

CONTENIDO

AÑO 1998

NUMERO EXTRAORDINARIO

RELATO OFICIAL

"TUMORES RETROPERITONEALES"

PROF. DR. CARLOS ALEJANDRO APESTEGUI

- * *Subjefe del Servicio de Cirugía General del Hospital Francés.*
- * *Profesor Adjunto de la Cátedra de Cirugía de la Universidad Del Salvador.*
- * *Miembro Académico de la Academia Argentina de Cirugía.*

COLABORADORES:

PROF. DR. SANTIAGO BESUSCHIO *
PROF. DR. GUSTAVO SAUBIDET **
DRA. MÓNICA RONDINÓN ***
DRA. ANA LIA CAGIDE ****

- * *Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Francés.*
- Profesor Titular de la Cátedra de Anatomía Patológica de la U.B.A.*
- Profesor Asociado de la Universidad Paris IV.*
- Académico correspondiente a la Academia Europea de Ciencias, Artes y Letras.*
- ** *Jefe del Servicio de Diagnóstico por Imágenes del Hospital Francés.*
- Director de la Carrera de Especialista de la Universidad Del Salvador.*
- Profesor Titular de la Cátedra de Radiología de la Universidad Del Salvador.*
- Docente Asociado en la Cátedra de Radiología de la U.B.A.*
- *** *Médica Oncóloga del Hospital Francés y del Hospital Churrucá.*
- Jefe de Trabajos Prácticos de la Cátedra de Oncología de la U.B.A. en el Hospital Churrucá.*
- Directora de Publicaciones de la Sociedad Argentina de Cancerología.*
- **** *Especialista en Endocrinología.*
- Médica Adjunta del Centro de Endocrinología y Metabolismo del Hospital Francés.*
- Docente Adscripta en Medicina Interna-Endocrinología de la Facultad de Medicina de la U.B.A.*

Buenos Aires - Argentina

Año 1998

ÍNDICE

PRÓLOGO	75
INTRODUCCIÓN	77
DEFINICIÓN DEL ESPACIO RETROPERITONEAL	78
CLASIFICACIÓN	79
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	82
MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO	85
Imagenología	85
Marcadores Tumorales	88
Alteraciones genéticas	90
VÍAS DE ABORDAJE QUIRÚRGICO	93
Resultados	96
Encuestas	98
ANÁLISIS PARTICULAR DE LOS TUMORES	
TEJIDO MESENQUIMÁTICO	102
Lipoma y Liposarcoma	103
Neoplasias Vasculares	104
Tumores Benignos y Lesiones Pseudotumorales del Tejido Conectivo Fibroso	106
Tumores Malignos del Tejido Conectivo Fibroso	106
Tumores del Tejido Muscular Liso	107
Tumores del Tejido Muscular Estriado Esquelético	108
Neoplasias del Mesénquima Primitivo	110
Neoplasias de Tejidos Mesenquimáticos Varios	110
Neoplasias Mesenquimáticas de Origen Incierto	111
Sarcomas Retroperitoneales	112
TEJIDO NERVIOSO PERIFÉRICO	
Neurinoma	122
Neurofibroma	122
Schwannoma Maligno	122
Tumor Maligno Rabdoide Infantil	123
METAPLASIA MUCINOSA DEL MESOTELIO RETROPERITONEAL	
Cistoadenoma Mucinoso Retroperitoneal	124
Cistoadenocarcinoma Mucinoso Retroperitoneal Primario	124
TEJIDO GERMINAL	
Teratoma	125
Neoplasias Malignas de Tejidos Germinales	125
Seminoma	126
No Seminomatosos	126
Teratocarcinoma	126
Carcinoma Embrionario	126
Coriocarcinoma	126
Tumores Germinales Extragonadales	127
TEJIDO ÓSEO VERTEBRAL	
Osteosarcoma	131
Neoplasias Óseas y Sinovioarticulares Primarias y Secundarias	131
MESOTELIO RETROPERITONEAL	
Quistes Mesoteliales	133
Mesotelioma Maligno	133
SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO ADRENAL Y EXTRA-ADRENAL	
Simpaticotoma o Ganglioneuroma	138
Simpatoblastoma o Simpatogonomas	138
Tumor Neuroectodérmico Primario	138

Adenoma Cortical Adrenal	138
Quistes Adrenales Corticales	139
Carcinoma Cortical Adrenal	139
Feocromocitoma	140
Paragangliomas no Cromafínicos	141
Tumores Suprarrenales	141
Carcinoma Corticosuprarrenal	145
TEJIDO CELULAR LINFOIDE E HISTIORETICULAR DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS	
Linfomas	149
Linfangiomiomatosis	149
Metástasis de Testículo	158
Metástasis de Ovario	158
LESIONES PSEUDOTUMORALES	
Hidatidosis	160
Fibrosis Retroperitoneal	160
Abscesos Subfrénicos	161
Trastornos Esplénicos Raros	162
Hematoma Retroperitoneal	162
Aneurismas sintomáticos	163
Osteomielitis Tuberculosa y Plartrosis	163
Carcinoma de Células Transicionales	164
NOTOCORDA	
Cordoma	166
CONCLUSIONES	167

PRÓLOGO

Mi agradecimiento a las autoridades de la Asociación Argentina de Cirugía, por haberme conferido el honor y la responsabilidad de ser nominado Relator Oficial para el Tema Tumores Retroperitoneales en el 69° Congreso Argentino de Cirugía.

No escapa a mi razonamiento que en esta designación se ha valorado el hospital donde actué, en el cual, a lo largo de 30 años, he desarrollado casi con exclusividad mi actividad profesional: el Hospital Francés de Buenos Aires. Es por ello que deseo compartir con el resto del Servicio el orgullo de esta designación.

Cursaba el 5° grado de la escuela primaria en Puerto Deseado, pequeña localidad de la Provincia de Santa Cruz, cuando, por última vez en el seno de este Congreso, se abordó el tema que hoy nos ocupa. Efectivamente en ese año, 1953, el Dr. Juan R. Michans desarrolló el tema Tumores Retroperitoneales, excluyendo los renales.

Decía entonces el Dr. Michans: *"El tema se compone de un conjunto de elementos heterogéneos que no es fácil reunir bajo un común denominador. Sólo los agrupa su topografía y aún ésta no es del todo clara."*

Aún hoy, estos conceptos del Maestro tienen vigencia plena. Pese al formidable avance tecnológico y de investigación, con aparatología de extrema complejidad como lo son la ecografía, la tomografía axial computada y su desarrollo más moderno, la tomografía axial computada helicoidal, la resonancia nuclear magnética, los estudios con eco doppler, la angiografía, las investigaciones sobre la genética en relación a estos tumores, la inmunología, la inmunocitoquímica, que nos permiten una mayor precisión en el diagnóstico histológico, el tema que nos ocupa sigue teniendo, todavía, una serie de interrogantes.

La baja frecuencia de su presentación, alrededor del 1% de todos los tumores, hace que nuestra experiencia personal sea limitada, y esto es casi una constante en el país, luego de haber analizado exhaustivamente la bibliografía nacional respecto al tema.

En lo que se refiere a publicaciones internacionales, y considerando la mayor facilidad que hoy existe para las comunicaciones científicas, la problemática es significativamente similar. Es por ello que hemos elaborado una encuesta que remitimos a los principales centros quirúrgicos del país y algunos del extranjero, con el propósito de conocer los datos más actualizados de esta infrecuente patología.

Es esta una oportunidad propicia para reconocer al Dr. Arturo Heidenreich, que decidió enormemente en el desarrollo de mi vida profesional; al Académico Prof. Armando Macagno, a quien nunca dejé de escuchar y de valorar cada una de sus claras palabras; a mi entrañable amigo, el Dr. Eduardo Saad, con quien tuve el honor de compartir casi todos los momentos de mi actividad quirúrgica, y que fue y es una fuente inagotable de aprendizaje.

Debo agradecer particularmente a los Dres. Santiago Besuschio, Gustavo Saubidet, Ana Lía Cagide y Mónica Rondinón por haber participado activamente en la elaboración y desarrollo de este trabajo. Al Dr. Ricardo Herrera, que por encima de sus brillantes cualidades profesionales es un permanente ejemplo de generosidad y comportamiento ético. Al Dr. Eduardo B. Arribalza por su denodado esfuerzo en la corrección del trabajo.

No debo olvidarme de los jóvenes que me ayudaron y alentaron en esta tarea, particularmente a la Dra. María Gabriela Donadei, el Dr. Cristian Larrañaga y el Dr. Martín Baldi.

INTRODUCCIÓN

Este tema, los tumores retroperitoneales han pasado por diferentes etapas en sus descripciones, de tumores benignos o malignos que asientan en el denominado espacio retroperitoneal y los que se han ido desglosando, aquellos que, procedentes de órganos específicos localizados en dicho espacio, o los que son producto de las metástasis provenientes de órganos alejados y que por la variedad de ganglios linfáticos en este espacio, metastizan en el mismo, con gran índice de frecuencia en los ganglios retroperitoneales.

En este espacio retroperitoneal asientan tumores benignos que no tienen diferencia con los del resto del organismo, a no ser su localización específica. Lo que sí los diferencia es la accesibilidad quirúrgica, teniendo además pronósticos similares.

Pese a ello hemos decidido incluirlos dentro de nuestro análisis, así como hemos excluido aquellos que proceden de órganos total o parcialmente retroperitoneales, como lo son los riñones y el páncreas.

Habremos de analizar por lo tanto, los tumores retroperitoneales que tienen su origen en las distintas estructuras embriológicas que asientan en él.

Como criterio fundamental se deben exigir condiciones básicas:

- a) Los tumores retroperitoneales deben asentar en el espacio o en sus límites.
- b) Ser histológicamente primitivos.

Los problemas que todavía crean son bastante grandes y a veces difíciles de resolver, estando normalmente ligados a lo incierto de su exacto punto de partida y sus límites anatómicos, a las dificultades de reconocimiento de su naturaleza histológica exacta y a la problemática de emitir sobre ellos criterios de benignidad o de malignidad.

Se atribuye a Morgani la descripción del primer caso de un tumor retroperitoneal en 1671.

Con casos concretos corresponde a Lobstin en 1829. En 1919 Lécene y Thevenot¹ fueron relatores oficiales del tema en el Congreso Francés de Cirugía en París. En 1953 en el XXIV Congreso Argentino de Cirugía, el Prof. Michans², en su relato oficial al Congreso hace un aporte fundamental para el conocimiento de estos tumores. En 1954 Pack³ y Tabah publican otro trabajo, considerado substancial sobre el mismo tema. En 1981 Baires- Azeau y M. Guivarch, realizan una revisión de Conjunto en el LXXXIII Congreso Francés de Cirugía⁴.

Epidemiológicamente, los tumores retroperitoneales suelen ser raros, aunque no infrecuentes, constituyendo, en la estadística de los 60.000 tumores recopilados por Pack en 1954, el 0,2 % de los mismos y el 0,07 % sobre los 3.000 tumores analizados por Findji quince años después.

La tendencia en los últimos años parece ir en una curva ascendente, y esto quizás sea el fruto de la multiplicidad de publicaciones de casos aislados que se han ido sumando y no de un cambio epidemiológico.

Bibliografía

1. Lécene P. et Thevenot, A.: *Les tumeurs solides para nephretiques*. 28 Cong. Francois Chir. Paris.
2. Michans, J.R.: *Tumores Retroperitoneales (excluyendo los renales)*. XXIV Congreso Argentino de Cirugía.
3. Pack, G.T.; Tabah, E: *Primary retroperitoneal tumors*. Surg.Gyn. Obst., 99-209-231-313-341, 1954.
4. Baires - Azev, et Guivarch, M.: *Les Tumeurs Retroperitoneales primitives*. 83° Cong. Francais Chir. Paris. De. Masun, 1981.

DEFINICIÓN ANATÓMICA DEL ESPACIO RETROPERITONEAL

El espacio retroperitoneal está delimitado por detrás, por la columna lumbar y los músculos psoasiliaco y el cuadrado lumbar. En altura se extiende desde el diafragma hasta el estrecho superior de la pelvis; límite éste convencional puesto que el espacio se continúa, sin interrupción, hacia la cavidad pelviana con el nombre de pelvis-subperitoneal. Si lo que pretendemos es adoptar una descripción más clínica, se puede admitir que los límites laterales están marcados por las zonas de implantación del colon derecho y del colon izquierdo. Como es natural, el espacio retroperitoneal está limitado por delante, por el peritoneo parietal posterior.

Paire, Giraud y Dupret consideran la zona de la región prevertebral, con sus ejes vasculares y las ramas que emiten perpendicularmente a las vísceras del abdomen, como una especie de "mediastino prolongado".

La demostración clínica o exploración más contundente de la continuidad entre el mediastino torácico y el espacio retroperitoneal es la prolongación hacia el tórax de un enfisema provocado en el retroperitoneo.

Algunos órganos como el duodeno y el páncreas, en el adulto aparecen cubiertos por el peritoneo parietal definitivo; no por ello son retroperitoneales, sino que se trata simplemente de órganos parietalizados, hecho anatómico que tiene explicación embriológica.

Definimos entonces como órganos retroperitoneales aquellos que surgieron y permanecen ubicados por detrás del peritoneo parietal posterior primitivo. Podemos además dividir al retroperitoneo en un sector medio y dos laterales.

El primero es prevertebral y contiene elementos vasculares y nerviosos, como la aorta, vena ca-

va, plexos preaórticos, simpático lumbar, ganglios linfáticos.

En los sectores laterales del retroperitoneo, a ambos lados de la columna y por delante de los músculos señalados anteriormente encontramos los suprarrenales, los riñones, los uréteres, en vasos genitales, troncos nerviosos emanados del plexo lumbar y otros elementos de menor importancia anatómica².

Los órganos urinarios renopelviuretrales y los suprarrenales con sus vasos correspondientes están ubicados en una especie de estuche, que forman hacia adelante y hacia atrás sendas fascias y que se denomina vaina fibrosa común de los órganos retroperitoneales. Por lo tanto, cualquiera sea la vía de acceso a los órganos retroperitoneales, hallaremos esa envoltura que es necesario abrir para alcanzar los mencionados elementos. La vaina común tiene distinto comportamiento según la región considerada. Se adhiere íntimamente a los vasos de los hilos y le forma celdas a las vísceras, estas celdas tienen características dispares: a nivel de los suprarrenales sus paredes se adosan íntimamente a la glándula, en el riñón están separadas de éste por un colchón graso que rodea al órgano y en el uréter forma una cómoda vaina que no deja espacios a su alrededor³.

Bibliografía

1. Latarjet - Ruiz Liard: *Anatomía Humana*, segunda Edición, vol. 2, 19, 1447
2. Mc, Minn; R.M.H Hutchings, R.T.; *Gran Atlas de Anatomía Humana*. Nueva Edición vol. 2, pg.237-249.
3. Romanes, G.J.; Cunningham: *Tratado de Anatomía Humana*. Interamericana Mc Graw - Hill - XII De. 1992, pag. 467-475.

CLASIFICACIÓN

Es extremadamente difícil reunir, en una clasificación adecuada, las múltiples variedades de los tumores que asientan en el espacio retroperitoneal. Es por ello que, teniendo en cuenta a las variaciones hechas por diversos autores, a la de

Patel y Tubiana^{1,2} y con posterioridad a la de Ackermann³, proponemos una actualizada a partir de la histogénesis y embriogénesis y según su grado de agresividad.

NEOPLASIAS RETROPERITONEALES

	BENIGNOS	MALIGNOS
TEJIDOS MESENQUIMÁTICOS		
Adiposo	Lipomas	Liposarcomas (bajo y alto grado de malignidad)
Vasos Sanguíneos	Hemangioma Hemangiopericitoma	Hemangiendoteloma Hemangiopericitoma Angiosarcoma Angiosarcoma Epiteliode (Pseudo carcinoma)
Vasos Linfáticos	Linfangioma	Linfangiosarcoma
Conectivo Fibroso	Fibroma	Fibrosarcoma (bajo y alto grado de malignidad)
Muscular Liso	Desmoide (fibromatosis agresiva) Leiomioma	Leiomiomasarcoma (bajo y alto grado de malignidad) Leiomiomasarcoma epiteliode
Muscular Estriado Esquelético	Rabdomioma	Rabdomiomasarcoma embrionario
Mesenquima Primitivo	Mixoma	Mixosarcoma
Mesenquimáticos varios	Tumores Mixtos Mesenquimáticos Varios Angiomiolipoma Extra Renal Hemangiopericitoma Lipomatoso Mielolipoma Uni o Bilateral Angiomioma Fibrohistiocitoma	Mesenquimoma maligno
Incierto		Fibrohistiocitoma maligno Sarcoma alveolar de partes blandas Sarcoma de células claras Sarcoma epiteliode Sarcoma sinovial
TEJIDO NERVIOSO PERIFÉRICO		
Célula de Schwann	Neurinoma (Schwannoma - Neurilenoma)	Schwannoma maligno Neurofibroma Tumor Rhabdoide Maligno Infantil
TEJIDO NERVIOSO SIMPÁTICO ADRENAL		
	Ganglioneuroma o Simpatocitoma	Simpatoblastoma Simpatogonioma

TEJIDO NERVIOSO SIMPÁTICO EXTRA-ADRENAL

	Ganglioneuroma o Simpatocitoma	Simptoblastoma Simpatogonioma Tumor Neuroectodérmico primario
--	--------------------------------	---

MESOTELIO RETROPERITONEAL

	Mesotelioma Quistes Mesoteliales	Mesotelioma maligno
--	-------------------------------------	---------------------

METAPLASIA MUCINOSA DEL MESOTELIO RETROPERITONEAL

	Cistoadenoma mucinoso primario retroperitoneal	Cistoadenocarcinoma Mucinoso Primario Retroperitoneal
--	--	---

TEJIDOS GERMINALES

	Teratoma	Seminoma Neoplasias no seminomatosas con teratoma: Teratocarcinoma Neoplasias no Carcinoma seminomatosas Embrionario sin teratoma: Tumor del Saco Vitelino Tumor del Seno endodérmico Corioncarcinoma Formas Mixtas (dos o más neoplasias germinales)
--	----------	--

INCLUSIONES EMBRIONARIAS ABERRANTES (QUISTES Y NEOPLASIAS)

Restos conducto de Wolff	Quiste Wolffiano	
Restos de islotes intestinales	Quiste Enterógeno	Adenocarcinoma papilar en restos intestinales
Restos Mesonéfricos	Quiste Mesonéfrico	Adenocarcinoma papilar en restos urinarios
Conducto de Müller	Tumor de Brenner	Carcinoma de células claras Tumor de Brenner Carcinoma Endometrioides Tumor Mixto Mülleriano

OSEO VERTEBRAL

Hueso, Cartilago	Primarios Benignos	Primarios Malignos Secundarios
------------------	--------------------	-----------------------------------

NOTOCORDA

		Cordoma
--	--	---------

ADRENAL

Corticales	Adenomas, quistes y pseudoquistes	Carcinomas	
Medulares adrenales o del Cuerpo de Zuckerlandl y Nervios Simpáticos y Parasimpáticos	Feocromocitoma o Paraganglioma cromafínico Quemodectoma o Paraganglioma no cromafínico	Feocromocitoma o Paraganglioma cromafínico Quemodectoma o Paraganglioma no cromafínico	Funcionantes No Funcionantes

TEJIDO CELULAR LINFOIDE E HISTIORRETICULAR DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS Y LOCALIZACIONES METASTÁTICAS RETROPERITONEALES

Células Linfoides	Linfangioleiomatosis	Linfomas Malignos No Hodgkin y de Hodgkin (Clasificación adjunta) Plasmocitoma Retroperitoneal (Mieloma anaplásico extra medular)
Células Histiocíticas y Células Estacionarias de los Ganglios Linfáticos		Sarcomas Histiocíticos
Células Epiteliales en Ganglios Linfáticos		Sarcomas de Células Dendríticas Foliculares e Interdigitadas
		Metástasis de Neoplasias Testiculares, Ováricas o Renales

OVARIO - APÉNDICE (EXTENSIÓN RETROPERITONEAL)

	Pseudomixoma por cistoadenoma mucoso de ovario ó Mucocele apendicular	
--	---	--

PATOLOGÍA PSEUDOTUMORAL PRIMARIA DEL RETROPERITONEO

	Fibrosis Retroperitoneal idiopática o Enf. de Ormond Xantogranuloma Retroperitoneal Granuloma Plasmocitario	
--	---	--

LESIONES PSEUDOTUMORALES

HIDATIDOSIS
 FIBROSIS RETROPERITONEAL
 ABSCESOS SUBFRÉNICOS
 TRASTORNOS ESPLÉNICOS RAROS
 HEMATOMA RETROPERITONEAL
 ANEURISMAS SINTOMÁTICOS
 OSTEOMIELITIS TUBERCULOSA Y PIARTROSIS
 CARCINOMA DE CÉLULAS TRANSICIONALES

Bibliografía

1. Patel, J., Tubiana, R.: Ann. d'Anat. Path., 17: 329-389, 1947
2. Tubiana, R.: *Les tumeurs rétroperitonéales primitives: classification, diagnostic et traitement.* Act. Chirurgicales, 365-394, 1949
3. Ackermann, L.V.: *Retroperitoneal tumors*, Atlas of Tumor Pathology. Section 6 (23. 24) 8-86:1954.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La masa abdominal palpable, que en ocasiones sorprende al paciente en un autoexamen, sin haber ocasionado sintomatología previa, suele crecer de una manera apreciable para el propio enfermo, estando la velocidad de crecimiento relacionada, en la mayoría de las ocasiones, a su malignidad histológica.

Sigue en frecuencia el signo doloroso que puede ir desde una simple pesadez abdominal o el disconfort a violentas crisis de dolor en barra, que en ocasiones suelen cambiar con el decúbito ventral y que pueden irradiarse a hombros, caderas o la región inguinal e, incluso, al escroto. Junto a estos signos, más o menos definidos, tenemos que señalar el que actualmente se denomina "síndrome constitucional" y que constituye un deterioro del estado general con un gran adelgazamiento en

tiempo relativamente corto. A este cuadro se puede unir una fiebre ondulante de curso prolongado con la impresión de que se trata de un cuadro gripal por la coexistencia de dolores erráticos y abdominales. A todo lo anteriormente mencionado, se suman, de manera frecuente, los vómitos debidos a la compresión o infiltración del estómago, del duodeno o los primeros tractos yeyunales, que pueden acompañarse de regurgitaciones o reflujo gastroesofágico. Los trastornos del tránsito intestinal, con alteraciones de constipación y diarrea, las hemorragias digestivas, la hipertensión portal y las ictericias pasajeras completan el cuadro abdominal.

Es llamativa la diferencia que existe entre los trastornos clínicos urológicos y las compresiones y desviaciones que se encuentran en los estudios

SÍNTOMAS Y SIGNOS

	NEWMAN JOHNSON		JOHNSON		PACK TABAH		DONASEUR BIGELOW		BRAAS CHMON		HOSPITAL FRANCES	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Dolor abdominal	11/33	33	14/72	19	66/120	55	12/48	25	71/101	70	19/64	30
Distensión abdominal	-	-	-	-	-	-	3/48	6	-	-	3/64	4.7
Masa abdominal	20/33	61	35/72	49	37/120	31	15/48	31	-	-	43/64	67
Pérdida de peso	10/33	30	-	-	3/120	2.5	7/48	15	54/101	53	22/64	34
Anorexia	-	-	-	-	-	-	-	-	41/101	41	-	-
Náuseas y vómitos	-	-	-	-	24/120	20	-	-	30/101	30	-	-
Fiebre	13/33	40	-	-	1/120	0.8	-	-	10/101	10	6/64	9.3
Dolor de espalda	-	-	-	-	8/120	6.7	-	-	25/101	25	-	-
Estreñimiento	-	-	-	-	-	-	-	-	19/101	19	-	-
Diarrea	-	-	-	-	-	-	-	-	10/101	10	-	-
Dolor de pierna	-	-	-	-	-	-	2/48	4	10/101	10	-	-
Edema en pierna	-	-	-	-	8/120	6.7	3/48	6	-	-	-	-
Síntomas urinarios	-	-	-	-	3/120	2.5	2/48	4	-	-	2/64	3.1
Disconfort abdominal	17/33	51	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Astenia	-	-	17/72	24	2/120	1.7	-	-	3/101	3	-	-
Síntomas específicos de los tumores funcionantes	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9/64	14
Anemia	5/33	15	-	-	-	-	1/48	2	-	-	-	-

radiológicos del árbol urinario, no produciéndose sintomatología clínica por desplazamiento hasta que éste es altamente significativo.

