásica, y posee un gran potencial terapéutico como tratamiento asociado a la cirugía para lograr disminuir el riesgo de recidiva tumoral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oyanedel R, O'Brien A, Pizarro A, Zamora E, Menias C. Tumor estromal gastrointestinal (GIST): formas de presentación. Rev chil radiol. (seriada en línea) 2005 (Citado 2010 May 20); 11(1):(5 páginas). Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rchradiol/v11n1/art05.pdf>
2. Carvajal C, Iturra S, Justiniano J, Bustamante M, Contreras J, Lombardi J, et al. Tumores estromales gastrointestinales duodenales. Rev Méd Chile (seriada en línea) 2006 (Citado 2010 May 22); 134 (4): (4 páginas). Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v134n11/art19.pdf>
3. Tumor Estromal Gastrointestinal. Atlas de Endoscopia Gastrointestinal de El Salvador. Atlas electrónico (seriada en línea). 2005 (Citado 2010 mayo 21); (5 páginas). Disponible en: http://gastrointestinalatlas.com/Espanol/Estomago/Tumor_Estromal_Gastrointestinala/tumor_estromal_gastrointestinala.html
4. Choti M, Handelsman J. Gastric Gastrointestinal Stromal Tumors eMedicine Oncology - Johns Hopkins University School of Medicine. (seriada en línea). Junio 2009 (Citado en 2010 mayo 22); (4 páginas) medscape. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/278845-overview>
5. Sánchez J, Muñoz F, Rufián S, Naranjo A, Ciria R, Briceño J, et al. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST): factores pronósticos de supervivencia tras citorreducción. Rev Esp Enferm Dig. (seriada en línea) 2007 (Citado

- 2010 May 20); 99 (12): (6 páginas) Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v99n12/original4.pdf>
6. Braghetto I, Parada F, Cardemil G, Csendes A, Fernández E, Korn O, et al. Tumores gastrointestinales estromales (GIST): Experiencia del Servicio de Cirugía del Hospital Clínico de la Universidad de Chile entre 1999 y 2005. Rev Méd Chile (seriada en línea) 2007 (Citado 2010 May 20); 135 (5): (7 páginas). Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v135n5/art01.pdf>
 7. Bórquez P, Neveu R. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST), un particular tipo de neoplasia. Rev Méd Chile (seriada en línea) 2008 (Citado 2010 May 20); 136 (7): (9 páginas). Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v136n7/art16.pdf>
 8. Fernández A, Aparicio J. Imatinib y tumor del estroma gastrointestinal (GIST): un tratamiento selectivo frente a una diana molecular. Rev Esp Enferm Dig. (seriada en línea) 2004 (Citado 2010 May 20); 96 (10): (7 páginas). Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v96n10/es_nota.pdf
 9. Barnes G, Bulusu V, Hardwick R, Carroll N, Hatcher H, Earl H, et al. A review of the surgical management of metastatic gastrointestinal stromal tumours (GISTs) on imatinib mesylate (Glivec®). Intern Journ of Surg. 2005; 3: 206-12.
 10. Beltrán M, Barría C, Contrerasa M, Wilson C, Cruces K. Tumor del estroma gastrointestinal (GIST) en una paciente con neurofibromatosis tipo 1. Rev Méd Chile (seriada en línea) 2009 (Citado 2010 May 20); 137 (9): (4 páginas). Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rmc/v137n9/art09.pdf>

Del Editor

INSTRUCCIONES PARA CARTAS AL EDITOR

El Comité Editorial anima a los lectores de ONCOLOGÍA a que remitan objeciones o comentarios relativos a artículos publicados recientemente en la Revista y, en algunos casos, sobre artículos relevantes publicados en otras revistas. Esta correspondencia debe contener ideas interesantes y comentarios que siempre estén apoyados por datos y referencias bibliográficas. Todas las cartas serán revisadas por el Comité Editorial y, en caso de ser aceptadas, se publicarán en la Revista. Siempre que sea posible, se publicará simultáneamente la carta con la respuesta de los autores del artículo comentado. La extensión máxima será de 450 palabras. El número máximo de autores será de 4.

Por favor, incluya los datos completos del autor con su filiación, dirección, teléfono, fax, e-mail.

Dirección para información, suscripción, órdenes y cambios de domicilio:
 Revista Oncología SOLCA, Av. Pedro J. Menéndez Gilbert (Junto a la ciudadela Atarazana)
 Telfs.: (593-4) 2288-088 ext (218) - Fax: (593-4) 2294697 - Apt. Postal 5255 ó 3623 - Guayaquil - Ecuador

Para recibir artículos por correo electrónico (Internet / e-mail):
revista@solca.med.ec / revistaoncologia@gmail.com / Website: www.solca.med.ec

El cáncer es curable

si se lo diagnostica a tiempo...

ayúdenos a descubrirlo.



Sociedad de Lucha
Contra el Cáncer del Ecuador

GUAYAQUIL - QUITO - CUENCA - PORTOVIEJO
MACHALA - LOJA - RIOBAMBA - AMBATO

Del Editor

INVITACIÓN A MANUSCRITOS

La revista "ONCOLOGÍA" está dirigida a médicos afines al manejo de pacientes oncológicos. Se invita a los médicos a enviar artículos originales e inéditos que presenten conocimiento nuevo y relevante en el área de la Oncología. El editor estará gustoso de conversar con autores potenciales sobre tópicos o artículos a ser enviados para su publicación. Los manuscritos se aceptan en español (con abstracto en inglés) o en inglés. Las instrucciones para el autor aparecen en los números de junio y diciembre de cada año o pueden ser solicitadas por escrito al editor.

Dirección para información, suscripción, órdenes y cambios de domicilio:
Revista Oncología SOLCA, Av. Pedro J. Menéndez Gilbert (Junto a la ciudadela Atarazana)
Telfs.: (593-4) 2288-088 ext (218) - Fax: (593-4) 2294697 - Apt. Postal 5255 ó 3623 - Guayaquil - Ecuador

Para recibir artículos por correo electrónico (Internet / e-mail):
revista@solca.med.ec / revistaoncologia@gmail.com / Website: www.solca.med.ec

Glioblastoma multiforme congénito. Reporte de un caso y revisión de literatura. Congenital multiform glioblastoma. A case report and review of the literature.

Dr. Alberto Rafael Valarezo Chuchuca^(a), Dra. Gladys Alfaro Paredes^(b), Dra. Karen Galarza Villamar^(c)

^(a)Médico Neurocirujano – Servicio de Neurocirugía.

^(b)Médico General - Residente de Imagenología.
SOLCA Guayaquil.

^(c)Médico Posgradista de Imagenología - SOLCA – Junta de Beneficencia – Guayaquil

RESUMEN

El glioblastoma es un tumor derivado de los astrocitos, es el tumor primario del cerebro más frecuente y maligno. Representando un 20% de todos los tumores intracraneales. Supone el 3% de los tumores congénitos cerebrales y se han publicado menos de 30 casos sobre esta patología. Se caracteriza por una clínica de instauración rápida y progresiva. Su diagnóstico suele apoyarse principalmente en estudios de imágenes. El tratamiento inicial es quirúrgico pero con supervivencias cortas.

Corresponde del 1 – 4 % de todos los casos pediátricos, por ello se decide reportar el caso de un lactante menor con cuadro clínico caracterizado por irritabilidad, convulsiones tónico - clónicas generalizadas y cianosis peribucal. Se le realizó tomografía de cerebro que reporta hematoma temporoparietal izquierdo, el mismo que es drenando quirúrgicamente. Luego presentó herniación por defecto óseo de cicatriz quirúrgica, con recidiva de lesión y reporte patológico de Glioblastoma Multiforme Congénito.

Palabras clave.- Glioblastoma Multiforme, Meningitis, Convulsiones, Hematoma, absceso.

ABSTRACT

Glioblastoma is a tumor derived from astrocytes, is the most common and malignant primary tumor brain, representing 20% of all intracranial tumors. Represents 3% of congenital brain tumors and have been published less than 30 cases of this disease. It is characterized by rapid and progressive onset clinical. Its diagnosis often relies mainly on imaging studies. Initial treatment is surgery, but with shorter survival.

It corresponds to the 1 to 4% of all pediatric cases, so it was decided to report the case of an infant with clinical picture characterized by irritability, tonic - clonic seizures and perioral cyanosis. He underwent brain scan that reported left parietal temporal hematoma, and was drained surgically. He then presented herniation of a surgical scar defect, with recurrence of injury and pathological report Congenital Glioblastoma Multiform.

Key words.- Glioblastoma multiform, Meningitis, Convulsions, hematoma, abscess.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Alberto Rafael Valarezo Chuchuca - Omnihospital - Torre Medica Vitalis, Sexto Piso
Consultorio N. - 607 - Teléfonos: 2109188 - 098686027 – 094859966 - E-mail: valarezoalb@hotmail.com-
Fecha de recepción: 18 de mayo de 2011 - Fecha de aceptación: 31 de octubre de 2011.

INTRODUCCIÓN

El Glioblastoma es un tumor que se diagnostica con mayor frecuencia entre los 50 y 60 años de edad, siendo rara su aparición antes de los 30 años, predominando en el sexo masculino. La localización más frecuente es en la región temporolateral (33%), seguido por la región frontolateral (16.6%) y la parietolateral (8.3%).¹

Los tumores cerebrales en periodo neonatal son relativamente raros, un poco más usuales en niños, pero su mayor frecuencia es en niños mayores y adolescentes.² En recién nacidos se presentan tanto lesiones supratentoriales como infratentoriales, pero en los niños mayores predominan los de fosa posterior.³

En el neonato, el signo más frecuente es el crecimiento de la cabeza,² la cual se asocia a hidrocefalia de causa no tumoral, ya que los tumores, independientemente de su tipo, tienden a ser grandes cuando acude el paciente. Los más comunes de éstos incluyen los Tumores de Células Germinales o Teratomas, Gliomas y Tumores Neuroepiteliales. También se pueden encontrar Tumores del Plexo Coroideo, Hamartomas, Hemangiomas, Tumores Rabdoideos e incluso Craneofaringiomas.²

La Tomografía Axial Computarizada (TAC) y la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) suelen ser muy útiles para su diagnóstico.⁴

El tratamiento habitual se basa en una resección quirúrgica lo más amplia posible seguida de radioterapia.^{5,6}

Debido a que los casos pediátricos son poco frecuentes, se considera relevante la presentación del caso.

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de un mes de edad, que inicia cuadro clínico a sus 10 días de vida extrauterina, aparentemente posterior a caída de su cama, con irritabilidad, convulsiones tónico - clónicas generalizadas, cianosis peribucal. Por lo que es atendida en centro hospitalario donde realizan TAC de cerebro que reporta hematoma temporoparietal izquierdo. Es intervenida quirúrgicamente para

drenaje de Hematoma Intracerebral, presentando luego resangrado y herniación a través de defecto óseo y cicatriz quirúrgica.

Por ello, es reintervenida y el estudio anatomopatológico reporta Glioblastoma Multiforme (Fig. 1). Posteriormente se complica con Meningitis. Se realizó cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) que informa positivo para *Enterococcus faecalis*, sensible a Vancomicina. Se inicia antibioticoterapia adecuada y es transferida a este Instituto con diagnóstico de Glioblastoma Multiforme y Meningitis Bacteriana, en condiciones clínicas estables. Presentando desnutrición grado II, palidez generalizada, con buen reflejo de succión, Glasgow 14/15, afebril, presencia de herida en cuero cabelludo frontoparietal izquierdo con eliminación de líquido serosanguinolento. Los exámenes de laboratorio demostraban leucocitosis y anemia.

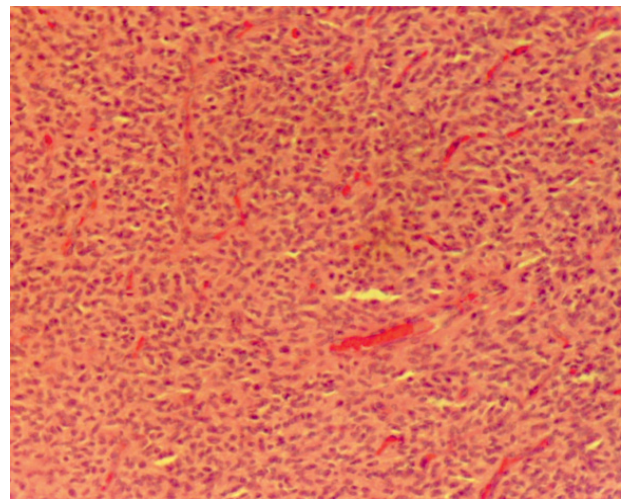


Fig. 1.- Microscopía indica neoplasia celular maligna de estirpe gliar caracterizada por proliferación de células con núcleos grandes pleomórficos, cromatina densa, nucléolo prominente, citoplasma abundante, eosinófilos que se disponen en láminas, mantos e islotes, rodeando extensas áreas de necrosis y hemorragias. Tinción Hematoxilina-Eosina (10X)

El estudio citológico del LCR reportó gran riqueza celular constituida por numerosos leucocitos, a predominio de polimorfonucleares, negativa para malignidad. La paciente completa esquema de antibióticos y mejora clínicamente.

Sin embargo, luego presenta status epiléptico, por lo que es revalorada con RMN de cerebro, encontrando masa irregular, heterogénea, de localización tempoparietal izquierda, con hiperintensidad en la periferia, hipointensidad en el centro de la masa descrita y dilatación a nivel del tercer ventrículo y

de la asta occipital del ventrículo lateral izquierdo (Fig. 2A); además de compresión intrínseca sobre la médula oblongada. Esta lesión antes descrita se comunica también con una colección extraaxial hacia la región temporooccipital izquierda, la misma que es de probable origen infeccioso. (Fig. 2B)

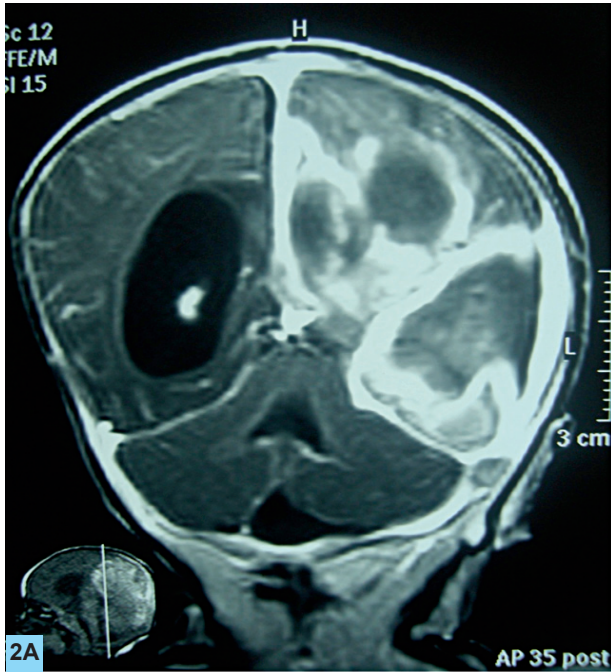


Fig. 2A.- Prequirúrgico - RMN Corte Coronal: Lesión temporoparietal izquierda heterogénea con hiperintensidad de las meninges y a nivel de las cisuras interhemisféricas, así como en las cisternas basales que actúa como efecto de masa colapsando parcialmente el asta occipital del ventrículo lateral izquierdo y del 3er. Ventrículo.

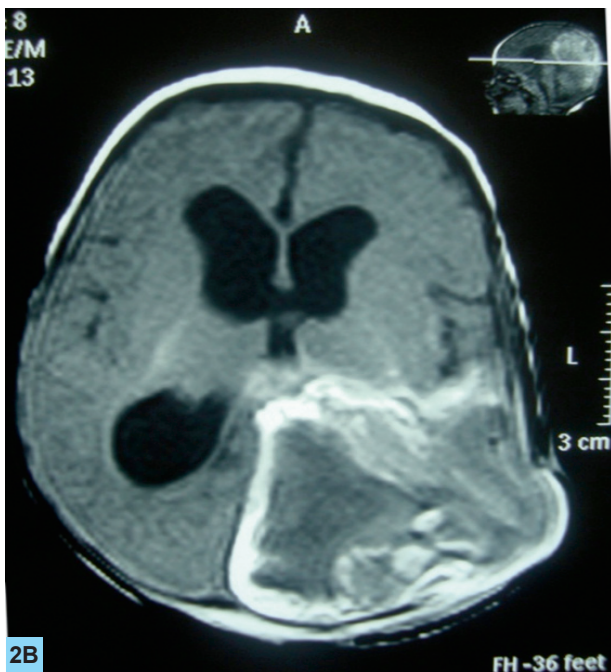


Fig. 2B.- Prequirúrgico - Corte Axial T1 Simple: Se aprecia colección extra axial hacia la región temporooccipital izquierda de probable origen infeccioso.

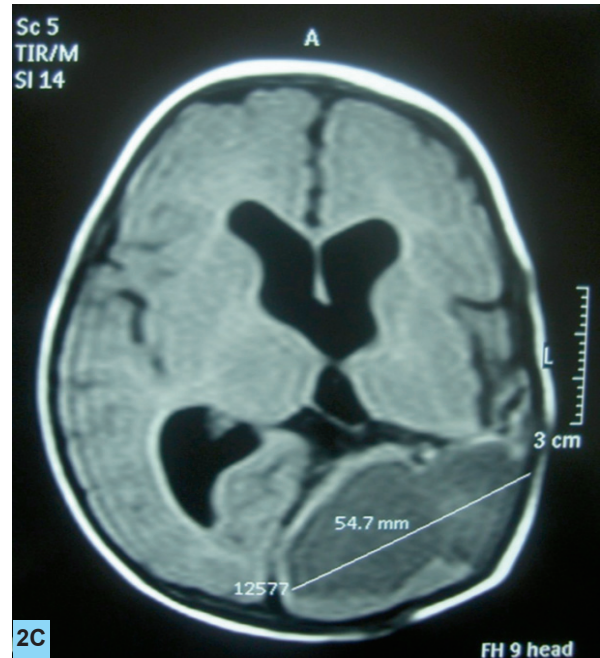
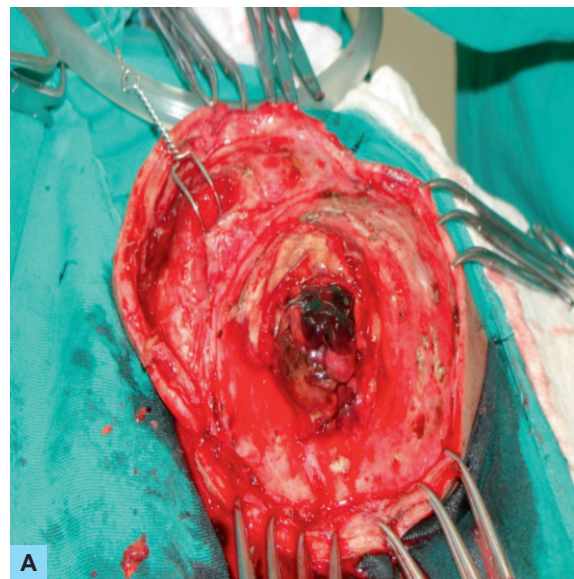


Fig. 2C.- Posquirúrgico - Corte Axial T1 Simple: Cambios por encefalomalacia hipointensa en T1 en relación a edema secundario a los antecedentes quirúrgicos.

Es reintervenida en nuestro Instituto presentando absceso, el mismo que fue drenado y además, masa tumoral, de la cual se realizó la exéresis subtotal (Fig. 3). No se presentan complicaciones posquirúrgicas.

Se realiza una RMN de control a los 2 meses del postoperatorio encontrando en región temporal y occipital izquierda una imagen hipointensa en T1 e hiperintensa en T2 posterior a contraste intravenoso que no presenta realce en su interior, asociado a área de encefalomalacia por su antecedente quirúrgico. (Fig. 2C).



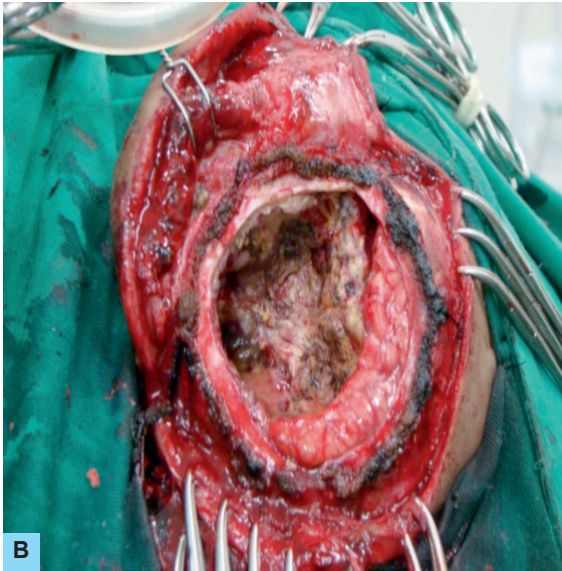


Fig. 3.- Foto del transquirúrgico, visión macroscópica. A) Antes de la resección, que muestra tumoración intraaxial parietal con área de necrosis tumoral central. B) Después de la exéresis subtotal, en la que se observa lecho tumoral.

Se realiza nuevo control de LCR, siendo negativo para malignidad, sin crecimiento bacteriano, mejora leucocitosis. Clínicamente presenta fontanelas normotensas, pupilas isocóricas, reactivas, estrabismo convergente, llanto normal.

Debido a la particularidad del caso se lo analiza con todo el staff de Neurocirugía para establecer la conducta postoperatoria a seguir. Considerando su edad y buena evolución, se decidió mantener conducta expectante, si hay evidencia clínica y/o radiológica de recidiva o progresión se planteará tratamiento de quimioterapia o cirugía.

A los tres meses de última cirugía presenta nuevamente herniación cerebral a través de defecto óseo sin aumento de perímetro cefálico. Una nueva RMN reporta recidiva tumoral cercana al área quirúrgica e inicia quimioterapia con Daunorrubicina y Temozolamida.

Existe mala respuesta tumoral, presentando progresión de enfermedad que al mes se caracteriza por irritabilidad, aumento de perímetro cefálico, encefalocele en la región del defecto óseo, pupilas isocóricas reactivas. Nueva TAC de cerebro revela aumento de masa tumoral que desplaza el cerebro.

Por todo ello se determina que la paciente está Fuera de Recursos Terapéuticos y pasa a Cuidados

Paliativos con analgésicos y corticoides. Finalmente hay abandono a los pocos meses de dichas medidas, con mal pronóstico.

DISCUSIÓN

Los tumores congénitos del Sistema Nervioso Central (SNC) constituyen un grupo infrecuente de tumores cuya incidencia oscila entre el 0.5 y el 11% de los tumores pediátricos del SNC, correspondiendo al 5 - 20% de muertes por neoplasia en este periodo de la vida.²

El Glioblastoma es, junto con el Meduloblastoma, la neoplasia en que más frecuentemente aparecen metástasis extraneurales. Su desfavorable evolución determina que las recidivas no sean tan frecuentes como en los Astrocitomas de medio y bajo grado, ya que lo impide la corta sobrevida de los pacientes.

Habitualmente, los Glioblastomas en edad infantil, son tumores hemisféricos de gran indiferenciación que han sido clasificados como Glioblastomas de aspecto meduloblástico. En los últimos años, las neoplasias indiferenciadas infantiles han sido incluidas bajo el término de Tumor Neuroectodérmico Primitivo (PNET), siendo siempre de una evolución y pronóstico desfavorable.

Desde el punto de vista microscópico, entre los Glioblastomas pueden identificarse tres tipos de elementos: células fusiformes, monstruosas o multiformes y células pequeñas redondas.⁷

Radiológicamente, representa el máximo de los Astrocitomas Malignos, y también es el tumor primitivo más frecuente. Aparece como una masa heterogénea que contiene áreas de necrosis, bordes irregulares e hipervascularización que predispone a las hemorragias que son habituales, como vimos en el caso reportado.^{4,8,9}

Al igual que en los adultos, todavía no se ha definido de forma exacta la mejor opción terapéutica para tratar los Astrocitomas Malignos infantiles. El "Tratamiento Estándar" continúa siendo la resección quirúrgica seguida de radioterapia del campo afectado, aunque el pronóstico sigue siendo malo.³

Últimamente se está utilizando Temozolomida asociada a radioterapia fraccionada y se consiguen supervivencias algo más prolongadas que las obtenidas con las pautas anteriores.^{5,6} Otros autores refieren una pobre respuesta a la Temozolomida, como ocurrió en el caso presentado.

CONCLUSIONES

- 1.- El Glioblastoma Multiforme congénito es una enfermedad muy rara, con pocos casos reportados a nivel mundial.
- 2.- Es de rápida evolución y mal pronóstico a pesar de emplear un tratamiento adecuado de exéresis tumoral junto con quimioterapia y/o radioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Escalona-Zapata J. Tumores del sistema nervioso central. Madrid:Editorial Complutense; 1996; p. 145
2. García-Foncillas J, Andion E, Jiménez E. Biología molecular. En: Arraez M, Herruzo I, Acha T, Benavides T, editores. Tumores del sistema nervioso central en el adulto y en la infancia. Madrid-Barcelona: Nova Sidonia Oncología y Hematología; 2003; p. 13-36.
3. Kulkarni A, Becker L, Jay V, Armstrong D, Drake J. Primary cerebellar glioblastomas multiforme in children. Report of four cases. J Neurosurg. 1999; 90: 546-50.
4. Katz D, Poe L, Winfield J, Corona R. A rare case of cerebellar glioblastoma multiforme in childhood: MR imaging. Clin Imaging. 1995; 19: 162-4.
5. Fine H. Radiotherapy Plus Adjuvant Temozolomide for the Treatment of Glioblastoma - A Paradigm Shift. Nat Pract Oncol. 2005; 2: 334-5.
6. Stupp R, Mason W, van den Bent M, Weller M, Fisher B, Taphoorn M, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. N Engl J Med. 2005; 352:987-96.
7. Perry A. Pathology and Molecular Diagnostics of Gliomas. XXXIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y la División Española de la Academia Internacional de Patología (SEAP-DEAIP); 2010 feb 4 - 5; Madrid, España.
8. Swischuk L. Radiología en el niño y en el recién nacido. Madrid: Marbán; 2005.
9. Orrison W. Neurorradiología. Madrid: Harcourt; 2001; p. 582.