La forma de manifestación está dada por aparentes cólicos nefríticos, disuria, retenciones urinarias, cuya exploración con intención urológica nos descubre, en ocasiones, un tumor retroperitoneal. Los signos neurológicos tardan en presentarse, a no ser que se trate de tumores de estirpe nerviosa. Su sintomatología es debida al englobamiento o la compresión de un tronco o de las raíces nerviosas por el tumor, aparentando una ciática clásica o dolores crurales, obturatrias, con disestesias y arreflexias.

Más excepcionalmente se establecen paraplejías por compresiones debidas a metástasis y, en algún caso aislado, se han descrito trastornos simpáticos en los miembros inferiores con desigualdad de temperatura y aumento unilateral de los reflejos pilomotoriz y sudoral (Signo de Hesse). Trastornos venosos, respiratorios o ginecológicos son asociaciones menos frecuentes a la sintomatología descrita anteriormente^{1, 2, 3, 4, 5, 6}.

En la actualidad no es posible realizar un diagnóstico precoz, hecho que de por sí agrava aún más el mismo.

Todo lo antedicho es válido para los tumores no funcionantes; los funcionantes, corticodependientes, tienen su propia sintomatología que pasaremos a analizar.

TUMORES SUPRARRENALES FUNCIONANTES

Tumores de la corteza adrenal

Las manifestaciones clínicas dependen tanto del grado como de la duración de la producción de hormonas suprarrenales glucocorticoides, constituyendo una constelación de síntomas y signos llamada Síndrome de Cushing. Las características más frecuentes de este síndrome son: obesidad de distribución central, plétora facial, giba dorsal, acné, estrias abdominales, hipertensión arterial, edema maleolar. El paciente se quejará de debilidad, lumbalgia o dorsalgia. Podrán existir trastornos psicológicos, oligomenorrea o amenorrea en la mujer y disfunción sexual en el hombre. El cuadro es por lo general tan florido que el diagnóstico de hipercortisolismo es insoslayable.

Más difícil es arribar al diagnóstico etiológico, al que contribuyen el laboratorio específico y las imágenes. En lo que respecta a los datos bioquímicos, el adenoma o adenocarcinoma suprarrenal cursa con aumento del cortisol libre urinario y del cortisol plasmático que no se suprime con dosis altas de dexametasona, junto con niveles de ACTH anormalmente descendidos. Una tomografía computada adrenal confirmará el diagnóstico⁷.

Tumor de médula adrenal

En el tumor adrenal productor de catecolaminas, el feocromocitoma, la presentación más clásica es la aparición de crisis hipertensivas, que cursan con cefaleas, sudoración profusa, palpitaciones y sensación de temor o angustia; la hipertensión arterial está siempre presente y por lo general es sostenida (con incrementos adicionales durante el paroxismo) y resistente a la terapia antihipertensiva habitual. En otros casos adopta las características de una hipertensión maligna, con retinopatía y proteinuria.

HIPOGLUCEMIA ORGÁNICA EN LOS TUMORES RETROPERITONEALES

Es importante recordar que además de los insulinomas, algunos tumores cursan con hipoglucemia de ayuno. La mayoría son de origen mesenquimático: fibrosarcoma, mesotelioma, rabdomiosarcoma, leiomiomasarcoma, liposarcoma, hemangiopericitoma, neurofibroma y linfosarcoma. Se trata por lo general de tumores grandes (0.3 a 20 kg.). Más de un tercio son retroperitoneales, alrededor de un tercio intra-abdominales y los restantes intratorácicos. En general son de crecimiento lento, aunque muchos son malignos. Los tumores adrenocorticales (generalmente malignos) asociados con hipoglucemias, son habitualmente grandes. El paciente tendrá diploplia, visión borrosa, transpiración, palpitaciones, debilidad en la mayoría de los casos, con o sin confusión mental o comportamiento anormal. Las hipoglucemias ocurren predominantemente por la mañana antes del desayuno y, a veces, están relacionadas con el ejercicio.

La patogénesis de la hipoglucemia puede ser multifactorial en el mismo paciente: excesiva utilización de glucosa, especialmente si el hígado no

es capaz de compensar con una adecuada gluconeogénesis, e hipersecreción del factor de crecimiento símil insulina tipo II (insulin growth factor II, IGF II)*.

Bibliografía

1. Newman, M.R., Rink, B.D.: *Primary Retroperitoneal Tumors. A summation of Thirty three cases.* Arch. Surg., 60:879, 1950.
2. Johnso, A. M; Rearls, M.M. and Grimes O.F.: *Primary Retroperitoneals Tumors.* Am. J. Surg. 88:155, 1954.
3. Pack G.T., Tabah E.J.: *Primary Retroperitoneal Tumors. A study of 120 cases.* Ins. Abstr. Surg. 99:209-313, 1954.
4. Donhauser J.L., Bigelow N.M.: *Primary Retroperitoneal Tumors.* Arch. Surg. 71:234, 1955.
5. Braasch J.W., Mon A.B.: *Primary Retroperitoneal Tumors.* Surg. Clin. N. Am. 47:663, 1967.
6. Apestegui C., Saad E., Luciani W., Suhl A., Saubidet G.: *Tumores Retroperitoneales.* Rev. Argent. Cirug. 42:322, 1982.
7. Miller J., Crapo L.: *The Biochemical Diagnosis of Hypercortisolism.* The Endocrinologist, 4: 9-15, 1994.
8. Orth D., Kovaks W. and Debold R.: *The Adrenal Cortex:* 489-620, en: Williams R: *Textbook of Endocrinology.* Sixth Edition, W.B Saunders Company. Philadelphia PA, Estados Unidos, 1992.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

IMAGENOLÓGIA

El retroperitoneo es un espacio extendido e importante que contiene numerosos órganos donde asientan diversas patologías. Hasta la aparición de los modernos métodos de diagnóstico por imágenes (ecografía, tomografía computada y resonancia magnética), los procedimientos radiológicos clásicos suministraban una información reducida y a veces confusa, dada la poca discriminación de los distintos compartimientos allí existentes. La placa de abdomen simple aún hoy suministra información sobre algunos signos de compromiso retroperitoneal (borramiento de los límites del psoas, ciertas calcificaciones, etc.) pero no puede precisar la extensión lesional a los órganos comprometidos pertenecientes a estos espacios ni la existencia de procesos extendidos a sus compartimientos. Por otra parte, el urograma excretor continúa siendo de utilidad ya que permite una buena visualización de las áreas renales y de los uréteres, aunque necesita una alta dosis de contraste y no informa acerca de los órganos sólidos. La necesidad de contrastar los distintos elementos llevó en el pasado a la realización de procedimientos radiológicos como el retroneumoperitoneo, que permitía introducir un contraste gaseoso (aire o anhídrido carbónico) para diferenciar el psoas, los riñones, las glándulas suprarrenales, etc. de los elementos vecinos. Es así también que la visualización del rico desarrollo ganglionar retroperitoneal fue motivo de investigaciones que llevaron, a partir de Kinmonth, a la introducción de medios de contraste (lipiodol ultrafluido) por medio de la canalización de vasos linfáticos en el dorso del pie, obteniendo el relleno de buena parte de las cadenas ganglionares retroperitoneales, permitiendo así efectuar la estadificación lesional en los linfomas Hodgkin y no Hodgkin y en las metástasis de órganos situados en la región con derivación de su flujo linfático hacia dichos ganglios. Sin embargo, ninguno de los elementos que se uti-

lizaron, como estamos mencionando, tenían suficiente discriminación a nivel axial para lograr separar los distintos planos de los compartimientos retroperitoneales.

En la década del 50 al 60, los investigadores intentaron por medio de la planigrafía simple axial estudiar el retroperitoneo logrando con grandes dificultades y resultados reducidos poner de manifiesto el páncreas y los espacios en cortes. La precariedad de la metodología empleada impidió difundir en la práctica cotidiana estos aparatos de tomografía axial radiológica.

El empleo de la tomografía computada (1975 en adelante), junto con los procedimientos ecográficos, no sólo permitieron acceder a la región sino que contribuyeron notablemente a un conocimiento cabal de los distintos compartimientos del retroperitoneo.

Lugar aparte merece la angiografía como método diagnóstico, de innegable aporte para el estudio de los vasos relacionados con los órganos domiciliados en el espacio retroperitoneal.

ANATOMÍA NORMAL. DEFINICIÓN RADIOLÓGICA

El retroperitoneo está definido en primer término por su relación con la serosa peritoneal^{1, 2, 3}. Las variantes de la misma caracterizarán también las del propio espacio retroperitoneal. Así pues, éste está limitado hacia adelante por el peritoneo parietal posterior, por detrás por el plano vertebral de D12 al coxix y, más lateralmente, por los músculos psoas y cuadrado de los lomos recubiertos por sus fascias, hacia arriba por el diafragma y hacia abajo por el piso pelviano, con diversas extensiones anatómicas en relación a la inserción del psoas. Dos fascias lo dividen en tres espacios: el espacio pararenal anterior, el espacio perirrenal y el espacio pararenal posterior. Esta arquitectura se funda sobre el desarrollo de la fascia perirrenal y su expansión lateral, la fascia

lateroconal. El espacio perirrenal está enteramente circunscripto por la fascia perirrenal y contiene los riñones y la grasa perirrenal. Los espacios perirrenales derecho e izquierdo comunican en la parte central del espacio retroperitoneal, conteniendo también los grandes vasos, aorta, cava, con sus ramas, así como importantes elementos linfáticos. La fascia perirrenal se prolonga lateralmente hacia la pared abdominal por la fascia lateroconal que va a reunirse con la fascia transversalis. El espacio pararrenal anterior es anterior a la fascia perirrenal anterior y a la fascia lateroconal. Está limitado por delante por el peritoneo y contiene el duodeno, páncreas, el segmento contactante de los colones y grasa. Y, finalmente, el espacio pararrenal posterior, posterior a la fascia perirrenal posterior y a la fascia lateroconal, se extiende hacia atrás, hacia la pared posterior del abdomen con los músculos y la estructura del esqueleto óseo. Contiene grasa y elementos vasculo-nerviosos. Estos compartimientos no son cerrados hacia arriba, comunicando el retroperitoneo con el tórax a través del diafragma y los orificios vasculares y esofágico.

Cortes axiales altos que pasen por los pilares del diafragma muestran al mismo tiempo el tórax con la parte baja del mediastino por detrás de los pilares, el espacio inframediastinal y el espacio pleural por detrás del diafragma, el espacio retroperitoneal por delante de los pilares y del diafragma y vísceras intraperitoneales, cúpulas del hígado y del bazo, sobre todo.

Resumiendo los distintos compartimientos del espacio retroperitoneal superior, podemos decir que existen 7 espacios: el espacio pararrenal anterior o pancreático, dos celdas renales, los dos espacios pararrenales posteriores y los dos espacios pararrenales laterales⁴.

Además, deberá agregarse el espacio o compartimiento psoas ilíaco que ocupa el sector inferior del retroperitoneo y llega hasta la pelvis o hasta la parte alta del muslo en relación a la referida inserción del músculo psoas ilíaco en el trocánter menor. Hay, además, un compartimiento psoas ilíaco a cada lado de la columna.

MÉTODOS DE EXPLORACIÓN POR IMÁGENES

Hicimos mención anteriormente a los primeros procedimientos que intentaron un reconocimiento

del espacio retroperitoneal y que finalmente culminaron en la aplicación actual de técnicas radiológicas, como la tomografía computada, las técnicas de medicina nuclear, ultrasónicas y de resonancia magnética. Hoy continúan siendo válidas, con indicaciones específicas, las prácticas angiográficas, tanto arteriales como venosas, aunque tienden a ser reemplazadas paulatinamente por los métodos no invasivos. Sin embargo, estos se dejan de lado ante la necesidad de obtención de material histológico, citológico y bacteriológico, lo que requiere punción bajo guía de alguno de estos procedimientos, terminando así la secuencia diagnóstica previa al tratamiento médico o quirúrgico. También estos procedimientos diagnósticos son guía útil para el drenaje de colecciones, colocación de sondas, las que reemplazan en muchos casos a la cirugía a cielo abierto.

Para el diagnóstico de la patología retroperitoneal, dada la escasa caracterización espontánea de los órganos allí situados, juega un rol de fundamental importancia, para cualquiera de los procedimientos empleados, la discriminación de los tejidos blandos y la posibilidad de reconocimiento de los vasos que allí transcurren. En la actualidad, el cotejo entre las posibilidades de la tomografía computada y la resonancia magnética han llevado a cotejar las ventajas de uno con respecto a otro método. Se entiende como mayor aporte de la IRM, el poder efectuar cortes multiplanares, la ausencia de radiación, una mejor visualización de tejidos blandos, a lo que se agrega su capacidad de reconocimiento de los vasos, evaluación del flujo sanguíneo, detección relativamente fácil de trombosis, sin necesidad de inyección de contraste en todos los casos. Como ventajas de la TC se destacan: la visualización de calcificaciones y de gas, así como la velocidad de los cortes, hasta el momento una característica de este método, pero que paulatinamente está alcanzando la IRM. A esto podríamos agregar la existencia mucho más difundida de tomógrafos computados que de resonadores en los distintos centros.

Para muchas lesiones, sin embargo, podemos decir que ambos métodos tienen performance equivalente. Es así que se considera a la TC como el método de preferencia en traumatismos agudos, en lesiones inflamatorias y el despistaje de lesiones abdominales y retroperitoneales en forma panorámica. La IRM es elegida hoy cada vez más para lesiones congénitas, vasculares y neoplásicas

pues distingue mejor las lesiones acompañantes más frecuentes, como hematomas, abscesos y tumores.

CONDUCTA DIAGNÓSTICA EN LA PATOLOGÍA RETROPERITONEAL

Así como en el mediastino debe seguirse un hilo diagnóstico, que Senac y Giron⁹ llamaron "hilo de Ariadne" en recuerdo del ejemplo mitológico, de igual manera, en el abdomen o en el retroperitoneo, el seguimiento de un orden debe conducirnos hacia un diagnóstico topográfico, tisular, que permita caracterizar al máximo la lesión desde el punto de vista radiológico, suministrando una información que facilite y conduzca hacia el más adecuado tratamiento. En primer lugar, en el retroperitoneo debemos considerar la topografía lesional, lo que se hace difícil en los grandes tumores pues escapan a su habitual domicilio anatómico. Debemos también tener en cuenta el espacio que rodea al retroperitoneo, que puede ser asiento de extensión lesional de órganos de vecindad: el bazo, el hígado, componentes osteomusculares pueden extenderse hacia el territorio en estudio y diversos signos nos orientarán hacia ese origen. El diagnóstico de masa, conocido desde la radiología convencional, cobra mayor valor con los cortes axiales en relación a la ubicación de los diferentes planos que delimitan el contorno de los distintos órganos, siendo aquí importante el contenido graso de los pacientes, lo que facilita la investigación. El borramiento de contornos, las calcificaciones, la presencia de gas, ya conocidos en la radiología clásica, se aplican también en ecografía, tomografía computada y resonancia magnética al modificar la forma de los órganos, el aspecto y tamaño de cavidades y espacios y el contenido de los caminos de las colecciones líquidas que pasan por declive a una u otra sección o compartimiento del retroperitoneo.

Luego de intentar la localización topográfica lesional y su caracterización tisular espontánea o con el agregado de medio de contraste (TC helicoidal con inyección en bolo de yodado, IRM con inyección endovenosa de gadolinio, en forma manual o con bomba) se debe obtener una muestra a través de la punción con guía de imágenes (ecografía, TAC, radioscopia) que nos lleve a la

certeza cito-histológica, lo que permitirá completar el diagnóstico.

PATOLOGÍA PSEUDOTUMORAL DEL RETROPERITONEO

La enumeración comprende:

a) Los abscesos, en su mayoría dependientes de órganos relacionados, como páncreas, duodeno, colon ascendente o descendente, apendicitis retrocecal. Se ubican en el espacio pararenal anterior o en el posterior (infecciones renales, perforaciones sigmoidéas). Dentro de la imagen tendremos una densidad media, a veces con contenido gaseoso; la inyección de contraste pondrá de manifiesto una corona hiperémica. También se presentan colecciones de origen pancreático, linfocelos postoperatorios renales o ganglionares.

b) Los hematomas, por sus características tomográficas, se observan hiperdensos cuando son frescos y se relacionan con fisura de órganos (aorta), postprocedimientos de cateterismo vascular o posoperatorio; se ven preferentemente en el espacio perirrenal posterior y en el espacio de Retzius. Los hematomas postraumáticos por iatrogenia pueden o no presentar realce al medio de contraste; su localización es útil para efectuar drenajes que modificarán los tiempos del tratamiento.

c) Anomalías y trombosis de la vena cava inferior con desarrollo de la circulación colateral.

d) La fibrosis retroperitoneal, síndrome relacionado con causas conocidas o idiopáticas, muestra como característica la existencia de una placa fibrosa situada en la aorta inferior e ilíacas con parecidas imágenes en todas las etiologías; puede, sin embargo, inclinarse por las formas asociadas en caso de lesiones abdominales o ilíacas que rodean al aneurisma.

Es importante realizar el diagnóstico diferencial de la fibrosis retroperitoneal con las adenopatías retroperitoneales, que rechazan la aorta y la vena cava inferior hacia adelante, con la carcinomatosis retroperitoneal, que presenta una celulitis neoplásica secundaria a la invasión ganglionar con aspecto comparable a la de las adenopatías ya mencionadas, con los sarcomas retroperitoneales que se sitúan más frecuentemente como una masa a desarrollo anterior, con la fibrosis pelviana

idiopática, que se desarrolla fundamentalmente en hombres de raza negra, circunscripta en pequeña pelvis, elevando la vejiga.

EXTENSIÓN DE PATOLOGÍAS DE VECINDAD

Debemos enumerar: las metástasis óseas, los tumores neurológicos intrarraquídeos, los tumores musculares (psoas, cuadrado de los lomos), las espondiliscitis, las patologías vasculares, encabezadas por el aneurisma de la aorta, cuya causa fundamental es la aterosclerosis y cuya fisuración puede llevar a supuraciones y a trombosis agudas, la disección y trombosis de la vena cava inferior, las adenopatías retroperitoneales, encabezadas por los linfomas Hodgkin y no Hodgkin, que fueran atributo de los exámenes linfográficos, hoy reducidos a una mínima expresión ante la buena resolución y sensibilidad de la tomografía computada. Para el estudio de estas últimas, la IRM tiene performances comparables, aunque la promisoriosa investigación de nuevos medios de contraste (ferritas) que fijan en la estructura ganglionar, prometen que este procedimiento subsanará el defecto hasta ahora existente de no poder precisar el compromiso en ganglios de tamaño normal.

Los hematomas retroperitoneales, encabezados por la patología de la aorta, se completan con los situados en la vaina del psoas⁶, originados por diversas causas, como la anticoagulación, la hemofilia, el traumatismo, etc.

LOS TUMORES DEL RETROPERITONEO DEL ADULTO

Están relacionados con los tejidos allí existentes, cuya característica general es manifestarse en forma tardía, por supuesto dependiendo de la localización, y cuyas imágenes son inespecíficas en general. La caracterización está relacionada con su topografía, caso de los schwannomas, neurinomas, o neurilemomas; con la edad, caso de los hemangiomas; con los paragangliomas, tumores benignos también en la edad precoz; los lipomas, donde la caracterización grasa en TC y en IRM aporta sospecha; los sarcomas, con diversos tipos histológicos, como conocemos, los que pueden caracterizarse por la presencia o no de grasa, en el caso de los liposarcomas, en áreas densas detectables en TC o en la señal de IRM,

los sarcomas raros, fibrosiocitomas, hemangio-pericitomas, donde juega sin duda el rol principal su topografía seguida de biopsia⁷.

Las adenopatías retroperitoneales tumorales⁸, en relación a tumores abdominales de la mitad inferior del cuerpo, y cuyo aumento de dimensión caracterizan su compromiso.

CONCLUSIÓN

Por ser fácilmente accesible de primera intención, la ecografía, acompañada o no por el Doppler, constituye hoy el más empleado de los procedimientos para el estudio del abdomen y del espacio retroperitoneal.

Por la excelente discriminación que realiza de los tejidos blandos y por la facilidad para los cortes en diferentes planos, la resonancia magnética aventaja actualmente a la tomografía computada en el estudio del retroperitoneo, continuando ésta, sin embargo, en los traumas agudos, infecciones y como mapeo rápido.

MARCADORES TUMORALES

DEFINICIÓN

Los marcadores tumorales representan los cambios de la normalidad en las moléculas o procesos biológicos que indican el riesgo, presente o futuro, de desarrollar una enfermedad maligna. Estos cambios pueden ser detectados realizando estudios especiales de muestras de sangre, tejidos, orina u otras secreciones del organismo de una persona determinada. El valor potencial de un marcador tumoral es que el conocimiento de su presencia puede predecir algunos eventos para tratar precozmente⁹.

REQUISITOS Y OBJETIVOS DE UN MARCADOR TUMORAL

Un marcador tumoral ideal es una sustancia presente en el suero de un paciente con las siguientes características:

- Es producida sólo por un proceso maligno específico.
- Se encuentra en cantidad suficiente como para ser medido con exactitud, facilidad y a bajo costo.

- Es lo bastante sensible como para detectar el cáncer en sus primeros estadios.
- Es lo suficientemente específico para evitar la confusión con trastornos benignos.
- Sus variaciones en los niveles séricos deben predecir con exactitud:
 - respuesta a la cirugía, radiación y/o quimioterapia.
 - cuáles son los pacientes de alto riesgo o con enfermedad en estadio temprano.
 - la posibilidad de recidiva.
 - la enfermedad recidivante en pacientes previamente tratados que se encuentran en remisión clínica.

Lamentablemente, todavía ni se ha detectado, ni desarrollado, ninguna sustancia que satisfaga todos estos criterios.

CONCEPTOS GENERALES

Entre la gran cantidad de marcadores tumorales ya en uso, existe una gran variación en el grado hasta el cual, los niveles del marcador influyen sobre la decisión del manejo terapéutico. En algunos casos pueden dejar atrás las terapias de salvataje (Ca 125 en cáncer de ovario recidivante) en otras, las modificaciones en sus niveles constituyen el único determinante de la terapia (BHCG un suero en embarazo molar).

Los marcadores tumorales en el manejo clínico del cáncer se estudiaron originalmente con la intención de desarrollar pruebas de despistaje para la detección temprana del cáncer, no obstante existen cuatro aspectos en los marcadores tumorales que los hacen más aplicables al control del tratamiento que al despistaje. Igualmente, dentro de esta aplicación, existen limitaciones importantes que restringen su uso:

1. A los marcadores tumorales les falta especificidad respecto a los tipos tumorales específicos. Los niveles elevados de una sustancia asociada al tumor, con alguna excepción, no identifican el tipo particular del tumor existente. Además, es posible encontrar alguna elevación de los mismos en procesos benignos.

2. Los niveles circulantes se correlacionan con la cantidad de masa tumoral y en algunos casos con el órgano implicado. Con lo cual pequeñas masas tumorales, es improbable que segreguen

cantidades elevadas importantes como para que sirvan para detección precoz.

3. Debido a la heterogeneidad tumoral, los niveles fluctuantes del marcador no pueden correlacionarse con el crecimiento o la regresión de la masa tumoral, por lo tanto un mismo tumor puede estar compuesto de células, algunas de las cuales pueden segregar marcadores y otras no. Además los marcadores tumorales generalmente se producen sólo en células metabólicamente activas. Los tumores anaplásicos por lo general no segregan eficientemente marcadores^{10, 11}.

CONTROVERSIA Y CARACTERÍSTICAS DE LOS MARCADORES TUMORALES

En general, el 50% de los pacientes con enfermedad maligna tienen niveles normales de la sustancia tumoral, aproximadamente el 20% tiene un nivel inferior al doble de lo normal y en otro 20% existe un nivel menor de 2-5 veces de lo normal. El grupo ideal con niveles elevados cinco veces de lo normal puede representar sólo el 10% de los pacientes.

Los tipos de marcadores tumorales son variables e incluyen marcadores específicos (AFP y GCH); aquellos que se usan comúnmente como control tumoral aunque en una escala limitada (ACE) y aquellos que recientemente empezaron a aplicarse.

De hecho, en la mayoría de los tumores la heterogeneidad de la población celular puede necesitar del uso de múltiples marcadores que se controlan en forma secuencial.

Deben establecerse criterios cuantitativos para las alteraciones secuenciales de los niveles circulantes de marcadores tumorales y establecer algoritmos de control (Tabla 1).

PROBLEMAS EN LA INTERPRETACIÓN DE LOS NIVELES DE MARCADORES TUMORALES

- Necesidad de criterios para establecer los cambios en los niveles circulatorios, así como los intervalos óptimos de control.

- La situación clínica puede oscurecerse por las alteraciones metabólicas del huésped.

- Los efectos del tratamiento pueden inducir cambios paradójicos en los niveles: por ejemplo

aumento de los niveles circulantes por la liberación de antígenos tras la muerte celular.

- La interpretación clínica del control de marcadores tumorales se relacionan con el tipo y momento de la prueba.

- El ritmo circadiano es característico de muchas funciones biológicas. Aunque no hay datos específicos para los marcadores no es ilógico pensar en un fenómeno circadiano en la secreción de estas sustancias.

CLASIFICACIÓN DE LOS MARCADORES TUMORALES

Los marcadores tumorales se pueden clasificar ampliamente como específicos del tumor o asociados con el tumor.

Dado que no se ha demostrado en los seres humanos que ningún marcador sea específico para un sólo cáncer en particular, para los fines y propósitos todos los marcadores tumorales son asociados con el tumor.

Las sustancias utilizadas actualmente como marcadores tumorales en oncología ginecológica incluyen:

- Antígenos oncofetales (antígeno carcinoembrionario CEA)

- Alfafetoproteínas (AFP)

- Hormonas placentarias (hCG)

- Enzimas (láctico de hidrogenasa LDH)

- Determinantes antigénicos glicoproteicos (Carcinoma epidermoide, CA 125, NB / 70 K, CA 15-3, TAG-72) que residen en la superficie celular.

CONCLUSIONES

Esta nueva y promisorio medicina molecular en la cual los marcadores tumorales parecen aportar importantes datos para el control de las enfermedades malignas, no debe hacernos olvidar que para poder llevarla a cabo se necesitan equipos multidisciplinarios y muy bien entrenados. No debemos perder de vista los objetivos. Un marcador tumoral es solamente útil si las decisiones terapéuticas basadas en dos resultados permiten evaluar alguna de cuatro situaciones clínicas: sobrevida, sobrevida libre de enfermedad, calidad de vida y costos del tratamiento. Pocos marcadores demostraron utilidad en estas situaciones.

ALTERACIONES GENÉTICAS

El material genético se halla en constante peligro de ser alterado no sólo por la acción de diversos agentes ambientales, sino también espontáneamente¹⁷. Cuando las alteraciones de genoma involucran a uno o unos pocos nucleótidos se denominan mutaciones génicas; de las cuales las más frecuentes consisten en la sustitución de un nucleótido por otro, en la pérdida (delección) de uno o varios nucleótidos o en la inserción (intercalación) de uno o varios nucleótidos de la molécula de ADN¹⁵.

Otras veces, las alteraciones son de tal magnitud que afectan al propio cariotipo, motivo por el cual adquieren el nombre de aberraciones cromosómicas; que pueden ser estructurales, afectando partes extensas de uno de los cromosomas que pueden perderse (delección) o sufrir una inversión, una duplicación o una traslocación; o pueden ser numéricas, cuando el cariotipo exhibe un mayor o menor número de cromosomas¹⁴.

La mayor parte de las mutaciones génicas que afectan a las células se producen espontáneamente durante la replicación del ADN. Existen también tres grupos de agentes ambientales que al actuar sobre las células inducen la aparición de mutaciones:

1. Los químicos, que son los más difundidos;

2. Las radiaciones ionizantes, por ejemplo, la radiación ultravioleta de la luz solar, los rayos ultravioletas y los rayos X;

3. Ciertos virus capaces de introducir piezas de ADN foráneo en los genes^{15, 16}.

Para los individuos las mutaciones suelen ser perjudiciales. Cuando corresponden a proteínas involucradas en la morfogénesis, se producen malformaciones congénitas anatómicas. Otras veces las proteínas modificadas dan lugar a alteraciones funcionales o a trastornos metabólicos¹⁷. Las mutaciones también pueden afectar a genes imprescindibles para la supervivencia de las células o a genes involucrados en el control de la multiplicación celular; en su último caso suele descontrolarse la proliferación de las células, con la consiguiente aparición de cuadros cancerígenos¹⁸.

El cáncer está ligado a alteraciones en ciertos genes llamados protooncogenes o a defectos en los genes denominados supresores de tumores. En el primer caso se acelera la proliferación celu-

lar, mientras que en el segundo se pierden sus frenos normales.

El cáncer no se genera a partir de células normales que se transforman en malignas en forma explosiva. Por el contrario, surge después de que sucesivas generaciones de células pasan por progresivos estados precancerosos como consecuencia de la acumulación de alteraciones genéticas en sus genomas, al cabo de las cuales la enfermedad se instala en un grupo de células descendientes.

Los protooncogenes son genes normales que codifican proteínas comprometidas con el control de la proliferación celular. Hasta el momento se han caracterizado aproximadamente cien. El nombre de protooncogenes se debe a que sus versiones defectuosas son los llamados oncogenes, los cuales se diferencian de los protooncogenes porque se transcriben desmesuradamente, lo que da lugar a cantidades excesivas de sus productos o generan productos aberrantes. En ambos casos la consecuencia es un aumento descontrolado de la proliferación celular¹⁹.

Si bien algunos cánceres que afectan a la especie humana se hallan asociados con determinadas infecciones virales (HBV, HPV, HIV, etc.), afortunadamente ninguno de los cánceres humanos es generado por oncogenes transferidos por virus. Así, la presencia de oncogenes en las células cancerosas humanas se debe a la aparición de defectos en los propios protooncogenes, generados por algunos de los mecanismos que alteran el ADN (mutaciones, duplicaciones, etc.)²⁰.

Un sólo alelo alterado en un protooncogen es suficiente para cambiar el fenotipo de una célula normal por uno de una célula cancerosa.

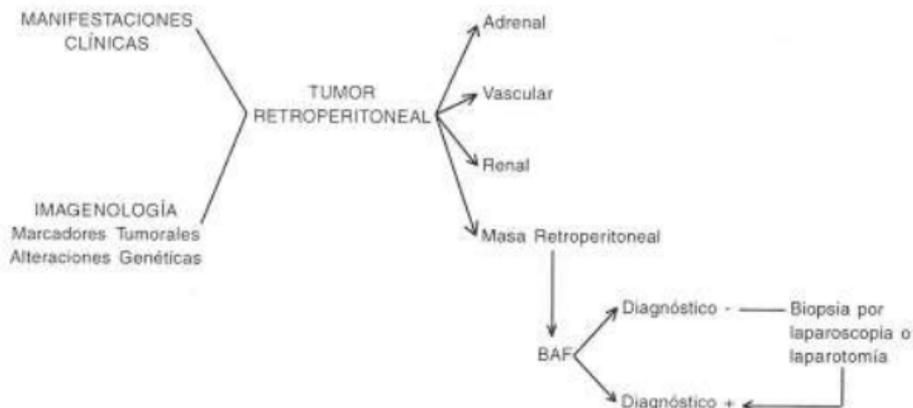
Mientras que los productos de los protooncogenes promueven el crecimiento celular, los derivados de los genes supresores de tumores tienen por función bloquear la reproducción anormal de las células. Así, los defectos de estos genes (producidos por mutaciones, traslocaciones o deleciones), al eliminar los frenos naturales que neutralizan la proliferación anormal de las células, generan cuadros cancerígenos.

A diferencia de lo que ocurre con los protooncogenes, los defectos en los genes supresores de tumores deben producirse en los dos alelos, ya que son recesivos. Hasta el momento se han caracterizado unos 10 genes supresores de tumores²¹.

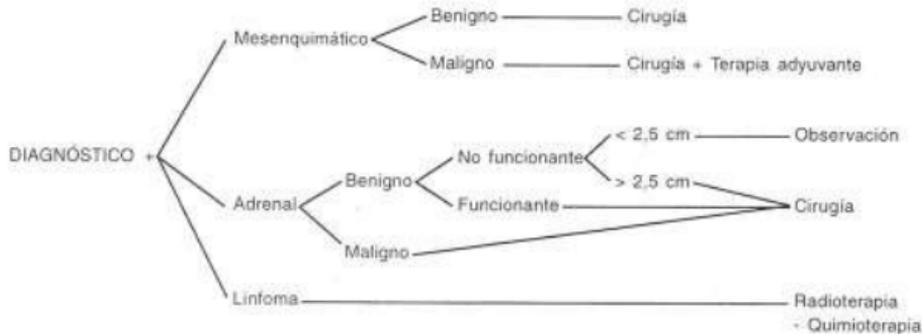
Bibliografía

1. Wegener O.: *Whole Body Computed Tomography* (nd edition). Clackwell Scientific Publications, Boston 1993.
2. Weill F., Coche G., Costaz R., Didier D.: *Le Moulé A., Rohmer P. Précis de scanographie thoracique et abdominale*. Vigot, Paris 1988.
3. Patten R., Shuman W., Brooke Jeffrey R. (Jr.): *Retropéritoneum and Lymphovascular structures*. In: Moss A., Gamsu G., Genant H. (edil). *Computed Tomography of the Body with Magnetic Resonance Imaging* (2nd ed.). Vol III. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1992.
4. Rocher L., Vignaux O., Jarnó F., Le Guen O., Miquel A., Bazille A., Bléry M.: *Aspecto radiológico normal et pathologique de l'espace péritrénal*. *Feuillets de Radiologie*, 1997, 37, n° 5, 339-350.
5. Senac J., Giron J. (ed): *Tomodensitométrie Thoracique*. (3ra. de.). Simep, Paris 1992.
6. Rocher L., Saint Maurice J., Le Guen O., Bazille A., Miquel A., Frouge C., Bléry M.: *Apport de l'imagerie à la pathologie des muscles ilio-psoas*. *Feuillets de Radiologie*, 1997, 37, n° 3, 183-193.
7. Engelken John D., Ros Pablo R.: *Retropéritoneal MR Imaging*. MRI Clinics of North America. Vol. 5 N° 1, February 1997.
8. Schmutz G., Billiard J., Fisch-Ponsot C., Benko A., Hurteau J., Grandmont B.: *Le tomodensitométrie dans le diagnostic des adénopathies rétropéritonéales. Pièges et limites*. *Feuillets de Radiologie*, 1995, 35, n° 2, 108-117.
9. Lokich J.: *Marcadores Tumoraes: Conceptos Generales Decisión Clínica en Oncología*. Schein 1991: 2-5.
10. Hayes D.: *Tumor Marker. How should be used them*. *AS.C.O.* 12: 206, 1997.
11. Lokich J.: *Decisión Clínica en Oncología*. Schein, 1991: 14-15.
12. Bailly E., Bornes M. Centrosome and cells division. *Nature* 300:355.
13. Barnshaw W., Hailigan N., Cooke C.: *The kinetochore is part of the metaphase chromosome scaffold*. *J. Cell Biol.* 98:352.
14. McIntosh J. R., Koonce M.: *Mitosis*. *Science* 246: 622.
15. Johnston L.: *Periodic Event in the Cell Cycle*. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2:274.
16. Bishop J.: *Enemities within: the genesis of retrovirus oncogenes*. *Cell* 23:5.
17. Cross M., Dexter T.: *Growth Factor in Development, Transforation and Tumory Genesis*. *Cell* 64:271.
18. Bishop J.: *Molecular Themes in Oncogenesis*. *Cell* 64:235.
19. Bishop J.: *Oncogenes*. *Sci. Am.* 246 (3): 69.
20. Cantley L.: *Oncogenes and Signal Transduction*. *Cell* 64:281.
21. Cavenee W.: *The Genetic Basis of Cancer*. *Sci. Am.* 272 (3) : 50.

DIAGNÓSTICO



TRATAMIENTO



VÍAS DE ABORDAJE QUIRÚRGICO

Los tumores que asientan en el espacio retroperitoneal pueden ser abordados por diferentes vías de acceso. Estas pueden ser:

- Anterior (Vía Abdominal)
- Posterior
- Lateral
- Postero lateral (combinación de las anteriores)
- Laparoscópica

Cada una de ellas, con sus diferentes variedades de acceso.

Analizaremos, en forma sucinta, las diferentes posibilidades:

VÍA ANTERIOR:

A) Incisión Mediana: La incisión xifopubiana ofrece la posibilidad de un acceso amplio y seguro al retroperitoneo, con una movilidad sencilla de las vísceras intrabdominales. Esta incisión puede también hacerse menos extensa y prolongarse sólo hasta más o menos 5 cm. por debajo del ombligo, empero nosotros preconizamos la xifopubiana cuando hemos decidido el abordaje por la línea media.

B) Incisión Transversal: Supraumbilical, con una curvatura de concavidad inferior. Este tipo de incisión es la llamada en "boca de horno", que se extiende de la línea axilar anterior de un lado, hasta su extremo opuesto y a 4 - 5 cm. por debajo del reborde costal en forma paralela al mismo.

C) Incisión Oblicua: corre desde el reborde costal izquierdo en el punto medio entre el apéndice xifoideas y la línea axilar anterior y se extiende hasta el flanco derecho. Una vez seccionados los planos superficiales, y una vez abierto el peritoneo, habrá dos tácticas diferentes según se pretenda abordar el lado derecho o izquierdo del retroperitoneo supramesocolónico.

Derecho: Para poder acceder al retroperitoneo, se efectúa el despegamiento coloepiloico y se rechaza el colon hacia abajo y hacia dentro. Agregando la maniobra de Kocher el duodeno páncreas es desplazado hacia la línea media y abajo hasta visualizar la

vena cava inferior y el borde derecho de la aorta. El hígado se desplaza hacia arriba y afuera. Si lo que se tiene que exponer es la glándula suprarrenal derecha, se la investigará en el triángulo abierto hacia arriba y afuera, formado por la cara inferior y el borde interno del polo inferior del riñón.

Izquierdo: Para poder llegar a la trascavidad de los epiplones se puede acceder:

- A través del epiplón menor.
- A través de una brecha intergastrocolónica.
- Utilizando la zona avascular de una arcada del mesocolon transversal de dimensiones favorables.
- Realizando el decolamiento coloepiplónico y el descenso del ángulo esplénico rechazándolos hacia abajo y afuera. El estómago se lleva hacia arriba y adentro.

Una vez en la trascavidad se identifica el borde superior de cuerpo y cola del páncreas, palpando la arteria esplénica. Se investiga el polo superior y borde interno del riñón. Por dentro de éste, se encuentra la suprarrenal.

Si la mayor exteriorización del tumor se encuentra por debajo del mesocolon, hay dos alternativas a considerar: si el tamaño no es muy grande, y emerge a nivel del mesocolon, se tiene la posibilidad de seccionar el peritoneo posterior a través de una zona avascular; la segunda alternativa, es la de incidir el peritoneo en el espacio parietocólico, más favorable, y movilizar el colon hasta sobrepasar los límites de la neoplasia. Es una manera de evitar la lesión de los vasos colónicos. Las relaciones del uréter y el riñón con el tumor deben ser cuidadosamente revisadas para evitar posibles lesiones. En general el uréter se encuentra en contacto con la pared anterior del tumor y rechazado hacia afuera o hacia la línea media.

Los lipomas son los tumores que con mayor posibilidad pueden englobarlos.

Ventajas: Nos permite una visualización amplia y esto facilita la táctica. Permite, además, la exploración y la eventual intervención quirúrgica en órganos bilaterales (suprarrenales) y a ambos lados de la línea media, facilita el estudio de la extensión

del tumor y sus relaciones con órganos vecinos; se puede verificar la existencia de metástasis a distancia o la presencia de tejidos aberrantes y posibilita la realización de segundas operaciones.

Desventajas: La exploración del retroperitoneo supramesocolónico derecho es dificultosa en los obesos y en las hepatomegalias.

En los tumores de la suprarrenal derecha, la exéresis presenta dificultades técnicas, por cubrir la vena cava inferior la parte interna de la glándula; este inconveniente se agrava si se suma la presencia de una vena capsular media corta.

D) Vía anterior extraperitoneal: La incisión se extiende del borde externo de la vaina del recto anterior del abdomen hasta el extremo anterior de la XII costilla. Este acceso, poco práctico, permite una exploración limitada a una zona, y da un campo estrecho, lo que ha hecho su uso poco frecuente^{1, 2}.

VÍA POSTERIOR:

El paciente se encuentra en decúbito ventral flexionado sobre el abdomen, con el fin de exponer mejor el espacio costoilíaco.

Incisión: La misma sigue una línea vertical, ligeramente oblicua hacia abajo y afuera. Se inicia en un punto situado a 5 ½ cm. de la apófisis espinosa de la XII vértebra dorsal y termina en la cresta iliaca, a unos 10 cm. de la línea media. Seccionada la piel y el tejido celular subcutáneo, llegando al gran dorsal, se incide justamente con el serrato menor, hasta llegar a la XII costilla. Esta es resecada hasta la articulación costovertebral, se busca y libera el fondo del saco pleural. Se lo reclina hacia arriba. Se secciona el ligamento de Henle, el diafragma y el músculo transverso. Se disea hacia delante hasta llegar a la celda renal, que no se abre. El riñón es llevado hacia afuera y abajo. Se explora la región. La suprarrenal se encuentra en el espacio limitado por el fondo del saco pleural, el polo superior del riñón y su borde interno.

Puede llegarse a esta zona por vía transdiafragmática extrapleural o infradiafragmática.

Ventajas: Permite ampliar la incisión, el campo operatorio es satisfactorio, los planos incididos hasta llegar a la región son pocos, preservando su inervación y la cicatrización. Es excelente y permite la deambulación precoz.

Desventajas: Imposibilita la exploración del abdomen; ofrece dificultades en pacientes con

gran musculatura; expone a la apertura de la cavidad pleural y, la posición que debe adoptar el paciente, puede crear dificultades anestésicas³.

VÍA LATERAL:

El paciente debe ser colocado en decúbito lateral; la mesa quebrada a nivel del flanco opuesto hace que se extienda al máximo el espacio costo-ilíaco del lado a operar. Las incisiones son generalmente combinadas con un segmento torácico y otro abdominal. La incisión torácica se hace siguiendo la dirección de las dos últimas costillas, que pueden o no researse. La incisión abdominal se extiende hasta el borde externo de la vaina del recto anterior del abdomen; seccionados los músculos anchos del abdomen, se penetra en el espacio retroperitoneal y se rechaza el peritoneo hacia adelante y adentro.

Ventajas: Es una vía de rápido abordaje, y el campo operatorio es bueno para la exploración de esa región.

Desventajas: Permite sólo una exploración limitada de la zona. No permite la exploración del abdomen en los casos de metástasis. Tampoco se puede utilizar cuando es necesaria la exploración o eventual intervención en órganos bilaterales. Se puede abrir, accidentalmente, la cavidad pleural.

VÍA TORÁCICA:

Incisión toracofrenolaparotómica. Se incide en los planos superficiales y musculares siguiendo la dirección del espacio intercostal, hasta llegar al punto medio de la línea xifoumbilical. Se abre la cavidad pleural y se reclina el pulmón. Se abre el diafragma y se accede al retroperitoneo.

Ventajas: Da un muy buen campo. Permite la extirpación de tumores de gran tamaño. La laparotomía permite la exploración abdominal.

Desventajas: En el lado derecho, el hígado puede dificultar la exploración. La apertura de la cavidad pleural obliga a un cuidado post-operatorio especial para mantener una correcta reexpansión pulmonar. No permite exploraciones y operaciones bilaterales⁴.

VÍA TRANS LAPAROSCÓPICA:

En 1969, Bartel realizó la primera publicación sobre retroperitoneoscopia^{5, 6}. Posteriormente au-

tores como Witmoser, Haid, Wurtz y otros, comunicaron sus experiencias personales.

Por vía endoscópica se realizaron las siguientes intervenciones: toma de muestra de ganglios en cercanías de los vasos ilíacos, la aorta y la vena cava; simpatectomía lumbar; biopsia de riñón; uretrolitotomía.

Uno de los primeros avances en retroperitoneoscopia fue el uso de la insuflación con CO₂.

A partir de 1991, con los progresos técnicos logrados y fundamentalmente la explosión en el desarrollo de la videoendoscopia, se vio impulsada fuertemente la técnica de la retroperitoneoscopia. El desarrollo logrado en los balones para procedimientos retroperitoneales ha sido el factor decisivo en la investigación videooscópica del retroperitoneo. La disección con balón a la Gaur mostró planos parciales definidos al igual que el producido por aire insuflado. No obstante, la insuflación de balones puede hacer que se "suelen" estructuras fasciales.

El reconocer estas formas es de suma importancia en retroperitoneoscopia porque son hitos esenciales y pasarlos por alto al disecar hará que se eliminen estructuras, lo que después ocultará elementos que podría ser fundamental visualizar.

Ventajas: Respecto de la vía transperitoneal, es la de evitar problemas vinculados con la separación intestinal, que es la razón principal por la cual nunca o casi nunca se ven íleos después de procedimientos retroperitoneales.

La anatomía es muy constante, una vez adquirida destreza en el manejo del procedimiento, los elementos a investigar pueden ser hallados con facilidad.

Desventajas: Si el espacio retroperitoneal ha sido explorado con anterioridad, las adherencias harán impracticables la posibilidad de la retroperitoneoscopia. En principio todas las precauciones relativas a la laparoscopia transperitoneal son todavía más válidas en este abordaje mini invasivo.

La identificación del uréter es fundamental, debe ser ubicado en todos los casos de abordaje por videoendoscopia. No recomendamos las maniobras de transiluminación ureteral, porque han demostrado no ser efectivas y además ocasionar accidentes, como la quemadura de uno o ambos uréteres por exposición prolongada a la iluminación intraureteral.

En resumen: el espacio retroperitoneal puede ser explorado endoscópicamente; sólo válido para un campo quirúrgico virgen. Creemos conveniente no intentarlo nunca en reoperaciones.

Técnica: El enfermo es puesto en posición supina sobre la mesa de operaciones. Siempre se debe vaciar la vejiga con la colocación de una sonda.