Próximo Congreso Nacional de Oncología

SOLCA
NÚCLEO DE MACHALA
NOVIEMBRE 2012





**Sociedad de Lucha
Contra el Cáncer del Ecuador**

Visite nuestro portal

www.solca.med.ec

**Todo lo relacionado con el
Instituto Oncológico Nacional.**

MASTECTOMÍA RADICAL EN TUMOR PHYLLODES BENIGNO: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO.

RADICAL MASTECTOMY IN BENIGN PHYLLODES TUMOR: A CASE REPORT.

Dr. Antonio Jurado Bambino^(a), Dra. Rosario Ochoa Vasquez^(b), Dra. Diana Yépez Ramos^(b), Lic. Gladis Mora Veintimilla Mg.^(c)

^(a)*Cirujano Oncólogo-Reconstruccionista. Jefe del Servicio de Mastología*

^(b)*Médicos residentes del Servicio de Cirugía
SOLCA Guayaquil*

^(c)*Coordinadora de los programas de Cáncer "Centro de Salud Dra. Mabel Estupiñán" - MSP-Machala*

RESUMEN

El Tumor Phyllodes es una neoplasia fibroepitelial mamaria muy poco frecuente, representa el 0,3 a 0,9 % de todos los tumores mamarios y el 2 a 3% de los fibroepiteliales. Se presentan usualmente entre los 30 y 55 años de edad. Su nombre deriva del griego Phyllos u hojas, por las características de su crecimiento en capas concéntricas o estratificadas de tejido sólido fibroso. Esto produce una nodularidad cuyo centro mal vascularizado deriva en necrosis. Su tratamiento es quirúrgico y la extensión de la cirugía depende de las características del tumor y de la mama afectada. No se recomienda el vaciamiento ganglionar electivo dado al bajo compromiso metastático de este tipo de neoplasias. Debido a que esta patología es poco frecuente se decide presentar el siguiente caso de una paciente femenina de 40 años de edad con nódulo de mama izquierda de tres meses de evolución con diagnóstico de fibroadenoma.

Palabras clave: Neoplasia mamaria, Mastectomía, Tumor Phyllodes.

ABSTRACT

Phyllodes tumor is a very rare fibroepithelial breast neoplasm; it represents 0.3to 0.9%of all breast tumors and 2 to 3%of fibroepithelial tumors. It usually occurs in patients between 30 and 55 years of age. Its name derives from the Greek Phyllos or leaves, their growth characteristics in concentric layers or laminated fibrous solid tissue. This produces a poorly vascularized center nodularity which leads to necrosis. Treatment is surgical and the extent of surgery depends on the characteristics of the tumor and the affected breast. It is not recommended the elective lymphadenectomy given the low metastatic commitment to this type of tumors. Because this pathology is very rare, it is decided to present the following case of a female patient,40 years of age, with left breast lump, three months of diagnosis fibroadenoma evolution.

Key words.- Breast neoplasms, Neoplasia, Phyllodes, Phyllodes Tumor

CORRESPONDENCIA:

Dr: Antonio Jurado Bambino - Cirujano Oncólogo Reconstruccionista - Jefe del Servicio de Mastología, Solca Guayaquil
E-mail: antonio_jurado@hotmail.com - Telf.: 2288088

Fecha de recepción: 19 de abril de 2011 - Fecha de aceptación: 31 de octubre de 2011



INTRODUCCIÓN

El tumor phyllodes constituye una entidad benigna de la mama, derivada del tejido conectivo. Es una variedad de fibroadenoma canicular gigante.¹

La primera descripción detallada de esta entidad se atribuye a Johannes Müller, quien en 1838 describió un tipo de tumores de contenido quístico, aspecto carnoso y con hendiduras en su interior semejantes a las hojas de un libro, al que denominó Cistosarcoma Phyllodes. Presenta, además del nódulo voluminoso, dilatación venosa superficial, lo cual puede conllevar a ulceraciones y sobreinfección, dolor, etc. En 1981 la Organización Mundial de la Salud dio el nombre definitivo de Tumor Phyllodes. Este tumor posee dos componentes, uno estromal y otro epitelial. El componente epitelial es benigno, mientras que el estromal puede ser benigno o maligno; de allí que los tumores phyllodes se dividen en benignos, con bajo potencial de malignidad (o borderline) y malignos.²

Constituyen 0,3 a 1% de todas las neoplasias de mama y el 2 - 3% de todos los tumores fibroepiteliales mamarios. Son benignos en aproximadamente 75% de los casos, 15 a 18% son malignos y alrededor de 8% son limítrofes. Aunque pueden aparecer a cualquier edad, se presentan usualmente entre los 30 y 55 años de edad.³ Desde el punto de vista clínico el Tumor Phyllodes se puede presentar como una tumoración mamaria de consistencia firme, grisácea o blanquecina, bien delimitada, usualmente indolora, móvil y no adherida a planos profundos ni a piel. Puede ser redondeada o polilobulada y localizada en cualquier cuadrante de la mama. Su crecimiento consta con dos fases: una primera fase larga de crecimiento lento y una segunda de crecimiento rápido.

Microscópicamente puede observarse proliferación acentuada en el estroma, constituido por células fusiformes, en su mayoría fibroblastos y miofibroblastos, a veces con mitosis, atipias nucleares y pleomorfismo lo cual aumenta paralelamente con la celularidad y se correlaciona con la mayor incidencia de recurrencias.⁴ El tratamiento es quirúrgico, incluye escisión amplia o mastectomía simple y la extensión de la cirugía depende de las características del tumor y de la mama afectada.⁵

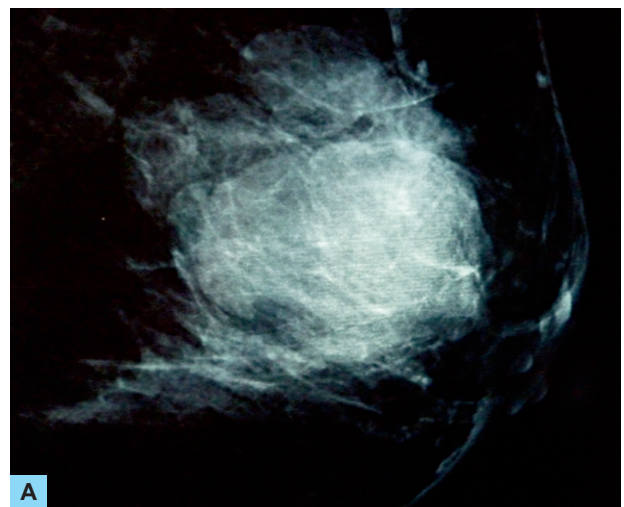
Se decide reportar el presente artículo, dada la particularidad del caso, ya que en nuestra paciente

el tumor infiltra el músculo pectoral y logra ubicarse detrás del mismo, lo cual no es habitual en estos casos.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 40 años de edad, valorada en SOLCA en el Servicio de Mastología, que presentó nódulo de mama izquierda de tres meses de evolución, sin antecedentes personales patológicos de importancia para este procedimiento. En el examen físico presentó nódulo bien delimitado con bordes lisos y móviles de aproximadamente 2,0 x 3,0 x 2,0 cm. Se procede a estadificar la neoplasia, mediante la realización de estudios complementarios, entre ellos radiografía de tórax, ecografía mamaria y mamografía. Se realizó biopsia excéresis que reportó Fibroadenoma.

Estuvo en controles periódicos aproximadamente por 1 año y luego presenta nueva tumoración en unión de cuadrante superior de mama izquierda aproximadamente 5,0 cm. La mamografía reporta patrón radiológico denso asimétrico, mama izquierda, imágenes nodulares radiopacas, la de mayor tamaño de 51 x 34 mm y otros dos nódulos de 23 y 27 mm bien delimitados sin microcalcificaciones. También se observa imagen menor de 1 cm en región retroareolar. Se realiza resección con resultado histopatológico de Tumor Filodes benigno con borde quirúrgico de escasas micras. La paciente discontinúa sus controles médicos. A los 18 meses acude nuevamente con tumoración en mama izquierda (Fig. 1), por lo que se programa para mastectomía radical modificada y reconstrucción inmediata con expansor mamario y estudio por congelación para descartar Tumor Filodes Maligno. La paciente no aceptó reconstrucción inmediata.



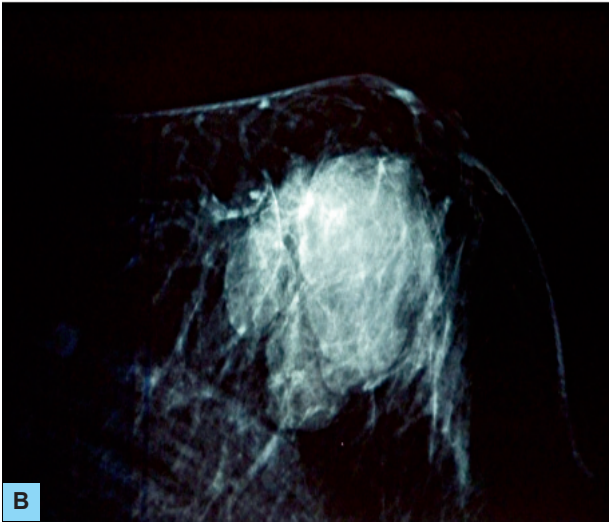


Fig. 1 Mamografía Izquierda - Proyecciones A) Media lateral y B) Cráneo Caudal: Hacia la unión de los cuadrantes superiores, unión de los cuadrantes inferiores y retroareolar existen imágenes nodulares de contornos bien definidos, las de mayor tamaño en número de 2 que miden alrededor de 5,7 cms, existiendo otras de menor tamaño de 2 cm. Todas ellas están rodeadas de un fino halo radiolúcido, formaciones ganglionares axilares de tamaño y morfología normal.

Al mes se realiza mastectomía radical izquierda en la que se detecta otra tumoración del pectoral mayor de aproximadamente 3,0 x 4,0 cm por lo que se realiza resección muscular con bordes oncológicos. Se envió la pieza para estudio histopatológico y se diagnostica Tumor Filodes Benigno con bordes quirúrgicos libres. Por el tamaño tumoral y frecuente recidivas, se decidió realizar linfadenectomía de nivel I y II (Fig. 2).

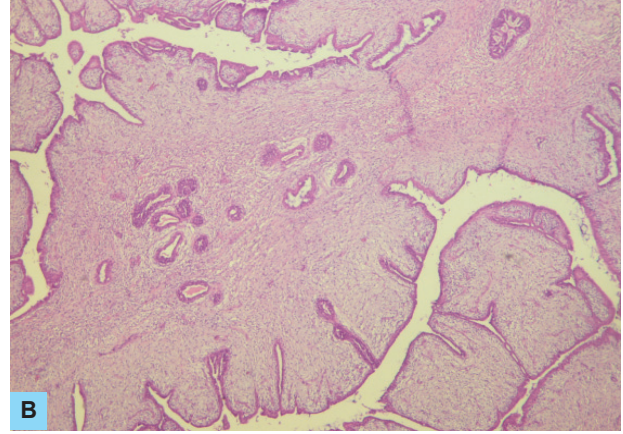
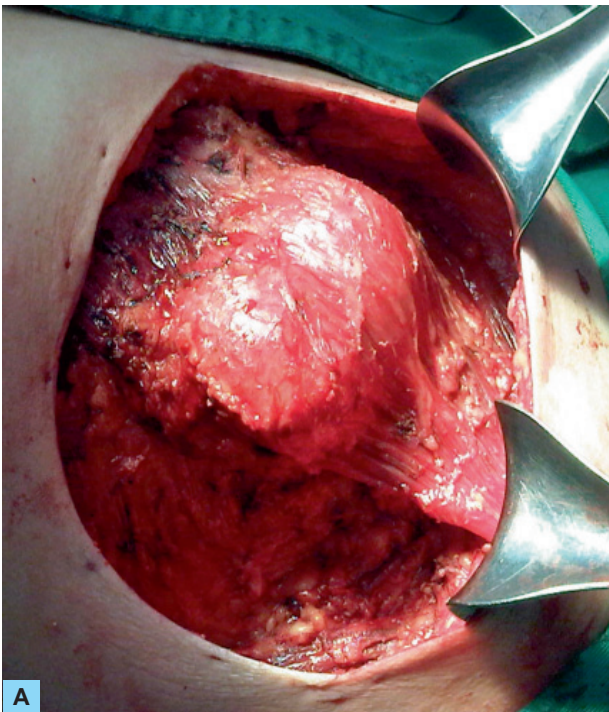


Fig. 2.- A) Macroscopía: Pieza de mastectomía radical en la que se observa en el borde superior la protrusión de tumor mamario. B) Estudio histopatológico definitivo que muestra hiper celularidad estromal moderada, pequeño pleomorfismo celular, mitosis limitadas y márgenes delimitados. Tinción Hematoxilina - Eosina (10x)

El estudio histopatológico definitivo confirmó hiper celularidad estromal moderada, pequeño pleomorfismo celular, mitosis limitadas y márgenes delimitados; diagnóstico de Tumor Phyllodes.

Durante la cirugía se encuentra además una tumoración retroareolar pectoral de aproximadamente 6 cm, por lo que se realiza resección del musculo pectoral junto con la tumoración. En el estudio por congelación se reportó Tumor Phyllodes, todos los bordes libres de tumor y ganglios axilares libres. La paciente actualmente está en controles, presenta buena cicatrización sin signos de recidiva tumoral.

DISCUSIÓN

Los Tumores Phyllodes son definidos normalmente como tumores fibroepiteliales de la mama en los que el estroma es más abundante y más celular que en los fibroadenomas; que forman parte del diagnóstico diferencial, pudiendo confundir el diagnóstico si no se los sospecha. Tienen un patrón arquitectural más complejo y a menudo mayor grado de pleomorfismo en las células estromales.¹

Esta patología es benigna, aunque por el tamaño que adopta la nodularidad, el rápido crecimiento, la dilatación venosa, ulceración y sobreinfección, lo transforma en una entidad agresiva. Tiene gran poder de destrucción locorregional y es altamente

recidivante como el caso presentado, coincidiendo con lo reportado por Daniel Orea Estudillo y colaboradores.³ Es infrecuente y un bajo porcentaje puede transformarse en una variedad de Sarcoma derivado de Phyllodes. Su diagnóstico es clínico-mamográfico de sospecha e histopatológico de certeza.⁵ Su manejo terapéutico y pronóstico depende en gran parte de una clasificación histológica certera. Actualmente la clasificación de Norris y Taylor, modificada por Azzopardi, es la que tiene mayor aceptación.² (Tabla 1)

Tabla 1: Características histológicas de los subgrupos de Tumor Phyllodes

	Benigno	Borderline	Maligno
Hiper celularidad estromal	Moderada	Moderada	Marcada
Pleomorfismo celular	Pequeño	Moderado	Marcado
Mitosis	Muy pocas	Intermedias	Numerosas
Márgenes	Bien delimitados	Intermedios	Invasivos
Patrón estromal	Distribución uniforme	Expansión heterogénea	Marcado sobrecrecimiento estromal
Diferenciación estromal heteróloga	Rara	Rara	No infrecuente
Distribución	60%	20%	20%

En el presente caso se diagnosticó Tumor Phyllodes benigno por las siguientes características: hiper celularidad estromal moderada, pequeño pleomorfismo celular, mitosis limitadas y márgenes delimitados.

La cirugía es el tratamiento de elección. El procedimiento ideal para los Tumores Phyllodes benignos podría ser resección local amplia dejando un margen de tejido mamario normal alrededor de la lesión de 1 o 2 cm⁵, como lo realizado al inicio en esta paciente. La mastectomía también podría ser considerada para aquellas pacientes con grandes tumores o múltiples recidivas que no den un aspecto morfológico y funcional para conservar la mama.

La afección de los ganglios linfáticos no es común, pero se suele aprovechar el tiempo quirúrgico cuando hay sospecha de otro tumor, o por el aspecto macroscópico de los ganglios. Lo cual se realiza más por estadificación y seguridad que por el pronóstico o tratamiento. La alternativa de reconstrucción inmediata, luego de confirmar la benignidad es beneficiosa para las pacientes. En el caso presentado la paciente no aceptó la

reconstrucción por múltiples factores.

CONCLUSIONES

Los Tumores Phyllodes de la mama y su variante maligna, el Cistosarcoma Phyllodes son lesiones con características particulares y curso clínico variable. Pueden inesperadamente tener crecimiento rápido y ser agresivas llegando a la destrucción mamaria con alta recidiva. Si no son tratados en forma oportuna pueden dejar secuelas que afecten el estado social, laboral, psicológico y estético de la mujer. El tratamiento aceptado en la actualidad es la cirugía. Debe reportarse de manera sistemática las variantes histológicas que permitan estimar el comportamiento y agresividad del tumor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goromed A, Zibelman O, Lenkovich R, Borda L, Gorodner A, Mur F, et al. Tumor phyllodes: tumor benigno de comportamiento maligno. Artículo de comunicaciones Científicas y Tecnológicas. Chaco: Universidad Nacional del Nordeste (Argentina), Secretaria General de Ciencia y Técnica. Instituto de Medicina Regional. Área de prevención oncológica. UNNE; 2009. Resolución N° 765/07 CD.
2. Beskow G, Vera M, Gitter U, Harvey G. Cistosarcoma phyllodes: presentación de un caso clínico. Rev posg VI Cat Med. Dic 2007;(176):9-12.
3. Orea D, Jaimes L, Bernal J. Tumor phyllodes en un paciente pediátrico – informe de un caso clínico y revisión de la literatura. Cir Ciruj. 2008;76(2):165-168
4. Gonzalo I, Fernandez-Carro A, Meneses M. Tumor Phyllodes de mama. Clin Invest Ginecol Obstet. 2010; 37(2):82-4.
5. Gómez A, Velázquez Y, Nasser S. Tumor Phyllodes Maligno. A propósito de un caso. Rev venez oncol. 2008; 20(3):161-164.

HISTIOCITOMA FIBROSO MALIGNO DE TIPO INFLAMATORIO DE ALTO GRADO DE MALIGNIDAD. A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO.

MALIGNANT FIBROUS HISTIOCYTOMA OF INFLAMMATORY TYPE OF HIGH DEGREE OF MALIGNANCY. A CASE REPORT.

Dr. Mariano Morales Baidal^(a), Dr. Willian Ortiz Sánchez^(b), Dr. Jorge Zaldúa Vélez^(c), Dr. César Arévalo Washima^(d)

^(a)Médico Clínico Tratante, Jefe del Departamento de Docencia e Investigación

^(b)Cirujano Oncólogo. Jefe del Servicio de Cirugía

^(c)Médico Patólogo. Jefe del Departamento de Patología

^(d)Médico Residente Asistencial
Solca Machala

La información del presente manuscrito, fue presentada en el Staff Clínico de SOLCA Machala Enero del 2010; en la Sala de Conferencia del Núcleo.

RESUMEN

Presentamos el caso de paciente femenina de 22 años, con masa abdominal, que fue sometida a laparotomía exploratoria, donde se evidenció tumor retroperitoneal infiltrante a varios órganos abdominales, se realizó extirpación total de la tumoración, con estudio histopatológico e inmunohistoquímico que documenta Histiocitoma Fibroso Maligno de Tipo Inflamatorio de Alto Grado de Malignidad. Esta patología tiene una baja frecuencia de presentación y es de alta malignidad. Realizamos una revisión de la literatura sobre su presentación clínica, diagnóstico y manejo terapéutico actual.

Palabras clave.- Histiocitoma, Inmunohistoquímica, Retroperitoneal.

ABSTRACT

We present a female patient of 22 years old with abdominal mass that was subjected to exploratory laparotomy and evidenced a retroperitoneal tumor infiltrating various abdominal organs. A total tumor excision was performed along with histopathological and immunohistochemical studies to document a Malignant Fibrous Histiocytoma Inflammatory Type with a high degree of malignancy, whose frequency of occurrence is low and highly malignant.

We reviewed the literature on the clinical presentation, diagnosis and current therapeutic management.

Key Words.- Histiocytoma, Immunohistochemical, retroperitoneal

CORRESPONDENCIA:

Dr. Mariano Morales Baidal - Solca Machala - Calle Guabo y Tarqui SN - Telf.: 072938050
mmorales@solca.med.ec / mresidentes@solca.org.ec

Fecha de recepción: 26 de mayo de 2011 - Fecha de aprobación: 25 de octubre de 2011

INTRODUCCIÓN

El retroperitoneo es un espacio real, que contiene estructuras de origen meso y ectodérmico, a partir de las cuales, se van a formar neoplasias benignas o malignas, siendo estas últimas las más frecuentes y de diagnóstico tardío. Un 35% de ellas, corresponden a los sarcomas, dentro de los cuales se encuentra descrito el Histiocitoma Fibroso.¹⁻⁶

Exponemos el caso y revisión bibliográfica de Histiocitoma Fibroso Maligno de tipo inflamatorio de alto grado de malignidad, dada la poca frecuencia de su presentación.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino de 22 años, con antecedentes de Síndrome Depresivo Mayor en tratamiento, que acude al Núcleo de Solca de Machala, con cuadro clínico de hiporexia, distensión abdominal, pérdida ponderal de peso, presencia de masa abdominal y fiebre, de 1 año de evolución, que se exacerba 1 mes antes del ingreso.

El examen físico permitió documentar taquicardia sobre 100 latidos por minuto; a la inspección presentó, palidez generalizada, caquexia, abdomen globuloso, distendido. En hemiabdomen izquierdo se palpa masa dura, no móvil, dolorosa, onda ascítica positiva, ruidos hidroaéreos conservados.

La analítica sanguínea revela leucocitosis de 16.580 con predominio de segmentados del 83%, alargamiento de TP: 16.90 y TPT: 43.30, TGO: 119.0, TGP: 89.50, GGT: 301, FA: 453.0, LDH: 147.0. Se realizó Tomografía Axial Computarizada (TAC) simple de abdomen (Fig. 1) que reportó líquido libre en gran cantidad, masa quística con tabiques tenues de 241 x 90 x 140 mm de ubicación retroperitoneal.

Por lo cual fue tamizada para protocolo de Laparotomía Exploradora, en donde se encontró líquido ascítico 2.400 cc, tumor retroperitoneal el cual infiltra el colon transverso, bazo, diafragma izquierdo, estómago y ángulo esplenocólico, fijado a pared abdominal y costal. Se realizó resección de tumor retroperitoneal multivisceral, resección de colon transverso con anastomosis colocolónica (colon descendente), esplenectomía, reparación de diafragma y colocación de tubo de tórax. Se envió masa de 2 cm procedente de peritoneo a estudio transoperatorio, con reporte positivo para malignidad.

La pieza quirúrgica que revela tumor de 2.300 gramos de 15 x 11 cm de consistencia firme, superficie multinodular de color violáceo. (Fig. 2)



Fig. 1.- TAC abdomen y pelvis: Vista panorámica de masa abdominal retroperitoneal.



Fig. 2.- La pieza quirúrgica que infiltra macroscópicamente colon transverso, bazo, hemidiafragma izquierdo.

El estudio microscópico informa tumor constituido por proliferación de células xantomatosas con citoplasma amplio, de núcleos grandes, pleomórficos, algunos binucleares, con nucléolo prominente y mitosis atípicas, que se acompañan de abundantes células inflamatorias como polimorfonucleares, linfocitos, células plasmáticas, el estroma es edematoso con numerosos vasos sanguíneos pequeños. Presenta zonas de tipo mixoide y áreas de células fusiformes en un patrón fascicular o estoriforme además de necrosis y hemorragia. Se pone en contacto con la cápsula esplénica sin infiltrado y está separado del colon por una capa de tejido adiposo. La mucosa

del colon presenta cambios leves y presencia de folículos linfocitos.

Se realizaron pruebas de Inmunohistoquímica (I.H.Q) con positividad para CD68 y negativo para otros marcadores inflamatorios. Por lo cual se documenta Histiocitoma Fibroso Maligno, tipo inflamatorio de alto grado de malignidad, mostrando mantos de células xantomatosas entremezcladas con células inflamatorias. (Fig. 3)

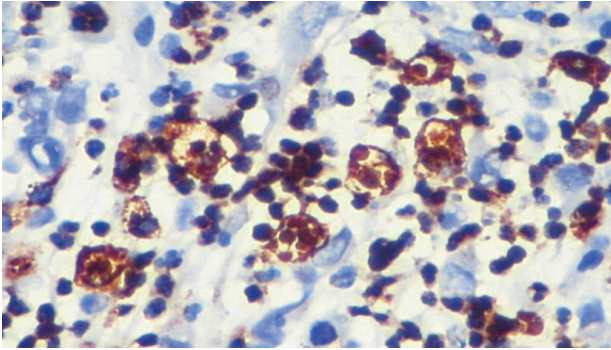


Fig. 3.- Histiocitoma fibroso maligno, tipo inflamatorio. Inmunohistoquímica positiva para CD-68. (100x).

La paciente cursó postoperatorio sin novedades clínicas quirúrgicas. A su egreso hospitalario todos los estudios de extensión fueron negativos para metástasis. En sesión conjunta de Comité de Tumores Abdominales, se decidió que la paciente sea sometida a tratamiento complementario con Radioterapia, por lo cual se decidió transferencia interinstitucional para realización de tratamiento propuesto. Sin embargo, la paciente fallece dos meses después en un hospital cantonal de su lugar de origen, por evolución natural de su enfermedad de base, sin haber completado el tratamiento propuesto mientras era transferida a este núcleo.

Los familiares no aceptaron el estudio de necropsia en el hospital donde falleció, por lo cual no documentamos la causa exacta de fallecimiento.

DISCUSIÓN

Los sarcomas retroperitoneales constituyen menos del 1% de todas las neoplasias malignas, tienen mayor incidencia entre la 4ta y 6ta década de vida, con afectación igual a ambos sexos.^{3,4}

Se clasifican en Liposarcoma, Leiomiomas, Histiocitoma Fibroso Maligno, Schwannoma Maligno

y Fibrosarcoma. Siendo el Histiocitoma Fibroso, el sarcoma de tejidos blandos más frecuente de la edad adulta.^{1,2,5}

Se localiza predominantemente en extremidades,¹⁻⁵ siendo el retroperitoneo el segundo lugar, con una frecuencia de 12 al 15%.^{1,2,5} En el caso presentado esta es la ubicación de la masa, conforme a lo reportado por la literatura.