La colocación de los campos estériles deben permitir una amplia exposición de los cuadrantes abdominales. Como en toda cirugía laparoscópica o videoasistida, se debe disponer de una mesa complementaria con los instrumentos necesarios, por la posibilidad de conversión de la cirugía. Para obtener el neumoperitoneo, el acceso a la cavidad peritoneal se hace con una aguja de veres o con visualización directa y aplicación de un trocar al modo de Hasson. Luego de realizada la insuflación se introduce el laparoscopio hacia la cavidad peritoneal y se inspecciona. Los trócares restantes se aplican bajo visión directa. El primer trocar de 10 mm se inserta en la línea media, a mitad de camino entre el ombligo y la sínfisis pubiana. Luego le sigue la introducción de dos trócares de 5 mm para los accesos laterales, uno en cada cuadrante inferior, a mitad de camino entre el ombligo y la cresta iliaca. Si se lo considerara necesario podrá aplicarse otro trocar de 10 mm o de 5 mm en forma lateral. Luego de aplicados los trócares se coloca al paciente en trendelenburg, lo que permite el desplazamiento del intestino hacia cefálica. Se inclina la mesa en dirección contraria a la de la resección. Tiene la ventaja de aumentar el desplazamiento intestinal y la visualización del área a reseccionar. El cirujano se debe colocar, como en la cirugía colónica, del lado opuesto al área de resección planificada.

BIBLIOGRAFÍA

- Harrison T.S.: *Acceso por vía anterior. Técnicas Quirúrgicas Ilustradas*. Vol. 2 (3): 21. Salvat Editores.
- Vaw Herden J.A.: *Acceso Bilateral por Vía Anterior. Técnicas Quirúrgicas Ilustradas*. Vol. 2 (3): 43. Salvat Editores.
- Hunt T.K.: *Acceso por Vía Posterior. Técnicas Quirúrgicas Ilustradas*. Vol. 2 (3): 3. Salvat Editores.
- Raker J.W. *Vía de Acceso Torácico Abdominal: Técnicas Quirúrgicas Ilustradas*. Vol. 2 (3): 51. Salvat Editores.
- Fernández Cruz L., Benroch G., Torres E.: *Technical Aspects of Adrenalectomy Via Operative Laparoscopy*. Surg. Endosc. 8:1348, 1994.
- Gagnerner M, Lacroix A., Bolle E.: *Laparoscopic Adrenalectomy*. Surg. Endosc. 7:122, 1993.
- Weisenagel J., Gagner M., Breton G., Pomp A., Lacroix A.: *Laparoscopic Adrenalectomy*. The Endocrinologist 6:169-178, 1996.

RESULTADOS

En nuestro servicio, constituyeron el 1,8 % de todos los tumores intrabdominales tratados en el período abarcado entre el 1/1/80 y el 30/04/97, y que sumaron un total de 3.559.

La edad media de aparición con mayor frecuencia se encuentra entre la cuarta y sexta década de la vida y la distribución de los sexos es aproximadamente igual en casi todas las publicaciones.

En nuestra serie son los siguientes:

De un total de 64 pacientes:

Mujeres	Hombres
36	28
Edad	
43.3 años	46.5 años
Rango	Rango
2 - 71	16 - 73

Según su tipo histológico:

Mesenquimáticos

Fibroma	1
Fibrohistiocitoma	1
Rabdomiosarcoma	1
Lipoma	3
Desmoide	1
Linfosarcoma	1
Fibrosarcoma	1
Leiomiomasarcoma	2
Liposarcoma Mixoide	2
Liposarcoma	4
Sarcoma	2
Linfangioma Quístico	1
Hemangiendoteloma Maligno	1

Edad Promedio: 50.9 años

Nervioso Periférico

Schwannoma Maligno	1
--------------------	---

Paraganglioma	1
Neuroblastoma	1
Neurilenoma	1

Edad Promedio: 45 años

Mesotelio

Quiste mesotelial	1
-------------------	---

Edad Promedio: 54 años

Tejidos Germinales

Teratocarcinoma	2
-----------------	---

Edad Promedio: 17 años

Tejido Celular Linfoide y Metástasis

Linfoma Maligno	5
Metástasis de carcinoma poco diferenciado anaplásico	2
Metástasis de adenocarcinoma de células claras	1
Metástasis de adenocarcinoma mucinoso	1
Metástasis de melanoma maligno	1
Metástasis de tumor carcinoide	1
Inmunocitoma polimorfo	1

Edad Promedio: 54.6 años

Lesiones Pseudotumorales

Quiste hidatídico	1
Absceso Retroperitoneal	1
Estructura aberrante de secuestación pulmonar extralobar de localización abdominal	1

Edad promedio: 38 años

Tejido Adrenal

Fecromocitoma	6
Carcinoma de corteza adrenal tipo mixto	2
Adenoma cortical	7

Edad Promedio: 39.7 años

Patología Pseudotumoral Primaria del Retroperitoneo

Fibrosis retroperitoneal (enf. de Ormond)	2
---	---

Edad Promedio: 39 años

Inclusiones Embrionarias Aberrantes

Carcinoma de células claras	1
Adenocarcinoma papilar en restos intestinales	3

Edad Promedio: 65 años**Frecuencia de Presentación por tipo****Histológico**

Mesenquimáticos	32.8 %
-----------------	--------

Nerviosos Periféricos	6.25 %
Mesotelio	1.5 %
Germinales	3.1 %
Adrenales	23.4 %
Tejido Celular Linfoide y Metástasis	18.7 %
Patología Pseudotumoral Primaria	3.1 %
Lesiones Pseudotumorales	4.6 %
Inclusiones Embrionarias Aberrantes	6.25 %

ANÁLISIS DE LAS ENCUESTAS NACIONALES E INTERNACIONALES

Pasamos a revisar las respuestas recibidas, en tiempo y forma, a la encuesta distribuida en 19 centros asistenciales; de ellos, 14 (73,6%) respondieron a nuestra requisitoria. Enumeramos los mismos: Hospital Fernández, Hospital Durand, Hospital Rossi (La Plata), Prof. Dr. Martínez Marull (Serie Personal), Hospital Penna, Hospital M.

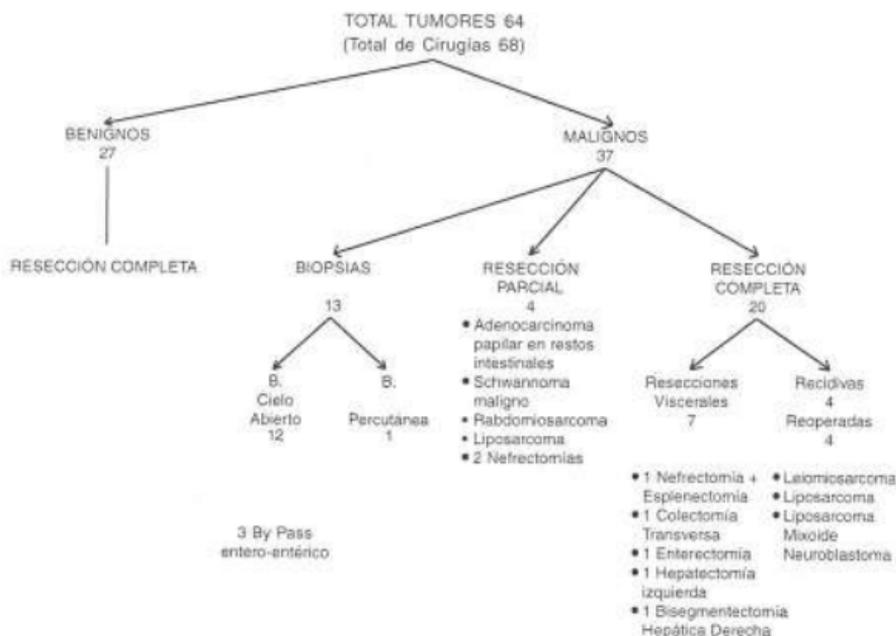
Curie, Hospital Alemán, Hospital Argerich, Prof. Dino Altmann (Sao Pablo - Serie Personal), Centro Hospitalario Universitario Bordeaux, Hospital de Clínicas, Hospital 12 de Octubre (Madrid - España), Hospital Francés.

No obtuvimos respuesta de 5 centros (26,4%).

Servicio	T. Abdom.	T.R.		T.R. Operados		T.R. Resecados		Tto. Adyuvante		Métodos Dg.
		N°	% T. Abd.	N°	%	N°	% de oper.	N°	%	
H. 12 de Octubre		42		42	100	37	88,09	13	30,95	Eco-TAC.
H. de Bordeaux (Francia) (Dr. Perisseat)	1261	16	1,40	14	77,7			16	88,88	QT RT Genét. humana-Eco-TAC-Ecoendosc-RNM Arteriografía
H. Sirio Libanés (San Pablo) (Dr. Altmann)	408	9	2,20	9	100	7	77,77	2	22,22	Eco-TAC-RNM
H. Fernández	24000	67	0,28	67	100	50	74,62	7	10,45	QT RT Eco-TAC-RNM Arteriografía
H. Fernández (Dr. Cimino)		11		11	100	10	90,90	1	9,09	RT TAC-Eco-Immunomarcac.
H. Rossi (Dr. Defelitto)	1896	41	2,16	41	100			20	48,78	Rx-TAC-Eco-RNM-Urog. Exc. Colon x enema Arteriografía
H. Alemán (Dr. De Marco)		36		36	100	14	38,88	36	100	RT QT Rx-SEG-D-Colon x enema-TAC-Urograma excret.
H. Alemán		16		16	100	12	75	7	43,75	QT RT Eco-TAC-RMN-Urograma excret. Centellograma
H. M. Curie (Dr. G. Aguilar)		33		33	100	15	45,45	13	39,39	Rx-SEG-D-Eco-Urograma excret. TAC-RMN
H. Penna (Dr. Bamedo)		54		54	100	29	53,70			Colon x enema-TAC-Eco-Urog. excret.-Cavograf.
H. Español (Córdoba) (Dr. Martínez Marull)	84	5	6	5	100	5	100	2	40	QT RT Rx-Eco-TAC-Rx contraste-Arteriografía
H. Durand	620	28	4,5	28	100			2	7	QT RT Eco-TAC-RMN-Marc. Tumoriales
H. Francés	3559	64	1,8	64	100	47	73,43	18	28	QT RT Eco-TAC-RMN-Marc. Tumoriales Linfografía
H. Clínicas		132		132	100			40	30,30	Eco-TAC-RNM

MESENQUIMÁTICOS

	TOTAL	BENIGNOS	MALIGNOS
Hospital Fernández	48% (32 - 67)	3 (9%)	29 (91%)
Hospital Francés	33% (21 - 64)	7 (33%)	14 (67%)
Hospital Durand	32% (9 - 28)	1 (11%)	8 (89%)
Hospital Rossi	63% (26 - 41)	6 (23%)	20 (77%)
Hospital Español (Córdoba) (Prof. M. Marull, Serie Personal)	80% (4 - 5)	1 (25%)	3 (75%)
Hospital Penna	79% (43 - 54)	-	-
Hospital Curie	82% (27 - 33)	2 (7%)	25 (93%)
Hospital Alemán	31% (5 - 16)	-	5 (100%)
Hospital Argerich	97% (35 - 36)	2 (6%)	33 (94%)
Hospital Sirio Libanés (San Pablo) (Dr. Altmann ,Serie Personal)	77% (7 - 9)	-	7 (100%)
Hospital 12 de Octubre (Madrid)	79% (33 - 42)	6 (18%)	27 (82%)
Hospital Bordeaux (Francia)	50% (9 - 18)	-	9 (100%)
Hospital Fernández (Dr. Cimino)	45% (5 - 11)	2 (40%)	3 (60%)
Hospital de Clínicas	27% (36 - 132)	3 (8%)	33 (92%)



Mortalidad Post-operatoria: 2

(2,94%)

1 Tumorectomía - Resección Total

1 Tumorectomía + Nefrectomía + Esplenectomía

Del análisis realizado a las respuestas de la encuesta enviada a diferentes centros quirúrgicos del país y del extranjero, surge claramente la prevalencia de los tumores cuya estirpe es mesenquimática.

Del total de los diferentes tumores que asientan en el Espacio Retro Peritoneal (E.R.P.), el 59% correspondieron a distintos tipos tumorales con un común denominador: su origen mesenquimático. De este 59%, el 86% correspondió a tumores malignos con un rango de variabilidad del 60 al 100%.

VÍAS DE ABORDAJE UTILIZADAS

En todos los casos empleamos laparotomías verticales, a excepción de una en que fue realizada una toracofrenolaparotomía y en cuatro que se utilizó la boca de horno.

La laparotomía mediana supraumbilical, fue la preferentemente utilizada, con el propósito de tener un cómodo acceso que permita una adecuada resección.

Es necesario preparar el colon de los pacientes, como en el caso de realizar cirugía electiva sobre el mismo, ante la posibilidad de tener que ampliar la ablación, para poder realizar lo más radical posible la primera operación. De la misma manera se podrá proceder con los riñones, bazo, intestino delgado.

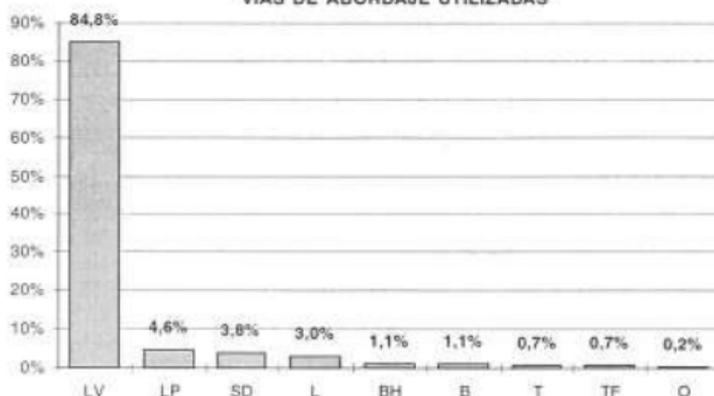
Siguiendo los enunciados de Siano Quirós - Chiesa¹, una vez realizada la inspección sumaria del abdomen, se evalúa la posibilidad de la resección. De no ser posible, se obtiene material para el estudio histopatológico y se contempla la eventualidad de cirugía paliativa. Si es reseccable, con resección visceral o sin ella, se practican todas las movilizaciones que sean necesarias, dejando las maniobras irreversibles para cuando se tenga la certeza de la viabilidad.

Se debe practicar la resección por zonas libres de tumor, aún a expensas de resección de órganos adyacentes, sin tomar en cuenta la apariencia capsular que pudiera presentar el tumor,

TIPO DE INCISIONES Hospital Francés

Mediana Supraumbilical	63
En boca de horno	4
Toracofrenolaparotomía	1

VÍAS DE ABORDAJE UTILIZADAS



REFERENCIAS:	LV	Laparotomía vertical	T	Transversa
	SD	Subcostal derecha	TF	Toracofrenolaparotomía
	L	Lumbotomía	LP	Laparoscopia
	BH	Boca de Horno	O	Otros
	B	Bevans		

ANÁLISIS DE LA ENCUESTA

Item: Tratamiento Adyuvante

	TRATADOS	RADIOTERAPIA	QUIMIOTERAPIA	TOTAL Quimioterapia y/o Radioterapia
Htal. Fernández	67	5	2	7
Htal. Francés	64	7	11	18
Htal. Durand	28		2	2
Htal. Rossi	41			20
Htal. Español (Córdoba)				
Prof. M. Marull	5	2		2
Htal. Penna	54			
Htal. Marie Curie	33			13
Htal. Alemán	16	4	3	7
Htal. Argerich	36	30	8	36
Htal. Sirio Libanés (San Pablo)				
Prof. Altmann	9	2		2
Htal. 12 de Octubre	42			
Htal. Bordeaux	18	6	10	16
Htal. Fernández (Dr. Cimino)	11	1		1
Htal. de Clínicas	132			40
	556			164 (29.4%)

ADYUVANCIA

Hospital Francés

Total 64 TRP

Tratamiento Adyuvante 18 (28.1%)

Bibliografía

1. Siano Quirós R, Chiesa D: Comunicación Personal. Noviembre 1997.

18 { 7 Quimioterapia + Radioterapia Mesenquimáticos
9 Quimioterapia
2 Radioterapia

NEOADYUVANCIA

Hospital 12 de Octubre

Pacientes tratados 42

Quimioterapia 12 (28.5%)

ANÁLISIS PARTICULAR DE LOS TUMORES

TEJIDO MESENQUIMÁTICO

ALTERACIONES GENÉTICAS

En los últimos años ha ocurrido un gran progreso en la identificación de alteraciones cromosómicas características asociadas con varios tipos de tumores sólidos, en especial los sarcomas, una variedad relativamente infrecuente de neoplasia en humanos.

En la mayoría de los sarcomas analizados, se han encontrado traslocaciones cromosómicas recurrentes que son específicas para cada tipo histológico. Al hacer una revisión de los trabajos publicados acerca de alteraciones cromosómicas en tumores de tejidos blandos benignos y malignos, se encuentra una incidencia de traslocaciones específicas en estas neoplasias que oscilan en un rango del 20 al 93%, dependiendo del tipo histológico del tumor.

La identificación de anomalías cromosómicas recurrentes en tumores benignos ha derivado en la necesidad de reevaluar el concepto general de que los tumores benignos tienen una normal constitución cromosómica (diploidía). La variedad de los cambios hallados en diferentes tipos de tumores, demuestra la diversidad citogenética inherente a estos tumores. Las alteraciones cromosómicas en cada tipo de tumor son únicas y no corresponden a las conocidas para otros tumores sólidos o hematopoyéticos.

Por lo tanto, el estudio citogenético representa un nuevo avance, no sólo para determinar el origen, sino también el diagnóstico de estos tumores.

ALTERACIONES CROMOSÓMICAS

GENERALIDADES

La presencia de mutaciones en el gen p53 se correlaciona íntimamente con la presencia de acu-

mulación intranuclear de proteína p53, que a través de la regulación del ciclo celular, juega un papel crítico en la carcinogénesis.

Por medio de inmunohistoquímica, se ha estudiado la acumulación nuclear de la proteína p53 en la muestra anatomopatológica de pacientes con sarcomas de tejidos blandos detectándose dicha presencia, según distintas publicaciones, entre 20,7 y 32,3% de los pacientes. Su aparición se halla relacionada con el grado de malignidad de la neoplasia (grado 1, 12,0%; grado 2, 30,8%; grado 3, 44,4%), la diferenciación celular y la edad de presentación (menores de 40 años, 46,9%; mayores de 40 años, 25%). El pronóstico de sobrevida global y sobrevida libre de metástasis es menor cuando existe inmunorreacción para proteína p53 nuclear. Por lo tanto, la inmunorreacción para proteína p53 nuclear es considerada como marcador de agresión tumoral y parece ser un útil factor pronóstico en los sarcomas de tejidos blandos.

La amplificación del gen *MDM 2* (homólogo humano del "murine double minute type 2") ha sido recientemente demostrada en sarcomas de tejidos blandos. Este gen ha sido localizado en el brazo corto del cromosoma 12 (12q 13-14) y funciona, presumiblemente, como un regulador celular y mediador de la función de la proteína p53. La amplificación del *MDM2* se correlaciona con la presencia de los "marker ring chromosomes".

Otros de los genes estudiados en los sarcomas de partes blandas, es el *MDR 1* (multidrug resistance), aunque no por su papel en la carcinogénesis. La ampliación de este gen provoca una disminución de la concentración intracelular de drogas, determinando la respuesta a la quimioterapia y sobrevida en estos casos. Por lo tanto, la valoración de su expresión puede ser usada como factor pronóstico, así como ayuda en la decisión del tratamiento quimioterápico de estos tumores.

Lipoma y liposarcoma

El lipoma es la neoplasia benigna mesenquimatosa más frecuente en el análisis de todas las localizaciones de la economía. Aquellos que pueden calificarse de profundos como los retroperitoneales, son menos frecuentes que los superficiales, y en general de mayor tamaño probablemente por ser detectados más tardíamente¹. Ocasionalmente pueden existir lipomas retroperitoneales que forman parte de una lipomatosis sistémica.

Los lipomas retroperitoneales son predominantemente puros, aunque en raras ocasiones pueden involucrar elementos teratomatosos maduros, combinando la presencia de un hamartoma (neoplasia benigna constituida por un tejido presente previamente en la región topográfica, aunque en exceso) el lipoma, y un teratoma.

Puede presentarse el lipoma en ocasiones con carácter mixto, asociándose a tejidos vascular y muscular liso (angiomiolipoma) que habitualmente es de localización renal aunque puede poseer localización retroperitoneal como posible ubicación extrarrenal². Se lo considera asimismo un hamartoma, neoplasia benigna compuesta por tejidos que crecieron en exceso y que preexistían en el área.

Los lipomas pueden llegar a adquirir gran volumen en su lento crecimiento y adaptación en un área silente como el retroperitoneo, citando algunos autores tumores de 6 kg. de peso³. Desde el punto de vista macroscópico, el lipoma es semejante al liposarcoma bien diferenciado (uno de los dos tipos de liposarcomas de bajo grado de malignidad), del cual difiere a nivel histológico por los núcleos atípicos en el sarcoma, conservando semejante histoarquitectura con el lipoma. Por el contrario el otro liposarcoma de bajo grado de malignidad, el liposarcoma mixoide, difiere ya a nivel macroscópico por el aspecto mixoide difuso que posee, histológicamente asociado a una rica vascularización arborizada, además de atipias nucleares. Una dificultad más en el diagnóstico diferencial entre los lipomas y los liposarcomas mixoides es que en los primeros pueden existir amplias áreas mixoides.

Los dos restantes liposarcomas corresponden al alto grado de malignidad, uno de ellos de células redondas, pequeñas, de difícil diagnóstico diferencial histológico con otros sarcomas o

linfomas, y el liposarcoma pleomórfico, con figuras gigante celulares atípicas frecuentes, sólo detectable como liposarcoma por la presencia de aislada diferenciación lipoblástica, con citoplasma conteniendo lípidos.

Una forma excepcional de lipoma es el hibernoma, constituido por grasa parda, semejante a la que caracteriza al tejido adiposo de los animales hibernantes (marmota, etc.) que así como en otras formas de lipoma puede asociarse a elementos de estirpe muscular como en el caso citado por Liwnicz y cols⁴.

El mielolipoma, tumor benigno constituido por tejidos adiposo y hemopoyético, no debe considerarse como un foco de hematopoyesis extramedular pues el paciente no posee en estos casos ninguna enfermedad de carencia medular, de localización adrenal, retroperitoneal o pelviana; pueden presentarse con carácter bilateral y gran tamaño y de ubicación extraadrenal, existiendo un caso citado con áreas histológicas mixoides como en el liposarcoma de bajo grado de tipo mixoide. Asimismo pueden manifestar características inusuales como presentación multifocal (retroperitoneo y pulmón) sugiriendo una inexistente malignidad o evidenciar una forma difusa, sin carácter circunscripto aunque dentro del área retroperitoneal. El diagnóstico diferencial histológico debe hacerse con liposarcomas, fibrohistiocitomas malignos mixoides y tumores hematopoyéticos extramedulares⁵.

En la frecuencia general de los sarcomas de todas las localizaciones los liposarcomas figuran en segundo lugar luego del fibrohistiocitoma maligno. La edad de presentación más frecuente es entre los 40 y 60 años con predominio femenino. Las localizaciones dominantes son muslo y retroperitoneo, siendo muy importante la definición de su tipo histológico, pues existen cuatro variedades, ya citadas, a los efectos pronósticos y terapéuticos. La más frecuente es el liposarcoma mixoide^{6, 7}.

Macroscópicamente circunscriptos en general, lobulados, blanquecino- amarillentos, al corte pueden mostrar áreas mixoides o hemorrágicas y zonas de necrosis.

En ocasiones se observan casos en que más de un tipo histológico de liposarcoma coexisten en la misma neoplasia, citando un caso con coexistencia de un tipo de bajo grado en la periferia del tumor y de alto grado en el centro de la neopla-

sia. Recientemente, uno de los autores tuvo oportunidad de diagnosticar un liposarcoma que albergaba en su interior las cuatro variedades histológicas, 2 de bajo grado y 2 de alto grado en el mismo tumor.

La inmunohistoquímica aplicada a los cortes de inclusión en parafina revela positividad antigénica con el uso de los anticuerpos vimentina y proteína S100, no expresando este último anticuerpo (la proteína S100), los liposarcomas pobremente diferenciados.

Es común la recidiva, generalmente debida a nódulos satélites cercanos a la masa principal o al crecimiento a lo largo de los planos fasciales. Una observación sobre 23 casos de liposarcomas bien diferenciados retroperitoneales mostró recidiva en 21, pudiendo causar la muerte de los pacientes o evolucionando hacia formas de mayor malignidad (desdiferenciación) en 4 casos con un valor medio de tiempo de desdiferenciación de 8 años⁹.

Las metástasis más frecuentes son pulmonares y muy raras en ganglios linfáticos.

Se cita un caso de metástasis renales intraparenquimatosas.

ALTERACIONES GENÉTICAS

TUMORES LIPOMATOSOS

Lipomas

Los lipomas solitarios muestran frecuentemente reacomodamientos en el cromosoma 12 (12q 15), hallazgo no encontrado en el caso de lipomas múltiples, "spindle", ni pleomórficos⁸.

Lipoblastomas

Se encuentran típicamente asociados con alteraciones de la región 12 del brazo corto del cromosoma 8¹⁰.

Liposarcoma mixoide y de células redondas

Estos tumores contienen una traslocación cromosómica característica t (12;16) (q13;p11), que está asociada a una alteración del gen CHOP, un determinante del crecimiento e inductor de daños en el ADN. No han sido encontradas diferencias citogenéticas o de marcadores tumorales

entre estos dos tipos de tumores; pero sí se conoce que esta traslocación del brazo corto del cromosoma 12 es distinta a la hallada en el adenoma pleomórfico y el sarcoma de células claras, y permite diagnóstico diferencial con tumores lipomatosos atípicos¹¹.

TUMORES LIPOMATOSOS ATÍPICOS

Anormalidades cromosómicas fueron encontradas en el 95% de los tumores lipomatosos atípicos (que incluyen los lipomas atípicos y los liposarcomas bien diferenciados). Anillos supernumerarios o cromosomas gigantes marcadores (giant marker chromosomes - RGCs) fueron encontrados en el 63% de los casos. Estos son más frecuentes en tumores grandes, situados profundos, que contienen lipoblastos y marcada atipia celular; indicando que los RGCs están asociados, no sólo con el grado de malignidad (en cuanto a recurrencia local), sino también con el potencial de progresión tumoral. Alteraciones en la secuencia genética de las regiones 13 a 15 del brazo corto del cromosoma 12 están presentes en estos cromosomas marcadores, los cuales diferencian a estos tumores lipomatosos atípicos del resto de los lipomas y permiten el diagnóstico diferencial con los lipomas típicos, pleomórficos, "spindle" y los liposarcomas mixoides¹².

NEOPLASIAS VASCULARES BENIGNAS Y MALIGNAS

Las neoplasias benignas vasculares tienen al hemangioma como la neoplasia más frecuente. Comprende alrededor del 7% de los tumores benignos de los tejidos blandos ("soft-tissues" concepto creado por Stout para identificar la extensa y variada ubicación de los tejidos mesenquimáticos en el organismo) y es el más común en la infancia, pudiendo ser congénito.

Se clasifican en superficiales y profundos, siendo éstos últimos los de localización retroperitoneal. Existen dos formas microscópicas: capilar, de ubicación dominante en piel y tejido celular subcutáneo y cavernoso, menos frecuente que el capilar, generalmente de gran tamaño, poco circunscripto, y que compromete estructuras profundas, pudiendo ser localmente agresivo. Puede calcificar generando los fleboítois, detectables en las imágenes.

Pueden asociarse a otros tejidos constituyendo tumores mixtos (angiomiomas con componente muscular liso, fibroangiomas con tejido fibroso o angioliipoma asociado a tejido adiposo). El angioliipoma extrarenal de ubicación retroperitoneal, en pacientes añosos, es raro, pues es una neoplasia de localización predominante renal¹³.

El hemangiopericitoma es una neoplasia del adulto, con igual frecuencia en ambos sexos. Sus localizaciones dominantes son miembros inferiores, pelvis, retroperitoneo y menos frecuentemente en tronco y extremidades superiores.

Son tumores pseudoencapsulados, aunque sin elevación del índice mitótico y que pueden presentar áreas hemorrágicas y de quistificación¹⁴.

Pueden llegar a tener un gran diámetro que los califica como hemangiopericitomas gigantes.

El exámen histológico muestra canales vasculares centrado una proliferación de células redondas pervasculares (pericitos) de núcleo oval y citoplasma mal definido, que desarrollan una red de fibrillas de reticulina que rodean individualmente las células epiteliales, hecho que resulta de gran ayuda en el diagnóstico histológico. Los pericitos son células pericapilares contráctiles, descritas por Zimmermann en 1923.

Puede asociarse el componente hemangioperitelial a componentes lipomatosos típicos dando origen al tumor mixto denominado hemangiopericitoma lipomatoso¹⁵.

El tratamiento es la extirpación quirúrgica con margen oncológico pues no siempre, a pesar del carácter histológico de benignidad puede predecirse una evolución absolutamente benigna. El inmunomarcado de esta neoplasia muestra positividad en las células periteliales para los anticuerpos vimentina y actina, contrastando con las células endoteliales que tapizan las luces vasculares que son positivas para antígeno VIII.

Los tumores vasculares malignos están representados por el hemangioendotelio, neoplasia de canales vasculares pequeños en los que el crecimiento celular es endovascular de células endoteliales, redondas ó fusiformes, con positividad para el inmunomarcado con antígeno VIII (anticuerpo específico para células endoteliales, existiendo recientemente otros anticuerpos de gran especificidad endotelial, como el CD 31 y el CD 34).

Aunque el pronóstico con una resección oncológica es favorable, puede haber recurrencias en el 13% de los casos y metastizar en un 30% en ganglios linfáticos, pulmón, hígado y hueso.

El hemangiopericitoma maligno difiere de la forma benigna por la presencia de mitosis, pudiendo considerarse benigno al tumor que posee menos de 3 mitosis por cada 10 campos microscópicos de gran aumento.

Puede dar metástasis en pulmón y huesos y es raro que lo haga en ganglios linfáticos. El tratamiento es la cirugía ampliada, asociada a radioterapia y quimioterapia.

El hemangioendotelio es una neoplasia más agresiva dentro del grupo de los tumores malignos vasculares, conformada por canales vasculares intercomunicados que se anastomosan, con células grandes en las luces vasculares, de núcleos hiper cromáticos, que se disponen conformando papilas. El linfedema crónico puede ser factor predisponente. La mayor agresividad, el alto grado de malignidad, se manifiesta por un marcado pleomorfismo celular y elevación de la actividad mitótica. Podría considerarse al angiosarcoma como una forma anaplásica (es decir con mayor agresividad tumoral) del hemangioendotelio.

El inmunomarcado con el anticuerpo antifactor VIII es positivo en las células neoplásicas. La nueva clasificación de neoplasias de partes blandas de la O.M.S. (Ginebra, 1994) ubica al hemangioendotelio en general como neoplasia de malignidad intermedia, y define las sobre edades histológicas: epitelioides, de células fusiformes y papilar endovascular. Da metástasis sobre todo en pulmón y ganglios linfáticos.

La cirugía radical es el tratamiento de elección.

Existe una forma de angiosarcoma, denominada epitelioides, que reviste sobre todo interés histopatológico, pues su comportamiento es el del angiosarcoma, y que presenta aspecto semejante por su histoarquitectura al de una proliferación maligna epitelial, generando una dificultosa interpretación histogenética y por lo tanto un difícil diagnóstico diferencial con los carcinomas, por lo que se lo designa como pseudocarcinoma. Es de rara presentación, y justamente una de las localizaciones posibles es el retroperitoneo. En las formas diseminadas de los pacientes inmunodeprimidos profundos puede manifestarse en la localización el sarcoma de Kaposi, con carácter excepcional.

Los tumores de vasos linfáticos benignos se denominan linfangiomas, que pueden ser capilares, cavernosos o quísticos, éstos últimos constituidos por vasos ectásicos. Los cavernosos corresponden a las localizaciones profundas, como la retroperitoneal. La superficie endotelial apoya sobre una pared fibrosa con infiltrados celulares linfocitarios maduros, dispersos.

La variedad maligna es el linfangiosarcoma, secundaria a linfedema crónico en la mayoría de los casos, constituido microscópicamente por espacios revestidos por endotelio que semejan vasos linfáticos, los que alternan con áreas semejantes a angiosarcoma, del que posee semejante pronóstico.

TUMORES BENIGNOS Y LESIONES PSEUDOTUMORALES DEL TEJIDO CONECTIVO FIBROSO.

El fibroma es un tumor benigno poco común, a pesar de su aparente difusión, constituido por fibrocitos maduros, capsulado.

Las fibromatosis son un grupo de lesiones que se caracterizan por la proliferación de tejido fibroso y que presentan una conducta biológica intermedia entre los tumores benignos y el fibrosarcoma. Tienen crecimiento infiltrativo y muestran tendencia a la recidiva local, pero nunca dan metástasis. Pueden ser superficiales (palmar, plantar, fibroma aponeurótico juvenil, fascitis nodular, queloide y fibromatosis cicatrizal) o profundas como el desmoide o fibromatosis agresiva, que nace del tejido conectivo del músculo, fascias o aponeurosis y rápidamente compromete áreas vecinas. Afecta con mayor frecuencia adolescentes y adultos jóvenes entre 25 y 35 años. Macroscópicamente se presenta como una masa firme, mal circunscrita, que mide entre 5 y 10 cm. de diámetro aproximadamente. Microscópicamente se observa proliferación de elementos fusocelulares, de aspecto uniforme, separados por abundante colágeno. No se visualizan células atípicas ni hiper cromasia nuclear. En la periferia, el crecimiento de la lesión infiltra el músculo. La valoración de anticuerpos de proliferación, como por ejemplo el MIB1, expresa altos valores.

El tratamiento quirúrgico debe efectuarse con gran margen de seguridad, pues posee alto porcentaje de recidivas.

TUMORES MALIGNOS DEL TEJIDO CONECTIVO FIBROSO

El fibrosarcoma fue una neoplasia sobrediagnosticada en el pasado, por incluirse como tales otros sarcomas fusocelulares formadores de colágeno como el fibrohistiocitoma maligno. Su frecuencia mayor es entre los 30 y 50 años, con leve predominio femenino. Las localizaciones prioritarias son muslo, tronco, retroperitoneo y áreas distales de las extremidades. Macroscópicamente se presenta como una masa solitaria, blanda o firme (según el grado de colagenización), de color blanquecino y aspecto lobulado. Microscópicamente está formado por células fusiformes con poca variación en tamaño y forma, escaso citoplasma y separadas por fibras colágenas. Se disponen en fascículos que se intercalan adquiriendo el patrón histológico de "esqueleto de pescado". Es frecuente la interposición de estroma mixoide en la neoplasia.

La actividad mitótica varía de acuerdo al grado de agresividad tumoral, estando el grado histológico (bajo o alto grado) basado en el tipo celular y la cantidad de colágeno producida por las células tumorales, además del alto índice mitótico.

Los diagnósticos diferenciales histológicos se efectúan con otros sarcomas fusocelulares como el fibrohistiocitoma maligno, el sarcoma sinovial monofásico y el schwannoma maligno, entre otros.

Se observa positividad inmunohistoquímica para antígenos de vimentina.

La neoplasia recidiva en alto porcentaje de casos, aumentando el riesgo de metástasis, las cuales se propagan por vía hemática a pulmón y huesos.

El tratamiento es quirúrgico con amplia excisión en el bajo grado, y en los de alto grado de malignidad pueden asociarse radioterapia y quimioterapia.

Es necesario recordar la existencia de una forma de evolución benigna descrita en la clasificación de tumores de partes blandas de la O.M.S. (Ginebra, 1994) como fibrosarcoma inflamatorio, que correspondería a una proliferación de células miofibroblásticas con componente inflamatorio destacado.

ALTERACIONES GENÉTICAS

Fibrosarcoma

Existe una relación cercana entre este tumor y el dermatofibrosarcoma protuberans; ambos tumores expresan CD 34 y muestran reacomodamientos en los cromosomas 17 y 22¹⁶.

TUMORES DEL TEJIDO MUSCULAR LISO

Los leiomiomas retroperitoneales son raros¹⁷, aunque fuera de la localización uterina, la más frecuente, en partes blandas poseen localización de frecuencia decreciente en músculos de extremidades, cavidad abdominal y por último en retroperitoneo.

Macroscópicamente bien delimitados, blanco grisáceos y consistencia elástica, poseen una estructura microscópica de fascículos de células fusiformes típicas, sin elevación del índice mitótico, de disposición vorticular en la que los fascículos se interceptan. Excepcionalmente pueden poseer cambios mixoides en el estroma, lo que obliga a diferenciarios de las neoplasias del tejido fibroso en las que el cambio mixoide es más frecuente. Además del aspecto morfológico microscópico y la producción de colágeno en las neoplasias fibrosas que pueden revelar por la técnica de Van Gieson con tonalidad roja, restando en tonalidad amarillenta la celularidad en el leiomioma, también pueden identificarse mediante técnicas inmunohistoquímicas de anticuerpos contra desmina y actina. En ocasiones puede presentarse en el área retroperitoneal un tumor mixto, el angiomioma, el cual se asocia con linfangiomatosis pulmonar y/o abdominal¹⁸ por lo que ante pacientes, generalmente de sexo femenino, con insuficiencia respiratoria y disnea progresiva severa (que impide la biopsia pulmonar y aun transbronquial por la severa disfunción cardiopulmonar) y neoplasia retroperitoneal asociada, el diagnóstico de angiomioma permite sugerir el posible diagnóstico de linfangiomatosis pulmonar, asociado el cuadro a ascitis quillosa. La extirpación de la neoplasia retroperitoneal contribuye asimismo al tratamiento de la enfermedad. Es necesario tener en cuenta, además, una forma de leiomiomatosis peritoneal diseminada expuesta en

la Clasificación Internacional de Tumores de la O.M.S., en su fascículo de "Tumores de Partes Blandas", Ginebra, 1994.

Los leiomiomas pueden tener origen en cualquier tejido que posea vasos con pared muscular, así como los leiomiomasarcomas. Estos últimos poseen variedades de bajo y alto grado de malignidad.

En el bajo grado de malignidad solamente la elevación del índice mitótico lo diferencia de un leiomioma, en tanto en el alto grado existe pleomorfismo celular sugerente y una mayor elevación del índice mitótico.

Es de destacar que en las localizaciones profundas como la retroperitoneal, los leiomiomasarcomas son más frecuentes que los leiomiomas, por lo que ante un diagnóstico morfológico de leiomioma se sugiere en la pieza quirúrgica efectuar un estudio seriado de numerosas muestras histológicas para asegurarse que no corresponde a una lesión maligna, y que en algún sector un alto grado de diferenciación sugiera equivocadamente el diagnóstico de benignidad.

Aproximadamente el 7% de los sarcomas de los tejidos blandos corresponden a leiomiomasarcomas¹⁹. De localización cutánea o subcutánea, el retroperitoneo ocupa también los primeros lugares en frecuencia en partes blandas.

Microscópicamente blanco-grisáceos, presentan al corte áreas quísticas, hemorragias y necrosis, y microscópicamente células fusiformes con núcleos centrales, con ocasionales vacuolas que causan indentaciones en el núcleo. Se disponen en fascículos celulares que se interceptan entre sí. El número de mitosis varía entre el bajo y el alto grado de malignidad, siendo en promedio el de 5 o más mitosis por cada 10 campos de gran aumento. En los leiomiomasarcomas bien diferenciados (de bajo grado de malignidad) pueden observarse miofibrillas en el citoplasma dispuestas paralelamente que se identifican con el tricrómico de Masson, además de evidenciarse glucógeno citoplasmático con técnica de P.A.S. Estos hallazgos pueden desaparecer en las formas poco diferenciadas (de alto grado de malignidad). La identificación inmunohistoquímica muestra positividad para antígenos de vimentina, desmina, filamentos intermedios y actina muscular específica. Las metástasis pueden ser pulmonares, hepáticas²⁰ o de curiosas localizacio-

nes como el estómago²¹. Existe una rara variedad de leiomiomas con aspecto histológico pseudoepitelial denominada leiomiomas epitelioide, que posee inmunomarcado característico para estirpe muscular.

Se citan cuatro casos de asociación de crecimiento sarcomatoso leiomioblástico en liposarcomas, con mayor predominio del componente muscular en las recidivas de la neoplasia, que incluso mostró un componente muscular esquelético de tipo rhabdomioma. Esta cita es una muestra más del posible pleomorfismo de estirpes histológicas sincrónicas o sucesivas de diferentes tipos de sarcomas asociados en una misma neoplasia, lo que debe sugerir al patólogo la realización de estudios exhaustivos de las piezas quirúrgicas de tumores retroperitoneales.

ALTERACIONES GENÉTICAS

Leiomiomas

El hallazgo de alteraciones en la proteína p53 está presente en sólo el 16% de estos tumores, contrastando con el alto porcentaje de presentación en otros tipos de sarcomas. En cambio, anomalías de la proteína Rb-cyclin D, son detectadas en cerca del 90% de los casos, resultando así el marcador preferido en este tipo de tumores²².

TUMORES DEL TEJIDO MUSCULAR ESTRIADO ESQUELÉTICO

El rhabdomioma, infrecuente tumor benigno de partes blandas, representa solamente el 2% de los tumores del músculo esquelético²³. Es aún más raro en retroperitoneo pues sus formas de presentación son de tipo adulto (cabeza y cuello) (45%), fetal y genital (20%). Por el contrario, las neoplasias malignas o rhabdomiomas son en conjunto los sarcomas más frecuentes en los menores de quince años, aunque se observan asimismo en adolescentes y adultos jóvenes.

Las variedades histológicas son 4²⁴:

1. Embrionario, el más común de los cuatro subtipos, con afectación predominante de niños menores de 15 años y de ubicación en cabeza y cuello, órbita, tracto genitourinario y retroperitoneo,

y puede hallarse infrecuentemente en extremidades. Histológicamente está constituido por células redondas de núcleos hiper cromáticos de variable forma y tamaño, con uno o dos nucleolos, pudiendo observarse aisladas células con citoplasma acidófilo excéntrico, que en estudios ultraestructurales muestran las características fibrilares del rhabdomioblasto embrionario, con glucógeno intracitoplasmático.

2. Botrioides, de patrón polipoide, edematoso, se localiza en vagina, vejiga, nariz y oído, en niños de corta edad.

3. Alveolar, de semejantes localizaciones al embrionario pero con mayor incidencia en extremidades, que sugiere alveolos "epiteliales" por su disposición en nódulos celulares con luz central y red fibrilar perialveolar, es raro en retroperitoneo.

4. Pleomorfo, de dominante presencia en extremidades, no poseen al retroperitoneo como localización posible.

Existe además una rara forma de rhabdomioma con diferenciación ganglionar simpática, denominada "Ectomesenquimoma" (fascículo de "Tumores de Partes Blandas", O.M.S., Ginebra, 1994).

El rhabdomioma en general recidiva con frecuencia, metastatizando en pulmón, ganglios linfáticos y médula ósea.

RABDOMIOSARCOMA

El rhabdomioma en la infancia se clasifica en estadios según el sistema TNM de acuerdo con las siguientes reglas:

Debe existir confirmación histológica de la enfermedad.

Para establecer las categorías T y N examen físico e imágenes apropiadas a la región anatómica. Para la categoría M además del examen físico e imágenes se recomienda el examen de la médula ósea (MO).

La región anatómica debe estar especificada, siendo ABD (abdomen) la correspondiente al retroperitoneo.

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES

Como los ganglios corresponden a la situación del tumor primario, en nuestro caso serán los subdiafragmáticos intraabdominales.

En el caso de tumores unilaterales todos los ganglios contralaterales son considerados como metástasis a distancia.

TNM CLASIFICACIÓN CLÍNICA

T	Tumor primario
TX	Tumor primario no puede ser evaluado
TO	Sin evidencia de tumor primario
T1	Tumor limitado al órgano o tejido de origen
T1a	Tumor de 5 cm. o menos en su mayor dimensión
T1b	Tumor de más de 5 cm. en su mayor dimensión
T2	Tumor invade órgano (s) o tejido (s) contiguo (s) y/o con derrame maligno adyacente.
T2a	Tumor de 5 cm. o menos en su mayor dimensión
T2b	Tumor de más de 5 cm. en su mayor dimensión

Nota: Las categorías T3 y T4 no se aplican. La existencia de más de un tumor es considerada generalmente como un tumor primario con metástasis a distancia.

N- GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES

NX	Ganglios linfático regionales no pueden ser evaluados.
NO	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

M- METÁSTASIS A DISTANCIA

MX	Metástasis a distancia no puede ser evaluada
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

AGRUPAMIENTO POR ESTADIOS CLINICOS (TNM, cTNM)

Estadio I	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Estadio II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
Estadio III	Cualquier T	N1	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

AGRUPAMIENTO POR ESTADIO PATOLÓGICO (pTNM)

Estadio I	pT1	pN0		pM0
Estadio II	pT1	pN1a		pM0
	pT2	pN0, pN1a		pM0
Estadio IIIA	pT3a	pN0, pN1a		pM0
Estadio IIIB	pT3b	Cualquier pN	pM0	
	pT3c	Cualquier pN	pM0	
		Cualquier pT	pN1b	pM0
Estadio IV	Cualquier pT	Cualquier pN	M1	

pTNM CLASIFICACION PATOLÓGICA

pT	Tumor primario
pTX	Tumor primario no puede ser evaluado
pTO	Sin evidencia de tumor primario
pT1	Tumor limitado al órgano o tejido de origen, excisión completa y márgenes histológicamente libres.
pT2	Tumor que invade más allá del órgano o tejido de origen; excisión completa y márgenes histológicamente libres.
pT3	Tumor que invade más allá del órgano o tejido de origen; excisión incompleta.
pT3a	Tumor residual microscópico
pT3b	Tumor residual macroscópico o derrame maligno adyacente
pT3c	Exploración quirúrgica, tumor no resecado.

p- GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES

pNX	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
pN0	Sin ganglios linfáticos regionales
pN1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales
pN1a	Metástasis en ganglios linfáticos regionales completamente resecados
pN1b	Metástasis en ganglios linfáticos regionales incompletamente resecados

pM- METÁSTASIS A DISTANCIA

Las categorías pM se corresponden con las categorías M.

Existe otra clasificación en estadios de la enfermedad, correspondiente al Intergroup Rhabdomyosarcoma Study que es descripta a continuación:

Grupo I Enfermedad localizada totalmente reseca y sin compromiso de ganglios linfáticos regionales.

Grupo II Enfermedad regional reseca

- Tumor macroscópicamente reseca con enfermedad microscópica residual.

- Enfermedad regional con ganglios linfáticos o sin ellos comprometidos, completamente reseca.

- Enfermedad regional con ganglios comprometidos, macroscópicamente reseca pero con enfermedad microscópica residual.

Grupo III Resección incompleta o biopsia con enfermedad macroscópica residual.

Grupo IV Metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

Hasta 1960 el pronóstico del rabdiosarcoma era extraordinariamente pobre y la mortalidad a 5 años fue descrita como del 90% si se consideraban todas las variedades luego de la cirugía radical y a menudo mutilante.

Tratándose del rabdiosarcoma exclusivamente alveolar la tasa de mortalidad a 5 años fue de 98%. Desde comienzos de la década del 60 se ha observado una notable mejoría en las tasas de sobrevida como resultado de tratamientos combinados: resección quirúrgica del tumor, terapia radiante y quimioterapia con polifármacos.

Actualmente se acepta la resección conservadora más tratamiento radiante con megavoltaje y dosis que van de 3500 a 6000 cGy en el sitio de tumor primario y ganglios linfáticos comprometidos y quimioterapia adyuvante con Ciclofosfamida, Vincristina y Actinomicina D. Este esquema es denominado VAC. Algunos esquemas de tratamiento agregan Doxorubicina. La sobrevida para los estadios I y II es de más del 80% con el enfoque multidisciplinario descrito. El pronóstico es menos favorable en el rabdomiosarcoma alveolar²⁵.