Sobre su histogénesis se acepta la hipótesis de que proviene de las células mesenquimales pluripotenciales, lo cual explica que a veces coincida con lipo o fibrosarcoma o enfermedades hematológicas.^{1,2,5}

Macroscópicamente adquieren gran tamaño, son multinodulares y pobremente encapsulados, con áreas de hemorragia y necrosis. Histológicamente se caracterizan por su amplio pleomorfismo y la presencia de histiocitos y fibroblastos. Tiene diversas variantes fibroso de células gigantes, inflamatorias y mixoides que es la menos agresiva.^{1,2,5}

Debido a su heterogeneidad requieren de la Inmunohistoquímica para su correcta clasificación, para diferenciarlos de otras neoplasias.⁷ Suele mostrar positividad para los marcadores CD68, quimiotripsina, tripsina y Ki67.¹ En el presente caso dio positivo para CD68.

Clínicamente se expresa con dolor abdominal, pérdida de peso, náusea y vómito. Otros síntomas como hernias, varicocele, están asociados al crecimiento del tumor.¹⁻⁵

Ocasionalmente se puede palpar la masa abdominal y encontrar en los análisis sanguíneos, leucocitosis, elevación de nitrogenados y VSG.¹ Este cuadro clínico se correlaciona con el descrito por la paciente.

Entre los exámenes complementarios que tienen mayor utilidad para el diagnóstico están; la TAC de abdomen que establece el origen retroperitoneal del tumor, su composición, densidad, extensión y relación con órganos vecinos y la Resonancia Magnética que delimita mejor las relaciones anatómicas, definiendo la malignidad con bastante precisión.¹⁻⁴

El tratamiento de esta entidad es la resección quirúrgica amplia y completa, que sigue siendo el pilar fundamental, otros como la radioterapia y la quimioterapia no han probado su eficacia.¹⁻⁵ En el presente caso, aunque se realizó procedimiento quirúrgico amplio, también se recomendó administrar radioterapia. Se ha planteado la utilización de quimioterápicos de los cuales actualmente la única combinación efectiva es la que incluye Adriamicina, DTYC (Dimetil-Triazeno-Imidazol-Carbosamida) y Vincristina.^{1,2,5}

Los estudios de casos y literatura sobre el manejo terapéutico del Histiocitoma Fibroso Maligno destacan una alta tasa de recidiva, cerca de un 50 a 80% de casos, lo que está relacionado directamente con su naturaleza, tamaño, grado y estadio.^{1,2,5}

Los sitios de metástasis más frecuentes son pulmón, hígado, hueso y médula ósea.^{1,2,5}

CONCLUSIONES

La agresividad en la presentación de este tipo de tumor, se correlaciona con la literatura que reporta una tasa de supervivencia de alrededor de 60% a los 2 años, con un alto índice de recidiva local y metástasis.

El pilar fundamental en el tratamiento continúa siendo la cirugía. Aunque se han empleado tratamientos alternativos como la radioterapia y la quimioterapia, no se han obtenido resultados satisfactorios con su empleo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gimeno V, Bozquet M, Gómez I, Delgado F, Arlandis S, Jiménez J. Histiocitoma maligno retroperitoneal con infiltración de órganos vecinos. *Actas Urol Esp.* (seriada en línea). 2007 (citada 2009 Dic 18); 31(5): (6 páginas). Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/ae/v31n5/v31n5a20.pdf>
2. Argüelles E, Congregado C, Medina R, Pascual del Pobil J. Histiocitoma maligno fibroso retroperitoneal. *Actas Urol Esp.* (seriada en línea). 2004 (citada 2009 Dic 18); 28: (3 páginas). Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/ae/v28n8/nota7.pdf>
3. De Obaldía G, Ortega B. Experiencia en el manejo quirúrgico de sarcomas retroperitoneales en el CMN 20 de noviembre ISSSTE. *Rev Ins Nac Cancerol Mex.* (seriada en línea). 2000 (citada 2009 Dic 18); 46: (5 páginas). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/cancer/ca-2000/ca004d.pdf>
4. Medina-Villaseñor E, Martínez-Macías R, Díaz-Rodríguez L, Barra-Martínez R, De la Garza-Navarro J, Quezada-Adame I, et al. Sarcomas retroperitoneales/retroperitoneal sarcomas. *Rev Cir Gen.* (seriada en línea). 2006 (citada 2009 Dic 20); 28: (6 páginas). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/cirgen/cg-2006/cg062c.pdf>
5. Cruz L, Nacif S, Aguirre F. Histiocitoma Fibroso Maligno. Comunicación de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev de Esp Méd-Quir.* (seriada en línea). 2008 (citada 2009 Dic 25); 13: (5 páginas). Disponible en: <http://issste-cmn20n.gob.mx/Revistas/REVISTA%20JUL-SEP%2008.pdf>
6. Usandivaras J, Díaz S. Resección de tumores retroperitoneales/ retroperitoneal tumors resection. *Rev Med Tuc.* (seriada en línea). 2001(citada 2009 Dic 25);7: (10 páginas). Disponible en: <http://es.scribd.com/doc/49696570/7/Intestino-delgado>.
7. Cruz J, Martínez I, Caballero I, Pérez L. Análisis del término Histiocitoma Fibroso Maligno Pleomórfico. Un estudio de los sarcomas pleomórficos de partes blandas. *Rev Cubana Oncol.* (seriada en línea). 1999 (citada 2009 Dic 25); 15: (5 páginas). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/onc/vol15_1_99/onc02199.htm.

LEIOMIOSARCOMA DE PRÓSTATA. PRESENTACIÓN DE UN CASO.

LEIOMYOSARCOMA OF THE PROSTATE. A CASE REPORT.

Dra. Yoanna Ivette Flores Vega^(a), Dra. Yaniurka Cruz Camejo^(a), Dr. Jorge A. González Hernández^(b), Dr. Antonio Bouzó López^(b), Dr. Celestino Labori Carda^(b), Dr. Jorge Rodríguez Machado^(c), Dr. Julio Jesús Jiménez Galainena^(d)

^(a)Especialista de 1er Grado en Oncología, servicio Medicina Oncológica.

^(b)Especialista de 1er Grado en Urología, servicio de Urología.

^(c)Especialista de 2do Grado de Oncología, servicio de Radioterapia.

^(d)Especialista de 2do Grado en Anatomía Patológica, servicio Anatomía Patológica.

Instituto Nacional de Oncología y Radiología - La Habana - Cuba.

RESUMEN

El Leiomioma de próstata es un tumor que supone menos del 0,1% de las neoplasias a este nivel, no existen factores pronósticos claros, aunque la resección completa del mismo y el bajo grado histológico pueden ser predictivos. La supervivencia de estos pacientes es baja. En nuestro trabajo presentamos un caso de dicha patología, atendido en nuestro hospital, ya que no es frecuente en el país, ni en el mundo. Se ha estudiado su evolución clínica, grado histológico y perfil inmunohistoquímico. El paciente resultó ser un Leiomioma grado II, en estos momentos se mantiene libre de enfermedad, no se realizó tratamiento adyuvante. El diagnóstico diferencial de los pacientes en edad avanzada se realiza con la hiperplasia benigna gigante; en pacientes jóvenes, con el absceso prostático y tumores rectales como, Leiomiomas y el Leiomioma o tumores del estroma gastrointestinal a cualquier edad. Las células tumorales fueron positivas para Vimentina, Desmina, Alfa-actina, CD68 y Ki 67 35%.

Palabras clave: Inmunohistoquímica, Leiomioma, Próstata.

ABSTRACT

The prostate Leiomyoma is a tumor that supposes less than 0.1 % of the neoplasm of the prostate. Factors for obvious prognoses do not exist, although the complete resection of the same and the low histological degree can be predictive. The survival of these patients is low. A case is presented of the aforementioned pathology treated at our hospital. Clinical evolution and histological degrees have been studied, as well as immunohistochemical profile. The patient turned out to be a Leiomyoma grade II, in these moments keeps disease free, without adjuvant treatment. The differential diagnosis of the patients in advanced age is carried out with giant benign hyperplasia; in young patients, the prostatic abscess and rectal tumors as, Leiomyomas and Leiomyoma or prostatic stromal sarcomas, to any age. Cells tumors were positive for Vimentin, Desmin, Alpha actin, CD68 and Ki 67 35 %.

Keywords.- Immunohistochemistry, Leiomyoma, Prostate.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Yoanna Ivette Flores Vega - Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología
29 y F. Plaza. Ciudad de la Habana .Cuba CP10400 - E-mail: yflores@infomed.sld.cu
Fecha de recepción: 18 de Agosto de 2010 - Fecha de aceptación: 12 de Octubre de 2011

INTRODUCCIÓN

El Leiomiosarcoma de próstata es una neoplasia del músculo liso de dicha glándula, es raro y representa menos de 0,1% de todas las afecciones malignas de esta localización. Es el más común de los sarcomas de la próstata en el adulto, reportándose entre un 38 - 52% de los pacientes. Su etiología es desconocida.¹⁻⁴

La mayor parte ocurre en pacientes de edades entre 41 y 78 años con una media de 61 años. Generalmente el paciente debuta con signos y síntomas de obstrucción urinaria, asociado a hematuria, dolor perineal, constipación y pérdida de peso. Al examen físico por tacto rectal podemos encontrar un crecimiento inespecífico de la glándula. El antígeno prostático de superficie (PSA), generalmente se encuentra en límites normales.

El diagnóstico se realiza comúnmente por biopsia guiada por ultrasonido transrectal o resección transuretral. Algunos pacientes debutan desde el diagnóstico con metástasis, usualmente en pulmón y en hígado.⁵⁻⁸

CASO CLÍNICO

Paciente de 46 años con antecedentes de hipertensión arterial que en septiembre del 2009 comienza con disminución en la cantidad de la orina, molestias en forma de opresión a nivel de la pelvis. Es atendido en Hospital Oncológico de Camagüey, Cuba, donde comienza a estudiarse.

Se realiza ultrasonido abdominal que detecta a nivel de la próstata en lóbulo medio lesión nodular de 11 x 9 mm.

Se realizó RTU (Resección transuretral) y las muestras de tejido se envían a estudio patológico que informa Leiomiosarcoma de próstata.

Luego es remitido al Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) Cuba, donde se decide revisar las láminas enviadas de otro centro, a las mismas se le realizan técnicas de inmunohistoquímica. Se informa como un Leiomiosarcoma moderadamente diferenciado. Vimentina (+), Desmina (+), Alfa-actina (+) focal, CD68 (+), Citokeratina (-), S-100(-), Enolasa neuroespecífica (NSE) (-) y Ki-67 35%. (Fig. 1)

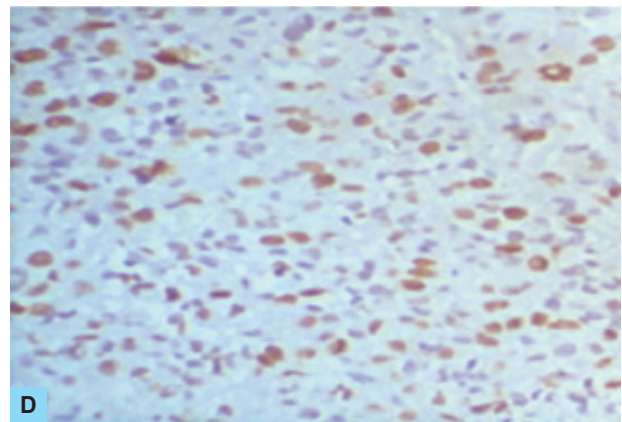
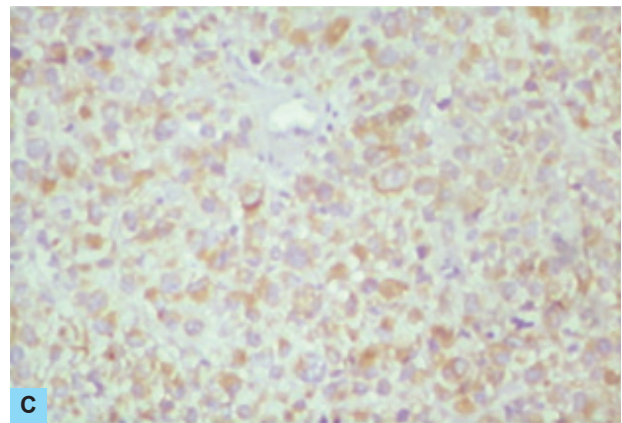
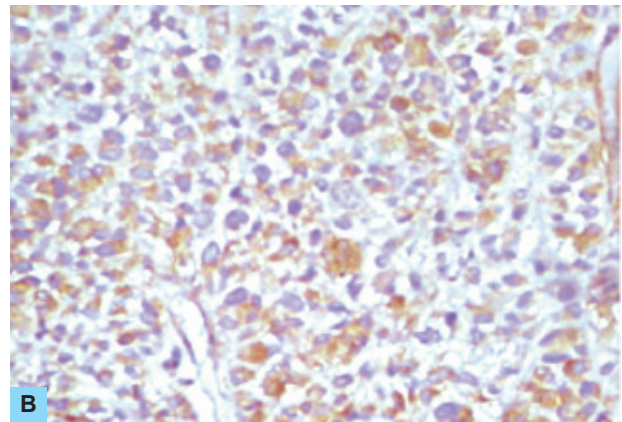
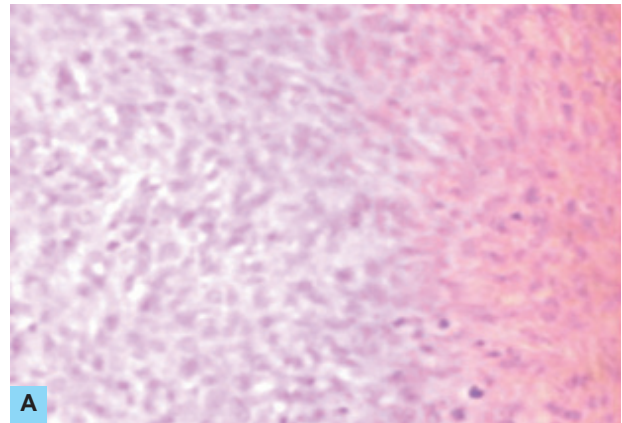