NEOPLASIAS DEL MESÉNQUIMA PRIMITIVO

El mixoma intramuscular, tentativamente incorporado como del mesénquima primitivo aunque aún de histogénesis incierta, es poco frecuente y se localiza fundamentalmente en músculos del muslo, hombro, glúteos y brazo.

Macroscópicamente mal delimitados, gelatinosos, con áreas quísticas, son microscópicamente de pobre celularidad de aspecto estelar, pequeñas, hiperromáticas, inmersas en abundante material amorfo mixoide. Son recidivantes.

Se diferencia del liposarcoma mixoide por su pobre vascularización a diferencia del liposarcoma mixoide rico en vasos arborizados.

La variedad maligna, el mixosarcoma, se discute en cuanto a su existencia, aunque existen casos en la bibliografía sugerentes de ser tales, aunque de gran rareza.

NEOPLASIAS DE TEJIDOS MESENQUIMÁTICOS VARIOS

Las formas benignas como el angiomiolipoma extrarrenal, hemangiopericitoma lipomatoso, mielolipoma uni o bilateral o angiomioma ya han sido descritos en sus características más salientes en capítulos anteriores.

El fibrohistiocitoma benigno, de lento crecimiento, que puede tener localización profunda retroperitoneal, es de tonalidad blanquecina con áreas amarillentas amarronadas e histológicamente constituido por células fibroblásticas e histiocíticas, dispuestas con patrón estoriforme, acompañadas por células inflamatorias, xantomizadas o gigantes multinucleadas, sin presencia de atipias o mitosis. Los casos retroperitoneales referidos son en general de adultos añosos. Pueden adquirir gran tamaño, y el dolor es un síntoma a tener en cuenta en su presentación. Pueden presentarse ocasionales formas malignas con tan alta diferenciación, sin atipias o mitosis que a pesar de su evolución que confirma el carácter maligno, han sido diagnosticados como fibrohistiocitomas retroperitoneales malignos sin atipia²⁶.

Las localizaciones retroperitoneales de los mesenquimomas malignos comprenden diversos tipos histológicos con progenies liposarcomatosas, de fibrohistiocitoma maligno y sarcoma sin diferenciación detectable, con inmunomarcado positivo para antivimentina, alfa -1- antiqemotripsina y anti alfa-actina- músculo liso, o bien con componentes exclusivos lipomatosos y leiomiomasarcomatosos²⁷, llegando a volúmenes importantes y con malas evoluciones y metástasis múltiples.

Los fibrohistiocitomas malignos son los sarcomas más frecuentes en la vida adulta, entre

los 50 y 70 años, con mayor afectación del sexo femenino. Las localizaciones más frecuentes son miembros inferiores, superiores y retroperitoneo. El dolor abdominal es el hecho clínico predominante²⁷, destacando que en las recurrencias posteriores a la extirpación de estos sarcomas retroperitoneales el dolor en el área del nervio femoral, requiere la exploración de nervio femoral hacia su origen vertebral con el fin de hallar la recurrencia, no detectable generalmente por tomografía computada²⁸.

Posee cinco tipos histológicos:

1. Estoriforme pleomorfo: es el más común y el de peor pronóstico. Posee células histiocíticas y células fusiformes fibroblásticas, dispuestas en cortos fascículos, con patrón arremolinado (estoriforme) en derredor de un capilar central, con células aisladas de tipo gigantes multinucleadas, células gigantes tumorales y elementos inflamatorios linfocitarios maduros. El estroma puede colagenizarse o tener cambios mixoides. Recidivan en la mitad de los casos y metastatizan con gran frecuencia en pulmón, ganglios linfáticos, hígado y hueso.

2. Mixoide: presenta áreas características de tipo estoriforme pleomorfo asociado a amplios sectores mixoides (al menos la mitad de la neoplasia para ser considerada dentro de este grupo), siendo de mejor pronóstico que el estoriforme pleomorfo.

3. Mixocelular: es multinodular, constituido por histiocitos, fibroblastos y células gigantes de tipo osteoclastico, con amplias áreas de fibrosis ricamente vascularizadas, necrosis y hemorragia.

4. Inflamatorio: de predominante localización retroperitoneal, asociados frecuentemente con leucocitosis²⁹, con casos que manifestaron reacción leucemoide atribuida a la producción por el tumor de factores hemopoyéticos no identificados. La detección de ciertas citoquinas en las células neoplásicas (Il 6, Il 7, Il 8 e interferon gamma) de este tipo de sarcoma, explicaría el infiltrado inflamatorio agudo local, la fibrosis tumoral y el carácter agresivo de las células tumorales; a pesar de ello el pronóstico es mejor que el del estoriforme pleomórfico. Se detectaron asimismo la presencia de factor de estimulación de colonias - granulocítico y factor de necrosis tumoral, lo que explicaría en los pacientes de esta variedad tumoral la hiperplasticidad de médula ósea y síntomas paraneoplásicos como fiebre, malestar general y pérdida de peso.

5. Angiomatoide: de niños y adultos jóvenes frecuentemente, lento crecimiento, nodular, con predominio de localización en extremidades. Asimismo es de mejor pronóstico que el estoriforme pleomórfico.

NEOPLASIAS MESENQUIMÁTICAS DE ORIGEN INCIERTO

Sarcoma alveolar de partes blandas: neoplasia poco frecuente, con predominio en mujeres y que afecta adolescentes y adultos jóvenes, con localización dominante en extremidades inferiores y raras localizaciones profundas. Es poco circunscrito, blando, de color blanquecino-amarillento. La trama fibrorreticular divide a la proliferación en alvéolos, dentro de los cuales se observan células redondas o poligonales, con núcleos vesiculares y nucléolos prominentes y citoplasma acidófilo, granular, además de aisladas mitosis. Posee una característica propia que es la presencia citoplasmática de cristales PAS positivos, detectables asimismo en ultraestructura. A pesar de ser de lento crecimiento es de muy mal pronóstico metastatizando en pulmón, cerebro y huesos.

Sarcoma de células claras: Es un tumor de partes blandas de células redondas o fusiformes, citoplasma claro con patrón fascicular aislado por delicado estroma. Dicho patrón semeja al melanoma y una mitad de los casos de dicha neoplasia poseen melanina y melanosomas, por lo que su sinonimia es melanoma maligno de las partes blandas.

Predomina en las extremidades aunque existen raros casos en retroperitoneo³⁰. Usualmente encapsulados, de varios centímetros de diámetro, con pigmento oscuro melánico en ocasiones, y áreas de hemorragia y necrosis. Histológicamente es invasor, siendo aparente su encapsulación macroscópica. El inmunomarcado es positivo para HMB 45 y proteína S 100, y además para vimentina y enolasa neuronoespecífica³¹.

Sarcoma epiteloide: es un tumor maligno poco frecuente, que predomina en adolescentes y adultos jóvenes, localizado sobre todo en mano y antebrazo. Nodular, solitario o múltiple, blanquecino-grisáceo. De aspecto histológico epiteloide, citoplasma acidófilo y áreas necróticas centrales. Hay usualmente, reacción inflamatoria en la periferia del tumor. El inmunomarcado muestra

positividad para vimentina y citoqueratina, antígenos que corresponden a células mesenquimáticas y epiteliales respectivamente. Puede recidivar y metastatiza en pulmón, piel y ganglios linfáticos.

ALTERACIONES GENÉTICAS

Sarcoma de células claras

Existe traslación cromosómica t (12; 22) (q 13; q 13)³².

SARCOMAS RETROPERITONEALES

Debe existir confirmación histológica de la enfermedad para permitir la división de los casos según tipo histológico.

Procedimientos para evaluar las categorías T, N y M:

Categorías T: Examen físico e imágenes

Categorías N: Examen físico e imágenes

Categorías M: Examen físico e imágenes

TNM CLASIFICACIÓN CLÍNICA

TX El tumor primario no puede ser evaluado

T0 Sin evidencia de tumor primario

T1 Tumor de hasta 5 cm. en su mayor dimensión

T1a Tumor superficial*

T1b Tumor profundo*

T2 T2a Tumor superficial*

T2b Tumor profundo*

Nota: * El tumor superficial está localizado exclusivamente por encima de la fascia superficial sin invadirla; el tumor profundo está localizado ya sea exclusivamente por debajo de la fascia superficial o superficial a la fascia con invasión o a través de la fascia. Los sarcomas retroperitoneales, mediastinales y pelvianos son clasificados como tumores profundos.

Ganglios regionales

NX Ganglios regionales no pueden ser establecidos

N0 Ganglios regionales sin metástasis

N1 Ganglios regionales metastasiados

Metástasis a distancia

MX No pueden ser establecidas

M0 No pueden ser establecidas

M1 Metástasis a distancia

pTNM Clasificación Patológica

La clasificación pTNM corresponde a la TNM clínica.

G-Grados Histológicos

GX El grado de diferenciación no puede ser evaluado

G1 Bien diferenciado

G2 Moderadamente diferenciado

G3 Pobremente diferenciado

G4 Indiferenciado

Nota: Después de haber sido determinado el tipo histológico, el tumor debe ser clasificado en grados de acuerdo al criterio aceptado incluyendo celularidad, pleomorfismo celular, actividad mitótica y necrosis. La cantidad de sustancia intercelular, tal como colágeno o material mucoso debe considerarse como factor favorable en la evaluación del grado.

AGRUPAMIENTO POR ESTADIOS

Estadio IA	G1, 2	T1a	N0	M0
	G1, 2	T1b	N0	M0
Estadio IB	G1, 2	T2a	N0	M0
Estadio IIA	G1, 2	T2b	N0	M0
Estadio IIB	G3, 4	T1a	N0	M0
	G3, 4	T1b	N0	M0
Estadio IIC	G3, 4	T2a	N0	M0
Estadio III	G3, 4	T2b	N0	M0
Estadio IV	Cualquier G	Cualquier T	N1	M0
	Cualquier G	Cualquier T	Cualquier N	M0

La verdadera frecuencia de los tumores de los tejidos blandos es extremadamente difícil de valorar, puesto que muchas lesiones benignas no son extirpadas. Se calcula muy moderadamente que los tumores benignos sobrepasan a los malignos según una relación 100:1 o aún mayor. En los EE.UU. se diagnostican cada año 5700 sarcomas (entre el 0,3 y 0,8 % de todas las neoplasias malignas infiltrantes), pero son los responsables del 2% de todos los fallecimientos por cáncer, lo que refleja su agresiva naturaleza.

Estos tumores son de manejo particularmente difícil debido a la cercanía de estructuras vitales de la cavidad abdominal y compartimentos adyacentes. Esto hace muy dificultosa las resecciones completas en este tipo de tumores, los rangos de recurrencia son altos y la supervivencia a 5 años relativamente baja^{33, 34}.

Helsin y col., del Memorial Cancer Center de N.Y., analizaron los factores pronósticos para los sarcomas primarios y recurrentes con un seguimiento medio de entre 21-31 meses, respectivamente. Este estudio demostró la importancia de una resección completa y una identificación histológica precisa para determinar el grado de malignidad del tumor; para poder así analizar el pronóstico de la enfermedad, pero también enfatizaron la dificultad en lograr una resección completa en la cavidad abdominal³⁵.

Cotton y col. estudiaron por 13 años con un seguimiento medio de 6 para los pacientes que sobrevivieron³⁴.

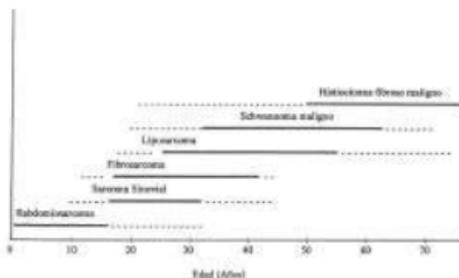
Alvarenga y col., siguieron 120 pacientes quirúrgicos y no quirúrgicos con sarcoma retroperitoneal por un período de 20 años. Ambos estudios concluyeron en que la resección completa es el factor más importante para una supervivencia prolongada; que un intervalo libre de enfermedad de 5 años no significa necesariamente la curación.

La identificación de patrones de recurrencia y factores pronósticos con la supervivencia a largo plazo, están relacionados con factores del paciente: edad, sexo; del tumor: primario o recurrente, tamaño y grado (alto o bajo); factores relacionados con el tratamiento: posibilidad de resección completa, que es juzgado por el cirujano al término de la operación.

La terapia adyuvante consistió en quimio o radioterapia. La quimioterapia es la primera línea de adyuvancia.

La radioterapia está indicada como segunda línea en el postoperatorio y en ocasiones asociada a la braquiterapia intra o postoperatoria.

La clasificación en alto o bajo grado, se realiza de acuerdo a la diferenciación celular, cantidad de necrosis del estroma y presencia de pleomorfismo y frecuencia de mitosis³⁶.



Relación aproximada entre edad e incidencia de diversos tipos de sarcomas. La línea continua indica la incidencia pico del tumor. La línea quebrada indica la incidencia reducida del tumor.

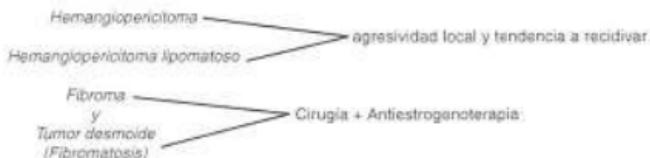
TIPO HISTOLÓGICO	GRADO HISTOLÓGICO		
	I	II	III
Fibrosarcoma			
Fibrosarcoma Infantil			
Dermatofibrosarcoma protuberante			
Histiocitoma fibroso maligno			
Liposarcoma			
Liposarcoma bien diferenciado			
Liposarcoma mixoide			
Liposarcoma de células redondas			
Liposarcoma Pleomórfico			
Leiomiomasarcoma			
Rabdomyosarcoma			
Angiosarcoma			
Hemangiopericitoma maligno			
Sarcoma Sinovial			
Mesotelioma Maligno			
Schwannoma Maligno			
Neuroblastoma			
Ganglioneuroblastoma			
Condrosarcoma extraesquelético			
Condrosarcoma mixoide			
Condrosarcoma mesenquimático			
Osteosarcoma extraesquelético			
Tumor maligno de células granulosas			
Sarcoma alveolar de partes blandas			
Sarcoma epitelial			
Sarcoma de células claras			
Sarcoma de Ewing extraesquelético			

TRATAMIENTO

TEJIDOS MESEQUIMÁTICOS

BENIGNOS: Todos quirúrgicos

Casos especiales:

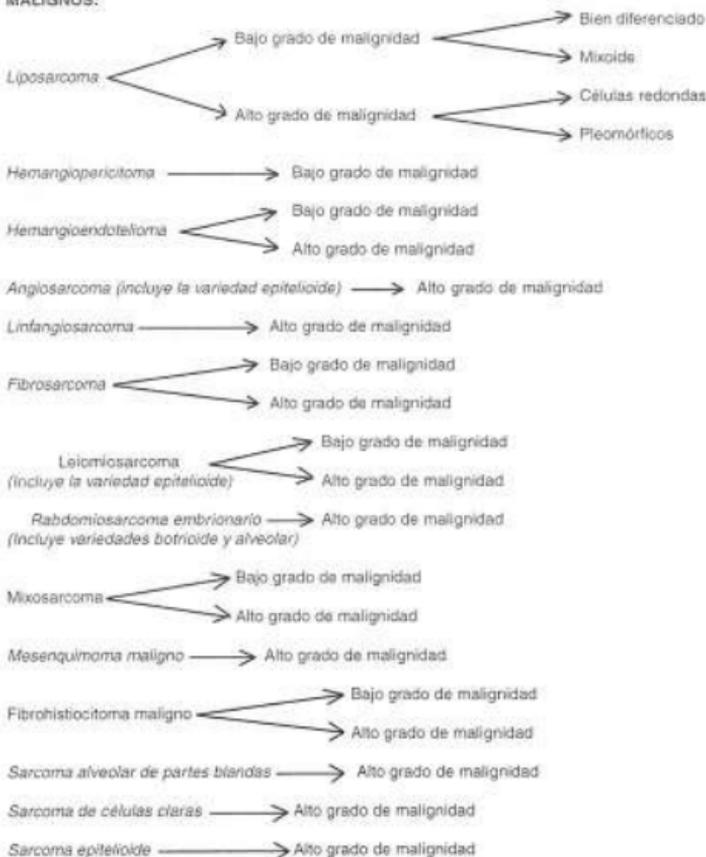


Si los casos son inoperables → tratamiento antiestrogénico: Tamoxifeno 40 - 80 mg/día. Controlar efectos adversos. E₁: Ca. de endometrio (Ecografía transvaginal c/ 6 meses mientras dure el tratamiento).

No recomendamos la utilización de la radioterapia en estos casos por la posibilidad de la transformación maligna secundaria. La radiación la recomendamos solo para enfermedades malignas.

Mixoma → Requiere vigilancia especial, por alta posibilidad de recidiva

MALIGNOS:



Bajo grado de malignidad:

Tratamiento quirúrgico, con exéresis radical. A esto se le agrega terapia radiante post-operatoria. Según Herbert Pinedo (Amsterdam) en series comparadas de tratamiento radiante post-operatorio (Adyuvancia), vs. no tratamiento, observó que las recidivas locales disminuían significativamente. (Buscar trabajo original).

Mención especial merecen los sarcomas. Se deben realizar todos los esfuerzos para que la resección sea total, y esto es posible entre el 40 y el 65% de los pacientes.

Alto grado de malignidad:

Cirugía radical + adyuvancia quimiorradiante. Radiación dosis altas, 6000 a 7000 CGY (Centygen).

Quimioterapia: para los sarcomas se basan en los antraclicínicos y derivados (Doxorrubicina - 4 epi Doxorrubicina) (Monodroga).

El esquema de la poliquimioterapia
ADR + CFM + VCR + DTIC (Esquema CIVADIC)

Con alto grado de malignidad e hipervascularizados, estaría indicado el uso de los factores antiangiogénicos, como la Talidomida. Deben ser administrados inmediatamente después de la cirugía, con el objeto de prevenir la angiogénesis.

Para tejidos hipóxicos: Tirapasamina.

En los de alto grado de malignidad, el tratamiento quimioterápico se debe instituir porque la evolución de la enfermedad está marcada por la progresión hematogena; en tanto que en los de bajo grado de malignidad, la evolución la marca la alta recidiva local.

En todos los casos de resección quirúrgica de los tumores retroperitoneales de origen mesenquimático, es necesario que la cirugía esté realizada por un cirujano de gran experiencia, ya que el futuro de la enfermedad dependerá casi exclusivamente de la primera operación; será el cirujano actuante quien determinará con su juicio crítico la extensión de la resección, es así que pasamos a definir lo que consideramos resección completa, parcial, visceral, etc.

RESECCIÓN COMPLETA

Una resección completa implica la ausencia de tumor visible al finalizar la cirugía, a juicio del cirujano actuante.

RESECCIÓN PARCIAL

Es el tumor residual visible al término de la cirugía.

RESECCIÓN VISCERAL

La definimos como cualquier resección de órgano incluyendo entre los mismos al riñón, páncreas, colon, bazo, suprarrenales y estómago.

RECURRENCIA LOCAL

Se define como una masa localizada en el sitio de la intervención previa. La recurrencia local multifocal fue incluida como recurrencia local.

METÁSTASIS A DISTANCIA

Las metástasis a distancia fueron definidas como metástasis visceral o sarcomatosis retroperitoneal.

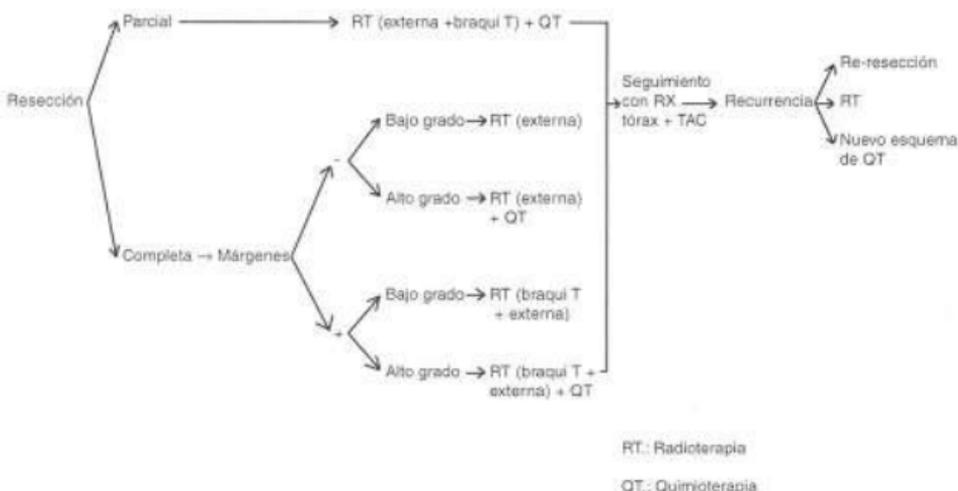
MORTALIDAD TUMORAL

Se define como muerte relacionada con el tumor. Los pacientes muertos por otras causas no se incluyen dentro de la mortalidad tumoral.

La resección quirúrgica completa en la presentación primaria tiene la mejor posibilidad de una mayor supervivencia a largo plazo. Con seguimientos por tiempos prolongados, queda claro que la recurrencia continuará ocurriendo y que un intervalo libre de enfermedad de 5 años no significa curación.

Los pacientes con resección inicial incompleta, con menos de 50 años de edad y tumores de alto grado, tienen indicación de terapia adyuvante con quimioterapia (x-1).

TRATAMIENTO DE LOS SARCOMAS RETROPERITONEALES



QUIMIOTERAPIA DE LOS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

Como en otros sectores de la economía y en muchas variedades y tipos histológicos el tratamiento químico sistémico puede dividirse en prequirúrgico o neoadyuvancia, postoperatorio o adyuvancia con enfermedad supuestamente erradicada y tratamiento de la enfermedad avanzada.

Casi la mitad de los pacientes con sarcomas de partes blandas morirán de su enfermedad, generalmente por metástasis a distancia.

En el sistema de estadificación del AJCC (American Joint Committee of Cancer), el estadio está determinado principalmente por el grado histológico. Según los datos de dicho Comité, la supervivencia a cinco años para los sarcomas grado 3 (G3) que comprende los estadios IIIA y IIIB, fue de menos del 30%, llegando al 50% en los pacientes con estadio II de su enfermedad¹.

La quimioterapia primaria o preoperatorio tendría como objetivos, en primer lugar el ataque a las micrometástasis ocultas antes que desarrollen resistencia y en segundo lugar, la citorreducción podría permitir operaciones menos radicales. Además, la quimioterapia preoperatoria podría evitar

la propagación de la enfermedad durante las maniobras quirúrgicas. Por último, como beneficio adicional, la respuesta o no respuesta al tratamiento neoadyuvante con citostáticos constituiría un verdadero test de quimiosensibilidad in vivo de gran valor para la orientación del manejo postoperatorio de las drogas citostáticas.

Por otra parte, el comportamiento de los procesos proliferativos cuando son sometidos a tratamientos citostáticos sirve como factor de pronóstico. A este respecto, en el MD Anderson Hospital realizaron un análisis retrospectivo sobre 46 pacientes con sarcomas de partes blandas tratados con CFM ADR y DTIC, observando que en el grupo que presentó respuestas (completas, parciales mayores o menores), la supervivencia fue superior a la de los no respondedores.

Algunos autores han comunicado que las centellografías con Galio y con Talio son útiles para establecer si hubo respuesta a la quimioterapia.

ALTAS DOSIS DE QUIMIOTERAPIA EN SARCOMAS

Las altas dosis de quimioterapia con trasplante autólogo de médula han surgido en reconocimiento a la importancia del esclarecimiento de

dosis de agentes quimioterápicos para obtener mayores respuestas terapéuticas; sabiendo que sólo los tumores que demuestren quimiosensibilidad a dosis convencionales podrán beneficiarse de las altas dosis.

El desarrollo clínico de factores de crecimiento hematopoyético y el mejor conocimiento de la biología de las células progenitoras circulantes han permitido el uso racional y rutinario en nuestros días del trasplante de células "stem" periféricas; las cuales en condiciones basales se hallan en bajas concentraciones en sangre periférica, pero pueden incrementarse hasta centenares de veces luego del estímulo de quimioterapia con agentes como la ciclofosfamida; etopósidos y taxanos y/o factores estimulantes de colonias (Régimen de movilización).

El grado de movilización de células stem parece correlacionarse con el grado de mielosupresión obtenido y generalmente se logra entre la primera y segunda semana después de la quimioterapia, momento en el que se realiza la aféresis-recolección-. La mínima cantidad de células pluripotentes altamente purificadas obtenidas deben criopreservarse y reinfundirse para reconstituir la hematopoyesis, luego de haber administrado la quimioterapia en altas dosis. (Régimen condicionante).

El trasplante de stem cells puede emplearse en el tratamiento de varias enfermedades hematológicas: anemia aplásica, talasemia, leucemia, linfomas y mielomas múltiples; y de tumores sólidos como: germinales no seminomatosos, cáncer de mama, cáncer de ovario, neuroblastoma y tumores mesenquimáticos como los sarcomas.

En EEUU, entre 1983 y 1993 en la Universidad de Nebraska trece (13) pacientes con sarcomas de partes blandas metastásicos fueron tratados con altas dosis de quimioterapia con dacarbazina y ciclofosfamida +/- irradiación total y/o adriamicina o melphalán. Cuatro murieron, cuatro no respondieron, cuatro obtuvieron respuesta parcial y tres respuesta completa. Dos de los que lograron respuesta completa recayeron a los 87 y 286 días post-trasplante. El tercer paciente en respuesta completa nunca recayó y murió a los tres años después del trasplante por una segunda neoplasia.

Concluyeron que las altas dosis producen respuestas completas para algunos pacientes aun-

que raras veces mejoran el pronóstico de sobrevida.

En el Centro Lee Moffit de Tampa, Florida, EEUU, 8 pacientes con diagnóstico de sarcoma han sido trasplantados; tratados con el esquema ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido) o TNT (thiotepa, mitoxantrona, paclitaxel) 7 de 8 pacientes murieron con enfermedad. Un paciente con diagnóstico de leiomiomasarcoma vive con enfermedad desde la fecha del trasplante (octubre de 1995)³⁷.

Según el Registro Europeo de Trasplante de Médula Ósea entre 1982 y 1997 se efectuaron 506 trasplantes de sarcomas de partes blandas en toda Europa. El 72,4% (366) fueron rhabdomyosarcomas y el resto 27,6% (140) fueron otros tipos histológicos de sarcomas³⁸.

Los tumores sólidos más frecuentemente trasplantados en Europa fueron mama (92%), tumores germinales (74%), cáncer de ovario (39%), sarcomas (29%) y cáncer de pulmón no pequeñas células (16%).

La edad media al trasplante fue 38 +/- 13 años.

La muerte atribuible a toxicidad por autotrasplante fue del 7,4% (en cáncer de mama la mortalidad es del 1 al 2%).

Al momento del ingreso al trasplante 170 casos de sarcomas (33,6%) estaban recaídos o progresados, 299 (59,1%) estaban en respuesta parcial o completa y las altas dosis fueron para consolidaria, 10 (2%) se hallaban con enfermedad estable y en 27 (5,3%) se desconocía el estadió de la enfermedad³⁹.

La supervivencia media lograda en rhabdomyosarcomas fue de 16 meses.

Los mejores resultados se alcanzaron en rhabdomyosarcoma embrionario localizado, y sobre todo cuando fueron incluidos a las altas dosis, hallándose en remisión clínica.

En Europa, el Centro Leon Berard, de Lyon, Francia⁴⁰, informó 22 pacientes con sarcomas de partes blandas localmente avanzados o metastásicos que recibieron altas dosis de quimioterapia con trasplante autólogo de médula ósea. La respuesta global fue del 66%, la supervivencia media de 19 meses y la supervivencia libre de enfermedad de 15 meses. No hubo muertes relacionadas con el tratamiento debidas a infección. Concluyen que las altas dosis son practicables y proveen razonables índices de respuesta.

¿Cuáles serán las direcciones futuras?

- Generar productos autólogos libres de tumor en un único procedimiento de aféresis en un paciente ambulatorio.

- Proveer una fuente inmediata de progenitores en varias etapas de diferenciación celular.

- Promover la creación de Bancos de donantes voluntarios de "stem cells".

- Considerar el empleo de inmunomoduladores, antiangiogénicos y/o estimulantes de la diferenciación para mantener los resultados luego de las altas dosis.

Finalmente, a través de las terapias génicas introducir el gen de resistencia a múltiples drogas en las células "stem" (MDR), lo cual permitiría al paciente ser tratado varias veces sin requerir trasplante.

En lo inmediato y atinente a costos en salud el programa de altas dosis con stem cells periféricas ha permitido disminuir los días de internación a 5 de las 3 a 6 semanas requeridas inicialmente para el trasplante autólogo de médula, optimizando el uso de factores hematopoyéticos, profilaxis antibacteriana, y en algunos casos antifúngica.

IMPLANTE VASCULAR DE PORTHACAT PARA LA INFUSIÓN SISTÉMICA DE QUIMIOTERÁPICOS

Está ampliamente difundida la implantación de catéteres de acceso venoso para realizar la infusión de quimioterápicos en forma continuada. Kock y col. han seguido la evolución de 1500 pacientes con porthacat implantado. Los mismos fueron observados hasta el momento del retiro del sistema, la muerte o el final del tratamiento.

Los resultados fueron los siguientes: vida promedio de 284 pacientes días. 1308 (86,5%) se mantuvieron libres de complicaciones relacionadas con el implante; infecciones del catéter 3,2% y trombosis del catéter 2,5%.

Otras complicaciones: malfunción del catéter, migración, necrosis de la piel, ruptura del catéter,

desconexión del mismo, neumotórax, se observaron en el 4,3% de los casos. Se debieron retirar 178 (11,9%).

Es interesante resaltar la significativa diferencia entre la baja tasa de infecciones y otras complicaciones en el grupo de los pacientes con tumores sólidos (2 y 4% respectivamente); la tasa en los casos de enfermedades hematológicas, 6 y 6% respectivamente.

Todos los análisis de estas cifras confirman la seguridad y conveniencia de utilizar los sistemas de acceso venoso totalmente implantables en pacientes que deban recibir quimioterapia a largo plazo^{41, 42, 43}.

TERMOTERAPIA

La termoterapia del cáncer se remonta a la antigüedad. Ya Hipócrates recomendaba el uso del calor para el tratamiento de los tumores.

En el siglo pasado hubo observaciones de remisiones y desaparición de lesiones proliferativas durante el curso de enfermedades infecciosas intercurrentes que desarrollaban hiperpirexia.

Existen comunicaciones acerca de una mayor sensibilidad de la célula neoplásica al calor debido a que la membrana del lisosoma sería más termolábil que la de las células normales.

Por otra parte, se ha comprobado que los tejidos en situación de acidez son más vulnerables a la terapia hipertérmica y la acidez es precisamente un fenómeno observable en los tumores debido a su hipoxia relativa.

Por último, los tejidos neoplásicos están siempre a mayor temperatura, sobre todo en la zona central que es la más alejada de los vasos nutricios, donde a menudo se produce la necrosis debida a una combinación de mecanismos entre los cuales mencionamos: hipoxia, déficit de nutrientes y aumento de la temperatura.

Se sabe que la quimiosensibilidad de las células se incrementa sustancialmente por acción de la hipertermia, lo que dio origen a una clasificación de George M Hahn de fármacos en cuatro grupos:

Grupo 1: La toxicidad aumenta en forma lineal

con la elevación de la temperatura

CISPLATINO

CICLOFOSFAMIDA (IN VIVO)

MELFALAN

MITOMICINA C

NITROSOUREAS

THIO TEPA

Grupo 2: La toxicidad aumenta por encima

de un umbral (41.5°)

ACTINOMICINA D

BLEOMICINA

DOXORUBICINA

Grupo 3: Miscelánea

ANFOTERICINA B

CISTEAMINA Y OTROS SH

ETANOL

LIDOCAINA Y OTROS

POLIAMINAS

MISONIDAZOL

Grupo 4: Sin interacción

5-FLUOROURACILO

METOTREXATE

VINBLASTINA

VINCISTINA

La hipertemia regional en el tratamiento de los sarcomas ha demostrado ser eficaz, en las extremidades con el método de la perfusión aislada, hipertérmica utilizando un sistema de circulación extracorpórea. En la enfermedad diseminada o en territorios donde no es posible aislar la circulación, es factible la utilización de la llamada whole body hypertemia (WBH), mediante la aplicación de una fuente calórica externa. Esta modalidad de tratamiento se utiliza en forma experimental y por lo tanto no es considerada un tratamiento estándar.

En los sarcomas de alto grado de malignidad, con neoangiogénesis significativa, es factible la utilización de factores antiangiogénicos. Tal terapia reviste carácter de investigación experimental, por lo tanto será utilizada solamente en pacientes pesadamente pretratados con quimioterapia convencional en varias líneas, con paciente refractario. De lo contrario sólo se podrá aplicar conjuntamente con los citostáticos habituales.

El tratamiento de los sarcomas retroperitoneales merece una especial atención por las siguientes razones:

1. Por ser el tumor primitivo más frecuente de dicho espacio anatómico y

2. por ser significativamente más resistente a la quimio y radioterapia que los tumores germinales extragonadales seminomatosos y no seminomatosos y que los linfomas malignos, Hodgkin y no Hodgkin.

El tratamiento de los sarcomas retroperitoneales debe tener en cuenta los conceptos actuales de calidad de vida y farmacoeconomía, evaluando juiciosamente el costo-riesgo-beneficio en las tres situaciones posibles: neoadyuvancia, adyuvancia y avanzado (localmente o a distancia). En los casos de sarcomas recidivados el enfoque es igualmente interdisciplinario.

ANGIOGÉNESIS Y ANTIANGIOGÉNESIS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

La angiogénesis, más propiamente denominada neoangiogénesis es la formación y crecimiento de nuevos microvasos sanguíneos debido a la migración por locomoción, proliferación y formación de estructuras tubulares por las células endoteliales o endotelioцитos que se hallan dispuestos en monocapa en los vasos sanguíneos cubriendo alrededor de mil metros cuadrados⁴⁴.

El endotelio es un tejido relativamente quiescente, siendo su turnover de cientos de días. Durante la neoangiogénesis salen de su estado quiescente y pueden multiplicarse tan rápidamente como las células de la médula ósea (MO) cuyo turnover es de cinco días.

En 1972 fue formulada la hipótesis de que los tumores eran dependientes de la angiogénesis y en la década siguiente fue establecido que "cualquier incremento de la población de las células tumorales deberá estar precedido por un incremento de los capilares nuevos que convergen hacia el tumor". Como corolario la antiangiogénesis podría representar un tratamiento potencial de los tumores sólidos.

Son conocidos los estudios de Gimbrone y col.⁴⁵ mediante la técnica del microbolsillo corneal en el conejo en el que implantaron 1 mm³ de células tumorales a 1 o 2 mm desde el borde de la córnea. Los nuevos capilares comienzan a crecer a una velocidad de 0,2 mm/días en dirección al tumor. Este comienza a crecer inmediatamente en forma exponencial.

En sistemas experimentales in vitro fueron profundizadas tiroides de conejo por su arteria, con plasma libre de hematies y luego implantadas células de melanoma de ratón. Al comienzo hubo neoangiogénesis y crecimiento de la población celular tumoral hasta alcanzar 1 o 2 mm de diámetro. Pero como las células endoteliales cesan de crecer o degeneran en los modelos de perfu-

sión prolongada, los capilares neoformados dejan también de proliferar, con lo cual los tumores detienen su desarrollo y permanecen quiescentes pero viables, de modo que si son implantados nuevamente en los ratones donantes comienzan rápidamente a vascularizarse y a crecer con ritmo acelerado matando al huésped²⁶.

El proceso de angiogénesis es de tipo cascada donde actúan factores reguladores, reguladores positivos como el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor derivado de las plaquetas, factor de crecimiento I insulina - like, factor de crecimiento II insulina - like, citokinas, como interleukinas 6 y 8 y GM - CSF. Los mencionados son denominados paracrininos y son segregados por las células tumorales y por los endotelocitos. La heparina es un promotor de la angiogénesis, pero cuando es utilizado simultáneamente con cortisona, que de por sí no influye o muy poco, se transforma en un potente inhibidor de la angiogénesis.

Otros inhibidores de la angiogénesis son el cartilago de tiburón que contiene un inhibidor de la colagenasa, la protamina que neutraliza a la heparina, la talidomida, el marimastat, etc.

Recientemente ha sido propuesto el llamado modelo de los dos compartimentos para el crecimiento tumoral²⁷. La estimulación paracrina de las células tumorales por productos de las células endoteliales también actúa en la dirección opuesta, ya que el crecimiento de las células endoteliales también actúa en la dirección opuesta, ya que el crecimiento de las células endoteliales es manejado por mitógenos endoteliales provenientes del tumor. De esta manera, en el modelo de los dos compartimentos, el compartimento de las células endoteliales y el de las células tumorales interactúan recíprocamente.

De todo lo antes expuesto se desprende que el tratamiento con citostáticos tiene como principales problemas la toxicidad y la resistencia de las células tumorales, ya primaria o adquirida. Esta, a su vez, puede ser por mutaciones espontáneas o inducida por el tratamiento.

Por otra parte, los inhibidores de la angiogénesis no inducen resistencia y su toxicidad es baja, pero raramente producen por sí solos la erradicación completa del proceso tumoral. Si bien a veces se ha logrado la necrosis y/o la involución completa en algunos modelos experimentales de

laboratorio, lo más común es que las micrometástasis no crezcan más allá de 1 - 2 mm y que permanezcan quiescentes, pero viables. Estas son las razones por las cuales es de mayor racionalidad el tratamiento combinado. Uno de nosotros trató empíricamente y fuera del protocolo de investigación, dos casos de sarcoma retroperitoneal de alta malignidad con la combinación de quimioterapia y un antiangiogénico, la talidomida. En ambos casos la combinación pareció influir favorablemente en la evolución. En uno de los casos que presentaba metástasis hepáticas, éstas evidenciaron la aparición de necrosis central, mientras que en el otro pudo ser apreciada una disminución de la velocidad de crecimiento de las masas retroperitoneales. Estos antecedentes nos han llevado, si bien la evolución alejada de los dos casos fue ominosa, a elaborar un protocolo de investigación formal.

Bibliografía

1. Besuschio S.: *Patología Especial*, 487, 1993, El Ateneo.
2. Liwnicz B.H., Weeks D., Zuppan C.: *Extrarenal Angiolipoma with Melanocytic and Hibernoma-Like Features*. *Ultrastructural Pathology* 1994; 18 (4): 443-8.
3. Yanaiharu H., Nakazono M., Igarashi S.: *A Case of Retroperitoneal Dedifferentiated Liposarcoma with Tumor Thrombus in the Inferior Vena Cava*. *Japanese J. Urology*, 1995; 86 (11): 1685-8.
4. Shapiro J., Goldblum J., Dobrow D., Ratliff N.: *Giant Bilateral Extra-Adrenal Myelolipoma*. *Arch. Pathology* 1995; 119 (3): 284-5.
5. Liang E., Cooper J., Lam W.: *Case Report: Myolipoma or Liposarcoma. A Mistaken identity in the retroperitoneum*. *Clinical Radiology* 1996; 51 (4): 295-7.
6. Ulusoy E., Adsan O., Beyribay S.: *Primary Retroperitoneal Liposarcoma*. *Urology & Nephrology* 1995; 27 (6):691-5.
7. Romero Perez P, Rafie Maaketti W., Amat C.: *Adipose Retroperitoneal Tumors. A Propos. a Giant Myxoid Liposarcoma*. *Actas Urológicas Españolas*, 1996; 20 (1): 79-84.
8. Besuschio S.: Comunicación personal, 1998.
9. Wanschura S., Kazmierczak B., Sxhoenmakers E.: *Regional Fine Mapping of the Multiple Aberration Involved in Lipoma*. *Genes Chromosomes - Cancer* 1995; 14 (1): 68-70.
10. Donner L.: *Cytogenetic of Tumor of Soft and Bone*. *Cancer Genetic and Cytogenetic* 1994; 78 (2): 115-26.
11. Stenman G., Sahlin P., Mark J.: *The 12q 13-q 15 Translocation Breakpoint in Myxoid Liposarcoma*.

- Genes Chromosoma Cancer 1993; 7(3): 178-80.
12. Crozat A., Aman P., Mandhal: *Fusion of Chop to a Novel RNA Bindin Protein in Human Myxoid Liposarcoma*. Nature 1993; 17 (4): 363-640.
 13. Wadhi G., Raab S., Silverman J.: *Fine needle aspiration cytology of renal and retroperitoneal angio-myolipoma*. Acta citológica, 1995; 39 (5): 945-50.
 14. Aronson M., Smoker W.: *Voluminoso Emangiopericitoma Retroperitoneale*. Minerva Chirurgica 1993; 48 (12): 725-9.
 15. Zervas K., Constantinov N., Karakantza M.: *Anaplastic Myeloma*. Leukemia & Lymphoma 1995; 16(5-6): 515-8.
 16. Akamatsu H., Ichibara Tanaka K.: *Suppression of Transformed Phenotypes of Human Fibrosarcoma*. Cancer Res. 1996; 1 (56):4541-6.
 17. Buitron Garcia R., Oropeza Rechy G., Saucedo Gonzalez L.: *Retroperitoneal Leiomyoma*. Ginecología y Obstetricia de México 1995; 63: 38-9.
 18. Yamakami Y., Mieno T., Tashiro T., Moriuchi A., Nasu M.: *A Case of Pulmonary Lymphangiomyomatosis Diagnosed by Biopsy of Retroperitoneal Tumor*. Japanese Journal of Thoracic Disease.
 19. Besuschio S.: *Patología Especial* 1993; 489.
 20. Maruo H., Kosaka A.: *A Case of Liver Metastasis from Retroperitoneal Leiomyosarcoma*. Japanese Journal of Cancer & Chemotherapy 1993; 20 (2): 291-4.
 21. Ferrozzi F., Bova D., Garlaschi G.: *Gastric Metastases from Retroperitoneal Leiomyosarcoma*. Abdominal Imaging 1998; 19 (4): 298-300.
 22. Wurl P., Taubert H., Bache M., Kroll J.: *Frequent Mutation in Leiomyosarcoma*. In: Journal Cancer 1996; 69 (4): 317-23.
 23. Besuschio S.: *Tratado de Patología Especial*, 489, 1993. El Ateneo.
 24. Enzinger F., Weiss S.: *Soft Tissue Tumors*. Mosby, St. Louis, 1998.
 25. Spiessl B., Beahrs O., Hermanek B., Hutter R., Scheibe O., Sobin L., Warner G.: *Atlas TNM-VICC*. 3ra. Edición - 2da. Revisión Ilustrada de la Clasificación de los Tumores Malignos. Ed. Springer - Verlag - Ibérica, 1995.
 26. Laky D., Penciv M., Dadulescu D.: *Retroperitoneal Malignant Fibrous Histiocytoma Without Histological Atypias*. Romanian Journal Morphology and Embryology 1993; 39 (3-4): 145-7.
 27. Fujiyoshi T., Nishimura H., Irie K., Morimatsu M. A.: *Case of Retroperitoneal Malignant Mesenchymoma*. Pathology International 1994; 44 (10-11): 803-7.
 28. Zografos G., Kanakousis C.: *Pain in the Distribution of the Tumoral Nnure; Early Evidence of Recurrent of a Retroperitoneal Sarcoma*. Clin Oncol 1993; 8: 257-63.
 29. Melhem M., Meisler A., Finley G., Hochman H., Koski R.: *Cytokines in Inflammatory Malignant Fibrous Histiocytomas Presuntin with Lenkemoid*.
 30. Maruyama R., Nakano M., Yamashita S., Morooka D., Daimon Y., Tsuchimoto T.: *Fine Needle Aspiration Cytology of Clean Cell Sarcoma*. Acta Cytologica, 1992; 36 (6): 937-42.
 31. Elder D., Murphy G.: *Melanocytic Tumores of the Skin*. 17 Fip, Washington, 1991, pag. 185-7.
 32. Fletcher J.: *Cyogenetics and Experimental Modul of Sarcoma*. Curr. Opin. Oncol. 1993; 5 (4): 663-6.
 33. Samuel Singer M., Joseph M., Corson M.: *Prognostic Factor Predictive of Survival for Truncal and Retroperitoneal Soft Tissue Sarcoma*. Ann. Surg. 1995; 221 N° 2: 185-195.
 34. Glenn J., Sindelar W., Kinsella T.: *Results of Multimodality Therapy of Resectable Soft Tissue Sarcomas of the Retroperitoneum*. Surgery. 1984; 97 N° 3: 316-325.
 35. Heslin M., Lewis J., Nadler E., Newman E.: *Prognostic Factors Associated with Long-Term Survival for Retroperitoneal Sarcoma*. J. Clin. Oncology, 1997; 15 N° 8: 2832-2839.
 36. Alvarenga J., Ball A., Ficher C.: *Limitations of Surgery in the Treatment of Retroperitoneal Sarcoma*. Br. J. Surg. 1991; 78: 912-916.
 37. Fields Karen K., M.D.: Comunicación personal, abril 1998.
 38. Rosti Giovanni, Comunicación personal, abril 1998.
 39. Kessinger A., Petersen K., Bishop M., Schmit-Pokorny K.: *High dose therapy (HDT) with autologous hematopoietic stem cell rescue (HSCR) for patients with metastatic soft tissue sarcoma* (Meeting abstract). Proc. Annu Meet Am Soc. Clin. Oncol. 13:A1674, 1994. University of Nebraska Medical Center, Omaha, EN 68198.
 40. Dumontier C., Biron P., Boufflet E., et al: *High dose chemotherapy with ABMT in soft tissue sarcomas: a report of 22 cases*. Bone Marrow Transplantation. 1992; 10 (5):405-9.
 41. Kock H., Pletch M., Krause U., Wilke H.: *Implantable Vascular Access Systems: Experience in 1500 Patients with Totally Implanted Central Venous Port System*. World J. Surg. 1998; 22, 12-16.
 42. Raaf J., Heil D., Rollins D.: *Vascular Access, Pumps and Infusion*. Cancun Surgery. Philadelphia, 1994.
 43. Barrios C., Zuke J., Blaies B., Hirsch J., Lyss A.: *Evaluation of an Implantable Venous Access System in a General Oncology Population*. Oncology 1992; 49: 474.
 44. Folkman J.: *Antiangiogenic Therapy in Cancer Principles and Practice of Oncology* Fifth Edition, by Vincent T. De Vita, Jr., Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997.
 45. Gimbrone M A Jr, Cotran R S, Leapman S B, Folkman J: *Tumor growth and vascularization: An experimental model using the rabbit cornea*. J Natl Canc Inst 1974; 52:413-427.
 46. Gimbrone M A Jr, Aster R H, Cotran R S, Cockery J, Jandl J H, Folkman J: *Preservation of vascular integrity in organs perfused in vitro with a platelet-rich medium*. Nature 1969; 222:33-36.
 47. Folkman J.: *Antiangiogenic Therapy in Cancer Principles and Practice of Oncology*. Fifth Edition, by Vincent T. De Vita, Jr., Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997.