Fig. 1.- Leiomiocarcinoma de próstata. Tinciones de A) Hematoxilina y Eosina y de Inmunohistoquímica: B) Vimentina C) Desmina D) Ki -67. (20x)

En febrero del 2010 se realiza ultrasonido transrectal apreciándose en zona central, lesión hiperecogénica nodular, bien definida, que mide 10 x 9 mm de bordes irregulares con pequeñas calcificaciones que impresionan respetar el suelo vesical. (Fig.2)

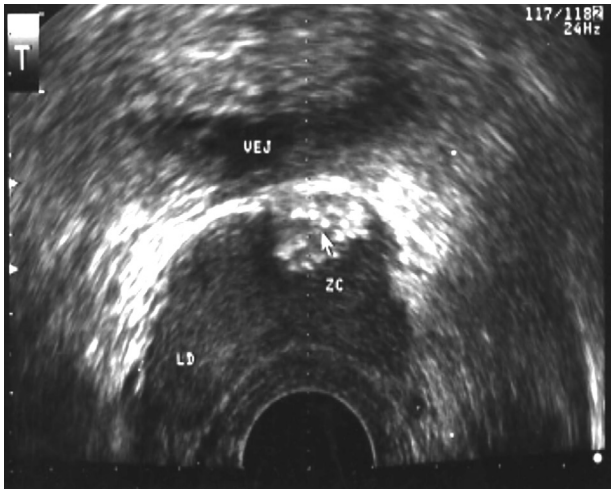


Fig. 2.- Ultrasonido transrectal observándose a nivel de la próstata, hacia la zona central, lesión nodular bien definida que mide 10x9 mm de bordes irregulares con pequeñas calcificaciones.

Se decide realizar Prostatectomía radical con resección completa de la masa confirmándose posteriormente el diagnóstico histológico de Leiomiosarcoma.

Actualmente el paciente se encuentra libre de enfermedad, se decidió no realizar tratamiento adyuvante y mantener bajo observación estricta. No se han reportado complicaciones tras el tratamiento quirúrgico.

DISCUSIÓN

El Leiomiosarcoma de próstata es un tumor muy infrecuente que supone aproximadamente el 0,1% de los tumores malignos de la próstata. Generalmente de curso muy agresivo y con un tiempo de supervivencia variable.⁶

Está asociado a una alta incidencia de recidivas locales y al desarrollo de metástasis, localizada frecuentemente en pulmón, hígado, pared abdominal o riñón. Con frecuencia, en el momento del diagnóstico, son irresecables por su gran tamaño y su tendencia a infiltrar los tejidos y órganos adyacentes.^{6,9}

El diagnóstico de una masa prostática incluye los síntomas urinarios anteriormente descritos, así como, los datos del examen físico, incluyendo el tacto rectal. Entre los estudios imagenológicos se encuentran: el ultrasonido transrectal y la tomografía axial computarizada abdomino-pélvica.

El estudio histológico ya sea por biopsia ecodirigida o resección transuretral es imprescindible para el diagnóstico de estos pacientes. Así también los estudios de Inmunohistoquímica, son muy útiles dando el diagnóstico diferencial entre las diferentes variedades de Sarcoma, además del grado de diferenciación del mismo.

El diagnóstico diferencial clínico de una masa prostática incluye en pacientes de edad avanzada la hiperplasia benigna gigante; en pacientes jóvenes, con el absceso prostático y tumores rectales como, Leiomiomas, Leiomiosarcoma o tumores del estroma gastrointestinal (GIST) a cualquier edad. Histológicamente hay que añadir, en el diagnóstico diferencial, el sarcoma del estroma prostático y el tumor Phyllodes de la próstata.

El primero de ellos es un tumor maligno derivado del estroma de la próstata que atrapa elementos epiteliales hiperplásicos, con un perfil inmunohistoquímico diferente al Leiomiosarcoma, positivo para Vimentina y CD-34 y negativo para Actina y Desmina.

El tumor Phyllodes de la próstata consiste en una proliferación del estroma prostático con áreas de atipia entremezcladas con otras normales. Sin embargo el Leiomiosarcoma de próstata tiene un perfil inmunohistoquímico diferente. Las células tumorales comúnmente expresan Vimentina, Actina y Desmina y en 25% expresan citoqueratinas.^{10,11}

El tratamiento de estos pacientes incluye la cirugía, radioterapia y quimioterapia ya sean estas últimas neoadyuvante o adyuvantes.^{12,13} El pronóstico de estos pacientes es pobre, entre un 50 - 75% fallecen entre 2 y 5 años.¹⁴⁻¹⁵

CONCLUSIONES

El Leiomiosarcoma de la próstata es un tumor poco frecuente que habitualmente es de gran tamaño en el momento del diagnóstico y como consecuencia de ello es irresecable. El curso clínico es agresivo

aunque es variable el tiempo de supervivencia dependiendo del grado histológico del tumor y de la posibilidad o no de realizar un tratamiento quirúrgico radical.

Bibliografía

1. Janet N, May W. Sarcoma of the prostate: A single institutional review. *Am J Clin Oncol*. 2009 Feb; 32(1):27-9.
2. Ren F, Lu J. Adult prostate sarcoma: radiological-clinical correlation. *Clin Radiolog*. 2009 Feb; 64(2):171-7.
3. Vandoros G, Manolidis T. Leiomyosarcoma of the prostate: Case report and review of 54 previously published cases. *Sarcoma*. 2008 Nov 18; 2008. doi:10.1155/2008/458709. Epub PMID: PMC2586161
4. Wang K, Wu B, Zhang Y. Adult prostate sarcoma: A report of 6 cases with clinical analysis. *Zhoanghua Nan Ke Xue*. 2007 Jul; 13(7):617-9.
5. Miedlerand J, Maclennan T. Leiomyosarcoma of the prostate. *J Urol*. 2007 Aug; 178(2):668.
6. Dotan Z, Tal R, Golinjani D, Snyder M, Antonescu C, Brennan M, et al. Adult genitourinary Sarcoma: The 25 year Memorial Sloak- Kettering experience. *J Urol*. 2006 Nov; 176(5):2033- 8.
7. Tazi K, Moudouni S, Elfassi J, Kountani A, Ibnatlya A, Hachimi M, et al. Leiomyosarcoma of the prostate: A study of two cases. *Ann Urol*. 2001 Jan; 35(1):56-9.
8. Lida K, Tanaka M, Matsumoto S, Takenchi T, Yamaguchi K, Nishimura Y, et al. Leiomyosarcoma of the prostate: Report of two cases. *Hriyokika Kiyu*. 1998 Oct; 44(10):739-42.
9. Chevile J, Dudore P, Nascimento A, Meneses M, Kleer E, Farrow G, et al. Leiomyosarcoma of the prostate. Report of 23 cases. *Cancer*. 1995 Oct 15; 76 (8):1422-7.
10. Sexton W, Lance R, Reyes A. Adult prostate sarcoma: The M. D. Anderson Cancer Center Experience. *J Urol*. 2001 166: 521.
11. Cuesta J, Pascual I, Arrondo J. Tumor estromal de recto y leiomiosarcoma de próstata como causa de síndrome miccional atribuible a hiperplasia benigna de próstata. *Arch Esp Urol*. 2000; 53: 763.
12. Sakano Y, Yonese J, Okubo Y, Yoshimura K, Maeda H, Yamauchi T, et al. Leiomyosarcoma of the prostate: A case report of remission for 9 years by radiotherapy. *Hinyokika Kiyu*. 1995 Aug; 41(8):629-32.
13. Soh S, Uchida T, Mukai N, Rokkakus S, Koshiba K. Leiomyosarcoma of the prostate: response to treatment with cisplatin, etoposide y methotrexate a case report. *Hinyokika Kiyu*. 1994 Jan; 40(1): 83.
14. Amat I, Beloqui J. Prostate Leiomyosarcoma. Report of three cases. *Arch Esp Urol*. 2005 Jan-Feb; 58(1):71-4.
15. Cruz M, Calleja J, Peral J. Leiomiosarcoma de próstata. Descripción de un caso y revisión de la literatura. *Actas Esp Urol*. 2001; 25: 445.

EXENCIÓN DE RESPONSABILIDAD

La información contenida en los artículos de la revista "ONCOLOGÍA" es responsabilidad única de los autores y sus colaboradores y no de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer. "ONCOLOGÍA" no garantiza la calidad o seguridad de los objetos y/o de los servicios anunciados. La Sociedad de Lucha Contra el Cáncer y el Editor desligan responsabilidad del daño causado a personas o propiedades por ideas u objetos mencionados en dichos artículos.

EL MÉDICO CLÍNICO FRENTE A LA MUERTE. THE CLINICIAN FACING DEATH.

Dr. Jorge Gencón Guamán^(a)

^(a)Médico Psiquiatra - Magíster Neurociencias y salud mental
Diplomado en Geriatría y Gerontología
Servicio de Cuidados Paliativos
Instituto Nacional del Cáncer SOLCA

RESUMEN

En este artículo se examinará un conjunto de criterios o normas pertinentes a las decisiones que debe tener el médico clínico ante un enfermo que enfrenta inevitablemente la muerte.

Estas normas tienen su fundamento y son expresiones de los principios bioéticos generales de respeto por la vida y los derechos humanos, los de beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia.

Corresponde dar una mirada desde la Medicina Interna pero resulta indispensable hacer un acercamiento al tema desde estas dos aristas o perspectivas, la Clínica y la Ética.

Palabras clave.- Ética, enfermo terminal, muerte.

ABSTRACT

This article will examine a set of criteria or standards to decisions that the clinician should have when treating a patient facing inevitable death.

These rules have a basis and express the principles of general bioethical of respect for life and human rights, beneficence, non-maleficence, autonomy and justice.

Corresponds to look from the Internal Medicine but is essential to approach the subject from these two edges, or perspectives, Clinical and Ethics.

Key words.- Ethics, terminally ill, death.

“Encontrarnos con la muerte es parte de nuestra vida y a través de ella renovamos nuestro compromiso con la vida”.

CORRESPONDENCIA:

Dr. Jorge Gencón Guamán - Médico Psiquiatra - Magíster Neurociencias y salud mental - Diplomado en Geriatría y Gerontología
Instituto Nacional del Cáncer SOLCA - Guayaquil - E-mail: jgencon@yahoo.com - Teléfono: 593-4 2288088 - ext. 120
Fecha de recepción: 2 de diciembre 2010 - Fecha de aprobación: 7 de noviembre de 2011

VISIÓN DESDE LA MEDICINA INTERNA

La muerte como tema está siempre presente en cada uno de los seres humanos aún más en la profesión de médico. Vivimos diariamente con este destino natural del hombre colocando todos los conocimientos científicos y el arte para tratar de evitarla o postergarla cuando quiere llegar.

Enfrentar la muerte de un paciente a su cuidado es parte inevitable del ejercicio profesional del médico clínico, especialmente cuando nuestro paciente tiene un carácter crónico como el llamado enfermo terminal.

La propia naturaleza de los seres vivos los impulsa a desear sobrevivir, suscitando en ellos la energía y las formas más adecuadas para asegurar su vida.

Aún cuando constituye la ley natural, la inercia, con que la materia viva, una vez que ha cumplido su aporte, tiende por este principio a retornar al origen inorgánico del cual emergió.¹

Este principio de inercia biológico de los individuos, que es la muerte, tiene su equivalente psicoanalítico, tal como Freud lo describió en lo que él denomina, instinto de agresión y autodestrucción (thanatos), que compite en el inconsciente humano con el deseo de vivir (eros).² Pulsiones que se encuentran en lucha constante manifestándose cotidianamente y mostrándose en síntomas de angustia, pena, rabia, ansiedad, etc. Sobretudo cuando estamos más expuestos a la cercanía de la muerte como es el caso en las enfermedades terminales.

Vamos a clasificar la muerte desde varios aspectos o dimensiones diferentes:

1- La muerte violenta o accidental de un sujeto sano, es aquella muerte inesperada que sólo nos puede llevar a una reflexión para prolongar el recuerdo de esa persona que físicamente desaparece y nos deja sumidos en un vacío, posible de superar por el duelo. La memoria emerge como un instrumento valioso para poder

cerrar una herida profunda de los sentimientos de los seres humanos.

- 2- La muerte esperada o integrada a la vida en cualquier ser humano que ha cumplido su ciclo vital. Generalmente corresponde a personas de edad avanzada, adultos mayores, que perciben la muerte como cercana y la vivencian en forma pasiva sin tanta angustia, aceptando su ciclo viéndolo como el último gesto de reconciliación que le da sentido a toda su vida.
- 3- La muerte posible como parte de cualquier enfermedad que afecta a una persona. Este aspecto es el ámbito propiamente tal de la medicina y todos sus recursos técnicos. "Como puedo yo como médico, evitar este quiebre biográfico de la vida de un ser humano que en circunstancias normales debiera estar sano".

Resulta destacable que aquí surgen los más importantes problemas de Bioética en los confines de la vida: La eutanasia, los cuidados paliativos, los problemas de limitación del esfuerzo terapéutico, la justicia distributiva, la futilidad de las terapias, definición de la muerte clínica, etc. La formación del médico clínico en estos temas resulta trascendental, no sólo por su rol ineludible en la relación médico-paciente, sino también como una obligación ética y social en un medio cada vez más sensible en estos temas.

En la situación actual la mayoría de las personas mueren en un hospital o una clínica, alejados del ambiente familiar o círculo afectivo más cercano. Estamos redescubriendo lo importante que es en la recuperación de un paciente la participación de los más cercanos y del daño que podemos evitar especialmente en los niños hospitalizados, al estar sus madres lo más cercano posible a ellos. Es así como se observan dos tendencias muy claras:

- Evitar al máximo las hospitalizaciones con un sistema de salud ambulatorio y aumentar las posibilidades de acceso de la familia al paciente aún en recintos restringidos como son las unidades de pacientes críticos.
- La muerte del otro es siempre difícil y a menudo conduce a conductas de alejamiento o evitación,

como un hecho ingrato y de connotación negativa. Esto nos lleva a explicarnos por qué una de las primeras exigencias éticas del médico frente a un paciente que va a morir es no dejarlo solo. Acompañarlo a morir es una responsabilidad ineludible

Debemos reconocer que enfrentar la muerte significa estar en un tiempo diferente en que se abren nuevas posibilidades a la persona: intercambio afectivo de gran profundidad con los más cercanos, reconciliación con los que han tenido quiebre, se abren las posibilidades del perdón, se hace memoria y surgen los recuerdos del paciente y la familia.³

Nuestras obligaciones como médicos depende de las condiciones biológicas de las otras personas: enfermos agudos o crónicos, con enfermedades reversibles o no reversibles, terminales o no terminales. En todos estos casos se aplican los principios básicos, expuestos anteriormente, con especial referencia al principio de autonomía. Evitar la conspiración del silencio, que en la actualidad parece inaceptable y atenta directamente contra la dignidad de la persona, sin embargo, la comunicación de la verdad debe ser hecha con criterio y previendo las consecuencias posibles

Es importante destacar que la Medicina Paliativa en el enfrentamiento de la muerte tiene un papel fundamental y actúa como una propuesta alternativa entre el ensañamiento terapéutico y la eutanasia.⁴ La medicina paliativa debe enfrentar múltiples síntomas, los cuales son cambiantes, intensos y de larga duración. Pero en los que ciertamente destaca el dolor, la ansiedad, depresión, miedos, desesperación, disconfort, negación, etc.

Es importante afrontar en la muerte de un paciente la relación con la familia porque es ésta la que sobrevive y vivencia en todo su dramatismo la desaparición de la persona.

El apoyo a la familia también forma parte de una actitud indelegable por parte del médico. Muchas veces es éste el que sirve de nexo o articulador en este espacio en que la persona que va a morir necesita pedir perdón, perdonar o dar gracias a los más cercanos.

Es interesante para la familia en su relación con el médico no sólo enterarse de problemas sustantivos relacionados con la enfermedad que aqueja a un paciente, sino tener la seguridad que no sufre y tiene la mejor calidad de vida posible. En algunas experiencias del mundo médico anglosajón este acompañamiento va mas allá de la muerte de un paciente y el médico escribe una carta de condolencias lo que tiene un impacto positivo en la elaboración del duelo.⁵

VISIÓN DESDE LA ÉTICA MÉDICA

Existen normas o criterios pertinentes a las decisiones que debe tomar el médico clínico ante un enfermo que enfrenta inevitablemente la muerte. Estas normas tienen su fundamento y son expresiones de los principios bioéticos generales de respeto por la vida y los derechos humanos, los de beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia.¹

Hay que precisar los términos: enfermo Grave y enfermo Terminal; estas expresiones, no siendo excluyentes no son equivalentes. Así hay enfermos graves que padecen de una enfermedad o condición potencialmente recuperable y pacientes con una enfermedad irrecuperable que, en una etapa de su evolución, no están graves. Por otra parte un paciente con una enfermedad aguda potencialmente recuperable puede evolucionar hacia la cronicidad y morir.⁶

Hay que entender además la condición de enfermo terminal, el cual para ser catalogado como tal debe reunir las siguientes características:

- 1- Ser portador de una enfermedad o condición patológica grave de carácter progresivo, que haya sido diagnosticado en forma precisa y fundamentada por el médico.
- 2- La enfermedad o condición diagnosticada implica un compromiso anatómico y funcional de carácter irreversible, con pronóstico fatal próximo o en un plazo relativamente breve.
- 3- La enfermedad o condición patológica no es susceptible de tratamiento conocido y de eficacia

comprobada en el momento en que se formula el diagnóstico, o bien los recursos terapéuticos utilizados han dejado de ser eficaces.

Nosotros como médicos que cuidamos al enfermo terminal deberíamos seguir ciertas normas o principios que nos ayudarían a tomar decisiones médicas y éticas adecuadas.

1- PRINCIPIO DE NO ABANDONO.- Acompañar a pacientes moribundos es una responsabilidad profesional y ética del médico y nos recuerda como deber moral de aceptar la finitud propia de la condición humana. Pone a prueba el respeto que la medicina proclama por la dignidad de toda persona, especialmente de aquella que se encuentra en condiciones de extrema debilidad y dependencia.

2- PRINCIPIO DE COMPASIÓN.- Padecer con, supone anteponer los límites de nuestra propia individualidad que nos separa irreductiblemente de quien padece y de su sufrimiento. La compasión no sólo es un sentimiento de lástima, expresado verbalmente, sino que es acción, como es acción la propia medicina. En la compasión está el fundamento del amor al prójimo, del sentido humanitario, del espíritu de servicio público y la sensibilidad social que debe poseer el médico.

3- PRINCIPIO DE PROPORCIONALIDAD.- Es la regla de oro de toda acción médica y lo es particularmente en el caso del enfermo terminal. Lo proporcionado o desproporcionado de una acción del médico es un juicio que emitimos respecto a la conveniencia, inconveniencia o necesidad de una determinada acción en conformidad con la condición de un paciente.

Así, se espera que exista un equilibrio entre los medios diagnósticos o terapéuticos que el médico aplica y el resultado esperado, considerando las condiciones particulares del paciente y su entorno.

4- LIMITACIÓN DEL ESFUERZO TERAPÉUTICO.- La restricción o no uso de medidas de soporte vital, o la suspensión de estas medidas cuando se concluye que no son útiles para el paciente, definen la denominada limitación

del esfuerzo terapéutico. La limitación más dramática es la orden de no reanimar a un paciente con paro cardiorrespiratorio.

Sin embargo, la aplicación indiscriminada de este tipo de maniobra implica, también, el riesgo de perturbar la dignidad del morir y eventualmente dejar a los pacientes con secuelas neurológicas. En el caso de pacientes terminales en que el desenlace fatal es próximo, la reanimación no tiene indicación. No obstante, puede estar indicada en pacientes con una enfermedad irreversible pero cuya muerte no se prevé en el corto plazo.⁷

La limitación del esfuerzo terapéutico no significa que el médico haya adoptado una actitud pasiva ni menos implica una forma de eutanasia. Por el contrario, es una decisión activa, fruto del razonamiento clínico y ético que responde a una actitud de respeto por la dignidad del proceso de morir y el carácter inevitable de la muerte.

Es precisamente en este punto en que se evita el ensañamiento terapéutico, es decir la aplicación de procedimientos médicos que no van a conseguir la recuperación del paciente sino en el mejor de los casos una prolongación temporal de su vida en condiciones penosas.

También evita los tratamientos fútiles, es decir aquellos que no van a lograr las metas terapéuticas que se persiguen, ya que el deterioro orgánico del paciente torna imposible su recuperación.

5- EL DOBLE EFECTO.- Se trata de una regla de actuación moral que debidamente aplicada permite saber si es correcto realizar una acción terapéutica que produce simultáneamente efectos buenos y malos.

Esta norma es especialmente pertinente en el caso de uso de medicamentos destinados a aliviar el dolor y sufrimiento del enfermo terminal en términos de su naturaleza, dosis y frecuencia de administración.⁸

6- RESPETO A LA MUERTE.- Como médicos,

sabemos que la Medicina, tiene límites y el límite extremo e inevitable está dado por la muerte biológica del hombre, que está inscrita desde el momento mismo del nacimiento. Para la medicina es lícito esforzarse por impedir la muerte evitable pero no es lícito tratar de mantener la vida de un ser humano a cualquier precio, menos a costa de su dignidad y de un sufrimiento innecesario en un momento decisivo de su existencia.

Además de las normas mencionadas, en el cuidado del enfermo terminal corresponde al médico tener en consideración estos elementos adicionales:

- Las directivas previas en donde la persona puede dejar establecido explícitamente que no desea ser sometido a tratamientos extraordinarios ni a reanimación en caso de pacientes terminales. Esto no exime al médico de su responsabilidad profesional y ética de ponderar cada situación en particular y adoptar aquella decisión que sea procedente y proporcionada a la condición del paciente.⁹
- En segundo lugar, el denominado privilegio terapéutico del médico, que a muchos les parece objetable, creo que hay que entenderlo no como una atribución caprichosa, sino que el ejercicio de una responsabilidad profesional en el contexto de la proporcionalidad de los tratamientos y demás normas médicas y éticas que hemos mencionado.¹⁰

CONCLUSIONES

Debo afirmar que los principios que orientan la acción médica ante un enfermo terminal pertenecen al ámbito médico y ético y no al ámbito legal ni reglamentario.

Siempre podrán haber situaciones conflictivas que el médico deberá resolver a conciencia sea mediante la persuasión del enfermo si es competente o en su defecto de la familia o la consulta a otros colegas o, en último término, en caso de grave objeción de conciencia, la derivación del paciente a otro médico. No existen pautas ni protocolos escritos como enfrentar la muerte de un paciente para poder

ayudarlo junto con su familia. Si entendemos el rol del médico, más allá de lo estrictamente científico, podremos relevar la vertiente humanista de la profesión en que el paciente se transforma en el centro de nuestro quehacer desde que nace hasta que muere.

Bibliografía

1. Mosset J, Lorenzetti R. Contratos médicos. Buenos aires: Ed. La Rocca; 2001.
2. Freud S. The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud. London: Hogarth Press; 1953-1966.
3. Roa A. Enfermedades Mentales. Psicología y clínica. Santiago de Chile: Ed. Universitaria; 1980.
4. Gencón J. Trastornos psiquiátricos en cuidados paliativos. En: Vallejo M, Lino N, editores. ABC del dolor. Guayaquil: Eduquil; 2011.
5. Sadock B, Sadock V. Sinopsis de Psiquiatría. 9na ed. Barcelona: Waverly Hispánica; 2004.
6. Tealdi J. El uso de los cuatro principios de la bioética en la ética profesional. II World Congress of Bioethics, Buenos Aires; 1994.
7. Guillén G. Primun non nocere: El Principio de No maleficencia como fundamento de la ética médica. Madrid: Anzos/Fuenlabrada; 1990; p. 25
8. Bueres A. Responsabilidad civil de los médicos. Santa Fe: Editorial Rubinzal-Culzoni; 1997;p. 57.
9. Gazzaniga M. El pasado de la mente. Santiago de Chile: Andrés Bello; 1999.
10. Highton E. La relación medico paciente: El consentimiento informado. Buenos Aires: Editorial Ad Hoc; 2003.



IV Congreso Nacional de Oncología

LOJA 2011

22 al 25 noviembre
SOLCA núcleo de Loja

- Conferencias
- Temas libres
- Posters



Sede
Auditorio SOLCA núcleo de Loja
Av. Salvador Bustamante Celi (frente a parqueo Jipiro)

Informes:
072561500 - 2586163 ext. 2004
e-mail: docencia.solcaloja@gmail.com

INSTRUCCIONES PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS EN LA REVISTA “ONCOLOGÍA”

La revista ONCOLOGÍA, órgano oficial de la Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador (SOLCA), considera para su publicación artículos originales, revisiones, artículos especiales, casos clínicos y cartas al editor. Asimismo, se publicarán los resúmenes de los trabajos seleccionados para su presentación en los diferentes eventos científicos organizados por las sedes nacionales de SOLCA.

Los artículos publicados en ONCOLOGÍA se encuentran resumidos e indexados en Excerpta Medica – EMBASE, Índice Latino Americano, IMBIOMED y CICH – UNAM.

1. Remisión de manuscritos

Los manuscritos pueden remitirse por:

a) Correo electrónico:

revista@solca.med.ec, revistaoncologia@gmail.com

b) Correo convencional:

Revista Oncología
Hospital ION-SOLCA
Av. Pedro J. Menéndez Gilbert
Casilla 5255 ó 3623
Guayaquil – Ecuador

Cuando se envíe el material impreso, debe adjuntarse el CD conteniendo dicho material. Todos los artículos aceptados quedan como propiedad permanente de ONCOLOGÍA y no podrán ser reproducidos parcial o totalmente sin permiso de la Editorial de la Revista. En caso de publicación del trabajo, el autor cede de forma exclusiva a la Revista los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública de su trabajo. No se aceptarán trabajos publicados anteriormente o presentados al mismo tiempo en otra revista biomédica.

2. Tipos de manuscritos susceptibles de ser publicados

2.1. Editoriales

Salvo excepciones, su redacción se hará por encargo del Comité Editorial sobre un tema de actualidad, que se refiera o no a un artículo que se publique en el mismo número de ONCOLOGÍA. Habitualmente tendrá una extensión de 800-1.000 palabras con un máximo de 15 citas bibliográficas. Se prefiere que sólo haya un autor.

2.2. Artículos Originales

Descripción de investigaciones clínicas, experimentales o técnicas que contribuyan a ampliar el conocimiento sobre un tema oncológico. Los artículos originales deberán seguir el formato de Introducción, Material y métodos, Resultados y Discusión. La extensión máxima del texto será de 2.500 palabras con un mínimo de 10 cita bibliográficas y se admitirán hasta 6 figuras o tablas. Es indispensable incluir un resumen estructurado, en español e inglés, con una extensión no superior a las 250 palabras. Tras el resumen se incluirán entre 3 y 8 palabras clave.

2.3. Revisiones

Trabajos de revisión y actualización bibliográfica acerca de temas relacionados con Oncología. La extensión máxima del texto será de 3.500 palabras con un mínimo de 20 citas bibliográficas y se admitirán hasta 6 figuras o tablas. Es indispensable incluir un resumen sin estructurar, en español e inglés, con una extensión no superior a las 150 palabras. Tras el resumen se incluirán entre 3 y 8 palabras clave.

2.4. Artículos especiales

En esta sección se incluirán artículos relacionados con Oncología, que por sus características no puedan considerarse para la sección Originales o Revisiones. La extensión máxima del texto será de 3.500 palabras con un mínimo de 10 citas bibliográficas y se admitirán hasta 6 figuras o tablas. Es indispensable incluir un resumen sin estructurar, en español e inglés, con una extensión no superior a las 150 palabras. Tras el resumen se incluirán entre 3 y 8 palabras clave.

2.5. Casos clínicos

Se dará especial prioridad a aquellos casos en los que la forma de presentación y/o la resolución del caso sea poco frecuente o novedosa. El texto debe contener una breve Introducción, la descripción del Caso Clínico, breve Discusión y Conclusiones. La extensión máxima del texto será 1.000 palabras con un máximo de 15 citas bibliográficas y hasta 3 figuras. Es indispensable incluir un resumen sin estructurar, en español e inglés, con una extensión no superior a las 150 palabras. Tras el resumen se incluirán entre 3 y 5 palabras clave.

2.6. Cartas al Editor

El Comité Editorial anima a los lectores de ONCOLOGÍA a que remitan objeciones o comentarios relativos a artículos publicados recientemente en la Revista y, en algunos casos, sobre artículos relevantes publicados en otras revistas. Esta correspondencia debe contener ideas interesantes y comentarios que siempre estén apoyados por datos y referencias bibliográficas. Todas las cartas serán revisadas por el Comité Editorial y, en caso de ser aceptadas, se publicarán en la Revista. Siempre que sea posible, se publicará simultáneamente la carta con la respuesta de los autores del artículo comentado. La extensión máxima será de 450 palabras. El número máximo de autores será de 4.

3. Preparación del manuscrito

El manuscrito debe contener los siguientes apartados, en páginas separadas:

3.1. Primera página con el título

Esta página debe contener la siguiente información:

- Título, que deberá ser conciso pero informativo.
- 1 Nombre y 2 apellidos, de todos los autores ordenados según su participación (si el número es superior a 4 se aclarará, por escrito, el aporte de cada uno en la investigación o preparación del artículo); grado científico y categoría docente o investigativa más importante de cada autor, así como su institución y ciudad de los autores.
- Nombre, dirección postal, correo electrónico, teléfono y fax del autor que recibirá la correspondencia.
- Apoyos recibidos para la realización del estudio en forma de becas.
- Señalar si parte de la información del manuscrito fue presentada previamente en un congreso y especificar su nombre, la fecha y el lugar de celebración.
- Incluir el número de palabras del manuscrito, excluyendo la primera página con el título, el resumen, la bibliografía, figuras y tablas.

3.2. Resumen

Es uno de los apartados más importantes del manuscrito, porque a través de él se obtiene la información básica del estudio en los índices bibliográficos. Debe tener una extensión máxima de 250 palabras, y debe estar estructurado en 4 partes: Introducción, que indicará los objetivos del estudio; Material y métodos, donde se describirán las series de pacientes, el material de laboratorio y otros métodos utilizados, y la naturaleza del estudio (aleatorizado, retrospectivo, experimental, etc.); Resultados, que incluirá los datos fundamentales con valores numéricos y su significación estadística, y Conclusiones, donde se señalarán de forma sucinta las principales resoluciones del estudio.

En las Revisiones y Artículos especiales, el resumen no debe estar estructurado, pero debe ser igualmente informativo sobre su contenido. Se evitará el uso de abreviaturas en él. En todos los casos, los autores deben incluir asimismo la versión en idioma inglés de su resumen.

Tras el resumen los autores deberán especificar e identificar como tal de 3 a 8 palabras clave que ayudarán a la hora de indexar el artículo en las bases de datos. Para escoger estas palabras clave debe basarse en el listado reconocido internacionalmente para éste fin como son los términos del “Medical Subject Headings” (MeSH Terms) del Index Medicus que se pueden consultar y descargar en <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>, así como su traducción al castellano correspondiente al vocabulario DECS en http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/?IsisScript=../cgi-bin/decsserver/decsserver.xis&interface_language=e&previous_page=homepage&previous_task=NULL&task=start.

3.3. Introducción

Será concisa y directamente relacionada con el trabajo. Debe contener el propósito del trabajo y resumir los fundamentos lógicos para su realización.

3.4. Material y métodos

En el párrafo inicial de la sección de Material y métodos debe constar el tipo de diseño (experimental, clínico, retrospectivo, prospectivo, observacional, ensayo clínico, controlado o no, etc.) y ámbito del estudio (multicéntrico o no, tipo de centro, etc.).

Se identificarán los métodos y los procedimientos utilizados con detalle suficiente para permitir a otros investigadores reproducir la investigación. En los ensayos clínicos, se detallará el método de aleatorización. En el análisis estadístico se debe explicar la metodología utilizada.

3.5. Resultados

Relatan, no interpretan las observaciones efectuadas con el material y métodos empleados. Estos datos se presentarán en una secuencia lógica y pueden expresarse con detalle en el texto o bien en forma de tablas y figuras, pero no de forma repetida en el texto los datos de las tablas o figuras.

3.6. Discusión

El autor o autores intentarán ofrecer sus propias opiniones sobre el tema sin repetir con detalle datos aportados en la Introducción o los Resultados. Es importante establecer el significado y aplicación práctica de los resultados, así como la relación con publicaciones similares. Hay que poner énfasis en los aspectos novedosos e importantes del estudio y en las conclusiones que se obtienen.

3.7. Conclusiones

Deben ser expresadas de forma clara y concisa.

3.8. Referencias bibliográficas

Se presentarán en números arábigos según el orden de aparición en el texto. En el artículo constará siempre la



numeración de la cita en número superíndice.

3. 9. Tablas

Cada una de las tablas se presentará al final del manuscrito, después de la bibliografía, en una hoja que incluirá:

- a) numeración de la tabla según su orden de aparición en el texto, también con números arábigos, pero no secuencial con la numeración de las figuras;
- b) enunciado (título) correspondiente. Se procurará que sean claras y sin rectificaciones. Las siglas y abreviaturas se acompañan siempre de una nota explicativa al pie.

3. 10. Figuras

Se considerarán figuras las fotografías, gráficos de datos y esquemas. Cada una irá en un archivo aparte preferiblemente en formato JPG o TIFF.

Las fotografías, esquemas y gráficas irán numeradas de manera correlativa y conjunta como figuras. Se debe incluir los pies de figura, en una página aparte, al final del manuscrito, tras la bibliografía o tras las tablas, si las hubiera, con la numeración arábica que corresponda a la figura.

4. Presentación de las citas bibliográficas

Se presentarán en números arábigos según el orden de aparición en el texto con la correspondiente numeración correlativa. En el artículo constará siempre la numeración de la cita en número como superíndice, independientemente de que se cite o no el nombre de los autores en el manuscrito del artículo.

Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con el estilo usado en el Index Medicus, disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>.

Se evitará en lo posible la inclusión como referencias bibliográficas de libros de texto y de Actas de reuniones. Se evitará el uso de frases imprecisas como referencias bibliográficas y no pueden emplearse como tales "observaciones no publicadas" ni "comunicación personal", pero sí pueden citarse entre paréntesis dentro del texto. Las referencias bibliográficas deben comprobarse por comparación con los documentos originales, indicando siempre la página inicial y final de la cita.

El formato de las referencias bibliográficas debe seguir las normas adoptadas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.icmje.org>, http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) ó en su versión en español (http://www.metodo.uab.cat/docs/Requisitos_de_Uniformidad.pdf).

Se observarán el ordenamiento de los elementos bibliográficos y el uso de los signos de puntuación prescritos por el estilo Vancouver. A continuación, se ofrecen ejemplos de algunos de los principales casos:

4.1. Artículo de revista

Apellido y 1 inicial del nombre del autor separados por comas. Se citarán todos los autores si son 6 o menos de 6, colocando solamente una coma entre ellos, y un punto tras el último autor; si son 7 o más, relacionar sólo los 6 primeros y se añadirá la expresión et al.

A continuación se incluye el título del trabajo en el idioma original y un punto al final, abreviatura del nombre de la revista, seguido también de punto, año de publicación seguido de punto y coma, número de volumen tras lo cual se pondrán dos puntos, y páginas primera y última del trabajo, separadas por un guión.

4.1.1. Cita de un artículo con menos de 6 autores:

Armendáriz-Rubio P, De Miguel Velasco M, Ortiz H. Comparación de colostomías e ileostomías como estomas derivativos tras resección anterior baja. Cir Esp. 2007;81:115-20.

4.1.2. Cita de un artículo con más de 6 autores:

Bujalance F, Herrera N, Salvador M, Escudero J, Sierra M, Oliva C, et al. Tratamiento quirúrgico de la peritonitis. Cir Esp. 2007;81:139-43.

4.2. Libro y capítulos de libro**4.2.1. Cita de un libro completo:**

Murray P, Rosenthal K, Kobayashi G, Pfaller M. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

4.2.2. Cita de un capítulo de un libro:

Weibel E. The structural basis of lung function. En: West J, editor. Respiratory physiology: people and ideas. New York: Oxford University Press; 1996; p. 3-46.

4.3. Documentos en formato electrónico**4.3.1. Artículo estándar en formato electrónico**

Si el documento está en html:

Castillo R, Reyes A, González M, Machado M. Hábitos parafuncionales y ansiedad versus disfunción temporomandibular. Rev Cubana Ortod [seriada en línea] 2001 [citado 2002 Abr 2]; 16(1):[aprox. 23 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ord/vol16_1_01/ord03101.htm

4.3.2. CD-ROM

Anderson S, Poulsen K. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

4.4. Otros materiales publicados**4.4.1. Actas de conferencias**

Harnden P, Joffe J, Jones W, editors. Germ cell tumours V. Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference; 2001 Sep 13-15; Leeds, UK. New York: Springer; 2002.

5. Revisión de los manuscritos

Todos los trabajos remitidos son sometidos a un proceso de revisión anónima por parejas. El trabajo es enviado a dos revisores independientemente, los cuales evalúan el trabajo según una serie de parámetros (interés científico del tema, rigurosidad y claridad en la presentación de la información, metodología aplicada de acuerdo a los objetivos planteados, redacción acorde a las instrucciones, etc) y emiten un informe al editor de la revista. Con el fin de evitar sesgos en la evaluación, los revisores reciben el trabajo omitiendo los nombres de los autores. El editor, en base a los informes de los revisores, comunica por escrito a los autores las observaciones y sugerencias de cambios (si las hubiere), con el fin de mejorar la calidad del trabajo, tanto en la forma como en el contenido.



6. Conflictos de Interés y Financiamiento de Artículos.

Declaración sobre aspectos de financiación o de cualquier otro tipo que pudiera llevar a un conflicto de intereses. Cuando los autores envían un manuscrito para publicación, son responsables de revelar todas las relaciones económicas y personales que pudieran sesgar su trabajo. Para prevenir la ambigüedad, los autores deben declarar explícitamente si existen o no conflictos de intereses, proporcionando detalles adicionales si es necesario en un carta que acompañe al manuscrito.



FUME... Y VIVIRÁ POCO

El **CIGARRILLO** contiene sustancias químicas nocivas para la salud de quien lo consume y de quienes lo rodean. Algunas de ellas son:

ACETONA: capaz de disolver pintura de uñas y pegamento.

AMONÍACO: como el de limpiar baños.

ARSÉNICO: que es veneno.

BENCENO: que es un disolvente químico.

BUTANO: como el de los fósforos.

CIANURO: que es otro veneno.

POLONIO: que es un componente de desperdicio ácido nuclear.

CADMIO: que es usado en pilas recargables.

MONÓXIDO DE CARBONO: como el de los autos.

ÁCIDO CLORHÍDRICO: usado en cámaras de gas para ejecuciones...



¡NO FUME!

No consuma tabaco y respete al NO Fumador