TEJIDO NERVIOSO PERIFÉRICO

Neurinoma

Neurinoma (Neurilemoma, Schwannoma). Afectan adultos jóvenes y ambos sexos por igual. Nacen en las vainas nerviosas, encapsulados, desplazando el nervio de origen, siendo al corte blanquecino con áreas amarillentas y congestivas, microscópicamente compactos con células en "empalizada" (tipo Antoni A), o con áreas laxas con células que presentan vacuolas citoplasmáticas y finas expansiones (tipo Antoni B), con posibilidad de mostrar anomalías celulares de forma y tamaño de carácter involutivo, sin elevarse el índice mitótico. Inmunohistoquímicamente son positivos para Proteína S 100. Su origen pelviano los proyecta al retroperitoneo¹.

ALTERACIONES GENÉTICAS

La alteración genética hallada en los neurinomas que se presentan en forma esporádica o formando parte de la neurofibromatosis tipo 2, es la mutación de uno o quizás dos loci en el cromosoma 22².

Neurofibroma

Neurofibroma: puede presentarse en forma solitaria o múltiple, en este último caso asociado a la enfermedad de Von Recklinghausen, conformando el tipo 1 de neurofibromatosis - enfermedad de Von Recklinghausen propiamente dicha - que cursa con gliomas cerebrales y del nervio óptico además de múltiples localizaciones de neurofibromas (ligada al cromosoma 17), y el tipo 2, con neurinoma del acústico, meningiomas endocraneanos y neurofibromas múltiples (ligada al cromosoma 22). Es una lesión inicialmente benigna, pero que puede malignizarse.

Macroscópicamente es gelatinoso, brillante, fusiforme generalmente, deformando el nervio,

estando microscópicamente conformado por células de Schwann, fibroblastos y mononucleares. Es positivo para el inmuno marcado con proteína S 100.

ALTERACIONES GENÉTICAS

La expresión en más del gen p53 está presente en el 48% de los neurofibromas³.

Schwannoma Maligno

Schwannoma maligno (sarcoma neurogénico, neurofibrosarcoma); posee componente neuroepitelial Schwannoides, originándose en un neurofibroma o de novo en estructuras de plexos nerviosos periféricos, por ejemplo sacro, ciático, etc. Llega a adquirir gran tamaño, blanquecino, con áreas de hemorragia y necrosis. Microscópicamente es fusocelular, de núcleos ondulados, en forma de "S" itálica y citoplasmas poco netos, con ocasionales "empalizadas" y con marcada anaplasia y elevado índice mitótico. Tiene capacidad de recidivar localmente y dar metástasis en pulmón, hígado y hueso.

Se describen ocasionales casos de localización retroperitoneal⁴ asociado a nevus gigante pigmentario, con componente melanocítico en el tumor nervioso retroperitoneal, conformando un nuevo concepto, la neurocristopatía, enfermedad resultante de aberraciones en la migración, crecimiento y citodiferenciación de los tejidos de la cresta neural (Bolande, "Hum. Pathol.", 5:409-429, 1974). Posee el Schwannoma maligno "de novo", que representa solamente el 0,01 % de todas las neoplasias malignas retroperitoneales, mal pronóstico con una sobrevida del 50% a los 5 años en pacientes tratados con exéresis radical. Llega a voluminosa magnitud (más de 20 cm. de diámetro). Posee alteraciones genéticas evolutivas en las recurrencias de la enfermedad⁵.

ALTERACIONES GENÉTICAS

La activación mutacional del gen *neu* (*erb2*) parece jugar un papel crítico en el control de la diferenciación y proceso de oncogénesis de la célula de Schwann.

Se ha aislado al gen responsable de la neurofibromatosis tipo 2 (gen *NF2*), mapeado en el cromosoma 22q. El análisis de ADN de Schwannomas demostró completa pérdida de función del gen *NF2* en algunos casos, evidenciando que se trata de un gen supresor tumoral y, por lo tanto, el diagnóstico genético presintomático de pacientes con riesgo de desarrollar neurofibromatosis tipo 2 es ahora posible.

También ha sido aislado el gen responsable de la neurofibromatosis tipo 1 (*NF1*) (17q 11.2), que funciona también como gen supresor tumoral; y que, junto con el gen *p53*, parecen ser críticos para la progresión de un neurofibroma a schwannoma.

En el 100% de pacientes estudiados con schwannoma se ha encontrado acumulación nuclear de proteína *p53*.

Tumor Maligno Rabdoide Infantil

El tumor maligno rabdoide infantil, descrito como sarcoma renal excepcional en niños, y que

expresa una marcada diversidad genotípica, puede tener localización extrarrenal retroperitoneal. Las características genotípicas muestran diferenciación neuroectodérmica y mesenquimática originada en una célula de cresta neural pluripotente, sugiriendo los casos renales diferenciación celular de Schwann⁷.

Bibliografía

1. Andrews S., Capen C.: *Pelvic Schwannoma in Pregnancy. Journ Reproductive Medicine*, 1993; 38 (10): 826-8.
2. Sanson M.: *A New tumor Suppressor Gene Responsible for Type 2 in Neurinoma. Rev. Neurol. Paris*, 1996; 152 (1): 1-10.
3. Hirota S., Nomura S., Asada H., Iro A.: *Genetic Alterations of Cells in Neurofibroma. Arch. Pathol. Lab. Med.*, 1993; 117 (10): 996-9.
4. Roth M., Medeiros L., Kapur S., Wesler L.: *Malignant Schwannoma with Melanocytic and Neuroepithelial Differentiation in Infant with Congenital Giant Melanocytosis Nevus. Human Pathology* 1993; 24 (12): 1371-5.
5. Mertens F., Heim S., Kullendorff C., Donner M.: *Clonal Karyotypic Evolution in a Pediatric Neurofibrosarcoma. Cancer Genetics and Cytogenetics*, 1995; 81 (2): 135-8.
6. Lothe R., Saeter G., Danielsen H., Stenwig A.: *Genetic Alterations in Malignant Schwannoma. Pathol. Res. Pract.*, 1993; 189 (4): 465-71.
7. Ota S., Crabbe D., Tran T., Triche T.: *Malignant Rhabdoid Tumor. Cancer* 1993; 71 (9): 2862-72.

METAPLASIA MUCINOSA DEL MESOTELIO RETROPERITONEAL

CISTOADENOMA MUCINOSO RETROPERITONEAL

Los cistoadenomas mucinosos retroperitoneales, eventualidad sumamente rara en esta localización, poseen la particularidad de no estar adheridos, ni en continuidad con órganos vecinos; los estudios inmunohistoquímicos efectuados a dos casos que afectaban pacientes de sexo femenino mostraron semejanza con el epitelio mucinoso de los tumores ováricos, pero asimismo, se observó el reconocimiento de mucina gástrica mediante el anticuerpo monoclonal 2 B5 y un anticuerpo policlinal contra pepsinógeno II denominado PG II.

CISTADENOCARCINOMA MUCINOSO RETROPERITONEAL PRIMARIO

El cistadenocarcinoma mucinoso retroperitoneal primario, sin evidencia de origen extraretroperitoneal ovárico o pancreático, está referido asimismo en pacientes de sexo femenino, de quinta década de la vida, infiltrantes, en los que se postula origen ovárico ectópico hipotético¹ o bien más recientemente, una metaplasia mucinosa del mesotelio celómico retroperitoneal².

Bibliografía

1. Gotoh K., Donaga E., Arata A. et al.: A Case of Primary Retroperitoneal Mucinous Cystadenocarcinoma. *Acta Médica Okayama* 1992; 46 (1): 49-52.
2. Carabias E., García Muñoz H., Dihmes F., et al: Primary Mucinous Cystadenocarcinoma of the Retroperitoneum. Report of a case and Literature Review. *Virchows Archiv.* 1995; 426 (6): 641-5.

TEJIDOS GERMINALES

Teratoma

Las proliferaciones teratomatosas se interpretan como originadas por células embrionarias totipotenciales producidas por la división partenogenética de las células germinales lo que significa proliferación de células germinales sin fecundación. Pueden dar origen a tejidos adultos (teratomas maduros) o embrionarios (inmaduros).

Existen casos de teratomas en los cuales las células embrionarias, en lugar de mostrar sus múltiples capacidades de diferenciación evolutiva potenciales, se desarrollan unidireccionalmente hacia un tejido especial. Son los denominados teratomas monodérmicos y están representados por el estruma ovario, constituido exclusivamente por tejido tiroideo, y el carcinoma ovárico o argematinoma.

El teratoma maduro posee tejidos adultos bien diferenciados y puede ser sólido o más frecuentemente quístico. Existe una forma curiosa de teratoma con desarrollo en su interior de estructuras fetales completas, como por ejemplo miembro superior, denominado teratoma fetiforme.

En la forma sólida posee tejidos adultos, con pequeñas cavidades quísticas en ocasiones encapsuladas. Es infrecuente y a pesar de estar constituido por tejidos típicos y maduros puede tener una evolución maligna no predecible por el estudio histológico, como ocurre en los teratomas testiculares.

La forma quística, puede estar constituida por tejidos de una sola capa embrionaria (quiste dermoide), o tejidos de dos o tres capas embrionarias.

En la forma quística de una sola capa (quiste dermoide) posee un nódulo parietal que se denomina "polo cefálico" que incluye pelos, uñas, dientes y ocasionalmente tejido nervioso (el que señala particularmente mal pronóstico cuando muestra dicho componente nervioso con carácter embrionario - tubos neurales embrionarios -). Si se

produce una fisura del teratoma quístico o sólido puede generarse la denominada "gliomatosis peritoneal" que consiste en implantes peritoneales sin consecuencias de tejido nervioso maduro, o bien el cuadro denominado "peritonitis oleogranulomatosa" constituida por múltiples y pequeños nódulos amarillentos en la superficie peritoneal asimismo formados por granulomas lipofágicos y de tipo cuerpo extraño, que involucran escamas córneas, volcadas por efracción de la pared quística al peritoneo.

En el retroperitoneo se presentan como masas encapsuladas y ocasionalmente pedunculadas con una histología que involucra plexos nerviosos y células de tipo endocrino que inmunohistoquímicamente revelan origen digestivo. En ocasiones las células endocrinas entéricas están aisladas de las estructuras diferenciadas de la mucosa intestinal o de elementos neurales. Estos hallazgos sugieren que las células epiteliales endocrinas de la mucosa intestinal no tienen el mismo origen que las neuronas simpáticas entéricas, y serían probablemente de origen endodérmico. Estos teratomas que podrían denominarse invertebrados, bien diferenciados, conteniendo elementos de sistema nervioso entérico bien reconocible, sugieren que el teratoma y la entidad feto en feto serían entidades relacionadas que se diferencian por el eje vertebral existente en la última entidad citada.

NEOPLASIAS MALIGNAS DE TEJIDOS GERMINALES

Infrecuentemente las neoplasias malignas de células germinales se originan en áreas extragonadales, es decir fuera del ovario o testículo, pudiendo ocurrir en retroperitoneo, mediastino, hígado, región sacrococcigea. Dichas neoplasias afectan una franja de edades que abarcan desde el primer año de vida hasta los 54 años, con predominio masculino. Los tipos histológicos correspon-

den a seminomas, teratocarcinomas, carcinomas embrionarios, tumores del saco vitelino y corioncarcinomas. Estos tipos histológicos pueden asimismo participar conjuntamente, y lo hacen con frecuencia, conformando las formas mixtas de neo-plasias primarias extragonadales¹.

Las neoplasias germinales, en general, pueden adoptar carácter sincrónico o sucesivo con localizaciones testiculares previas ó posteriores a neoplasias germinales retroperitoneales².

La sintomatología de estas neoplasias retroperitoneales puede manifestar dolor dorso-lumbar, edema de miembros o genitales externos³.

La morfología microscópica debe ser correctamente evaluada por ajustarse los protocolos terapéuticos exitosos a un preciso diagnóstico del o los tipos celulares germinales malignos, por lo que debe estudiarse la pieza quirúrgica con metodología seriada amplia en la toma de muestras de todos los sectores del blastoma, para que el informe anatomopatológico sea fiel reflejo de los posibles tipos histológicos que constituyen las formas mixtas de tumores germinales, hallazgo que puede considerarse frecuente, con excepción de los seminomas del adulto y los germinomas infantiles.

Seminoma

Histológicamente se diferencian los tumores de tipo seminoma en sus variedades típica o clásica una de ellas y espermatocítica la restante; la primera está constituida por células uniformes, de citoplasma claro glucogénico, similares a las células germinativas primarias, además de un estroma fibroso delicado y reacción granulomatosa linfocitaria intersticial y ocasionales granulomas epitelioides; puede poseer, en el 10% de los casos, células sinciciotrofoblásticas aisladas que expresan positividad inmunohistoquímica para gonadotropina coriónica.

La siguiente forma, espermatocítica, es infrecuente, sin formas mixtas demostradas, afectando adultos añosos, conformada por células pequeñas semejantes a espermatocitos secundarios, además de células medianas y células gigantes.

No Seminomatosos

Los no seminomatosos en general afectan pacientes por debajo de los 35 años, frecuentes for-

mas mixtas, con macroscopia heterogénea y áreas cavitarias, necrosis y hemorragias, cursando con elevación sérica de alfafetoproteína y/o gonadotropina coriónica.

Teratocarcinoma

Este grupo está integrado por las formas no seminomatosas de tipo teratocarcinoma, que corresponden a teratomas con transformación maligna carcinomatosa, que son excepcionales, en tanto existen formas inmaduras de teratomas con tejidos poco diferenciados y frecuentes mitosis, asociados a carcinoma embrionario, sobre todo en los adultos.

ALTERACIONES GENÉTICAS

Existen cambios en la expresión de los genes C-jun; Hox 1,6 y Oct-3, ya sea por up- o down-regulation, asociados con la diferenciación celular de los teratocarcinomas⁴.

Carcinoma Embrionario

El carcinoma embrionario posee incidencia entre los 20 y 30 años de edad y constituye el 20% de los tumores de células germinales. Se presenta con elevación sérica de alfafetoproteína y gonadotropina coriónica, con histología de células inmaduras que conforman masas sólidas o estructuras glanduliformes, con elevado índice mitótico.

El tumor del saco vitelino (tumor del seno endodérmico), de tipo histológico complejo, con estructuras "rosetoides" en derredor de vasos, glomeruloides o pseudovesiculares semejantes al saco vitelino, cursa con presencia de alfafetoproteína sérica. Puede presentar cuerpos embrioides (semejantes a embrión trilaminar) y en ese caso se denomina a la neoplasia poliembriona. Existe una variante simii endometriode del tumor del saco vitelino.

Coriocarcinoma

El coriocarcinoma cursa con gonadotropina coriónica en suero, siendo macroscópicamente hemorrágico, con elementos histológicos de cito y sinciciotrofoblasto.

Las metástasis de estas neoplasias pueden ser peritoneales, pulmonares, hepáticas y en ganglios linfáticos.

ALTERACIONES GENÉTICAS

Durante los últimos años, la localización y función de proteínas tisulares placentarias (Pps), han sido estudiadas, y se ha identificado el código genético de cada una de ellas. El ARNm (ARN mensajero) de la PP11 se expresa en células de coriocarcinomas (además de hallarse también en adenocarcinoma endometrial), siendo sugerido su papel en la carcinogénesis de estos tumores.

Por otro lado, también se ha investigado la presencia de secuencias de ADN de papiloma virus humano tipos 16 y 18 en los coriocarcinomas, no habiendo sido encontrado ADN de HPV tipo 16, pero sí ADN de HPV tipo 18 en el 50% de los casos; al intentar hallar relación entre este virus y la carcinogénesis^{5, 6}.

TUMORES RETROPERITONEALES MALIGNOS DE LOS TEJIDOS GERMINALES

Para comprender la clasificación clínica que presentaremos, conviene examinar brevemente la de los tumores germinales gonadales de la que deriva.

De acuerdo con la quinta edición de la clasificación T N M de la UICC, Ginebra 1997, las reglas son las siguientes:

1. Deberá haber confirmación histológica y la división por tipo histológico.
2. La gradación histopatológica no es aplicable.
3. La estadificación está basada en la extensión anatómica de la enfermedad y en la determinación de los marcadores tumorales séricos.

Los siguientes son los procedimientos para establecer las categorías N, M y S:

Categorías N Examen físico e imágenes

Categorías M Examen físico, imágenes e tests bioquímicos

Categorías S Marcadores tumorales séricos

Los estadios son subdivididos sobre la base de la presencia y grado de elevación de los marcadores tumorales séricos. Su determinación debe ser obtenida inmediatamente antes de la orquiectomía y si están elevados deberá repetírselos en forma seriada después de la orquiectomía de

acuerdo con el normal decrecimiento para la alfafeto proteína (AFP) cuya vida media es de siete días y para la beta gonadotropina coriónica (bGCH). La H corresponde a humana. Su vida media es de tres días. La categoría S se basa en el valor nadir de la b-GCH y de AFP después de la orquiectomía el valor sérico de la láctico dehidrogenasa (LDH) que suele estar elevada en esta enfermedad, tiene valor pronóstico en pacientes con enfermedad metastásica y es incluido para la estadificación.

Ganglios linfáticos regionales

Son los paraaórticos, preaórticos, intercavaoáórticos, precavos, paracavos, retrocavos y retroaórticos.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA T N M

T - Tumor primario

La extensión del tumor primario es clasificada después de la orquiectomía radical. Ver pT. Si la orquiectomía no ha sido realizada se utiliza el símbolo TX.

N- Ganglios regionales

- NX El compromiso de los ganglios regionales no puede ser establecido.
- N0 Sin metástasis en los ganglios regionales.
- N1 Metástasis con una masa linfoganglionar de hasta 2 cm. en su mayor dimensión o múltiples ganglios linfáticos, ninguno mayor de 2 cm. en su mayor dimensión.
- N2 Metástasis con una masa de hasta 5 cm. en su mayor dimensión o múltiples. Linfonódulos de entre 2 y 5 cm. en su mayor dimensión.
- N3 Metástasis con una masa linfoganglionar mayor de 5 cm. en su mayor dimensión.

M-Metástasis a distancia

- MX Metástasis a distancia no puede ser establecida.
- MO Sin metástasis a distancia.
- M1 Metástasis a distancia.
- M1a Metástasis linfoganglionares no regionales o pulmonares.
- M1b Metástasis en otros sitios anatómicos distintos de los ganglios no regionales o los pulmonares.

CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA pT N M**p-T Tumor Primario**

pTX El tumor primario no puede ser establecido (si no se ha realizado la orquiectomía radical debe utilizarse el símbolo TX).

pTO No evidencia de tumor primario (por ej: scar histológica en testículo).

pTIS Neoplasia intratubular de células germinales (carcinoma in situ).

pT1 Tumor limitado al testículo y epidídimo sin invasión vascular ni linfática; el tumor puede invadir la albugínea pero no la túnica vaginal.

pT2 Tumor limitado al testículo y al epidídimo con invasión vascular o linfática, o tumor extendido a través de la albugínea con compromiso de la túnica vaginal.

pT3 El tumor invade el cordón espermático con o sin invasión vascular linfática.

pT4 El tumor invade el escroto con o sin invasión vascular o linfática.

pN- Ganglios Linfáticos Regionales

pNX Ganglios linfáticos regionales no pueden ser establecidos.

pNO Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

pN1 Metástasis con una masa ganglionar linfática de hasta 2 cm en su mayor dimensión y 5 o menos ganglios positivos, ninguno de más de 2 cm. en su mayor dimensión.

pN2 Metástasis linfoganglionar con una masa de entre 2 y 5 cm. en su mayor dimensión o más de 5 ganglios positivos, ninguno mayor de 5 cm.; o evidencia de extensión extraganglionar del tumor.

pN3 Metástasis ganglionar con una masa mayor de 5 cm. en su mayor dimensión.

pM Metástasis a distancia

La categoría pM corresponde a la categoría M.

S- Marcadores Tumorales Séricos

SX Los estudios de los marcadores séricos no están disponibles o no fueron realizados.

SO Nivel sérico de los marcadores en límites normales

LDH	bGCH (mIU/ml)	AFP(ng/ml)
S1 <1.5x N	y < 5000	y <1000
S2 1.5 - 10xN	o 5000- 50000	o 1000- 10000
S3 >10xN	o > 50000	>10000

Nota: N indica el límite superior del valor normal para LDH

AGRUPAMIENTO POR ESTADIOS

E O	pTIS	NO	MO	SO,SX
E I	pT1-4	NO	MO	SX
E IA	pT1	NO	MO	SO
E IB	pT2	NO	MO	SO
	pT3	NO	MO	SO
	pT4	NO	MO	SO
E IS	cualquier pT/TX	NO	MO	S1-3
E II	cualquier pT/TX	N1-3	MO	SX
E IIA	cualquier pT/TX	N1	MO	SO
	cualquier pT/TX	N1	MO	S1
E IIB	cualquier pT/TX	N2	MO	SO
	cualquier pT/TX	N2	MO	S1
E IIC	cualquier pT/TX	N3	MO	SO
	cualquier pT/TX	N3	MO	S1
E III	cualquier pT/TX	cualquier N	M1, M1a	SX
E IIIA	cualquier pT/TX	cualquier N	M1, M1a	SO
	cualquier pT/TX	cualquier N	M1, M1a	S1
E IIIB	cualquier pT/TX	N1-3	MO	S2
	cualquier pT/TX	cualquier N	M1, M1a	S2
E IIIC	cualquier pT/TX	N1-3	MO	S3
	cualquier pT/TX	cualquier N	M1,M1a	S3
	cualquier pT/TX	cualquier N	M1b	cualquier S

Como fue mencionado al comienzo de este capítulo, la que antecede es la clasificación clínica de los tumores germinales de comienzo en las gonadas y que sirve de base a la clasificación de los tumores malignos germinales extragonadales y específicamente retroperitoneales.

En lo referente a la aplicación de la categoría T se observan dos escollos con dificultades difíciles de superar en algunos casos determinados.

En primer lugar cuando el diagnóstico no es realizado como hallazgo tomográfico en un paciente estudiado por otros motivos y 2° cuando la presentación clínica carece de síndrome paraneoplásico⁷.

TUMORES GERMINALES EXTRAGONADALES

CLASIFICACION CLINICA

Si queremos aplicar la clasificación TNM es muy difícil establecer la categoría T que corresponde al tumor primario, debido a que por la profundidad de la localización retroperitoneal, cuando se presentan los primeros síntomas como dolor dorsal o masa palpable, ésta puede confundirse con complejos adenopáticos regionales de confusa interpretación.

La excepción la constituyen los casos que se diagnostican tempranamente como hallazgos tomográficos realizados por otros motivos o los que aunque infrecuentes en etapas iniciales pudieran debutar con ginecomastia.

El estudio histopatológico de las piezas de resección a veces permite la identificación de ganglios metastatizados, pero en ocasiones. La invasión es masiva con reemplazo de toda la estructura ganglionar, con lo que se hace muy difícil sino imposible la diferenciación entre tumor primario y ganglio invadido.

Por todas estas razones es que proponemos dos clasificaciones para los tumores germinales extragonadales retroperitoneales:

La primera de ellas sigue los lineamientos de la UICC TNM Classification of Malignant Tumours. Nuestra propuesta no reconoce el T, por las razones anteriormente expuestas, debido a lo cual reconocemos desde el estadio IIA-B y C hasta los estadios IIIA-B y C.

La segunda clasificación que proponemos es más simple y agrupa todas las etapas de la en-

fermedad en dos situaciones, como sucede en los tumores de pulmón no a pequeñas células, es decir enfermedad locoregional y extendida. En esta última situación corresponde a los estadios IIIA-B y C.

Con respecto al tratamiento, salvo los seminomatosos que son radiosensibles y radiocurables, todos los demás deben realizar quimioterapia, independientemente de que hayan sido extirpados. La excepción la constituyen los seminomas de gran volumen con grandes masas no reseccadas o persistentes, en cuyo caso deben recibir también quimioterapia e irradiación.

QUIMIOTERAPIA

Los fármacos que han sido descriptos por Carter, S son los siguientes:

	RC	RP	RC=RP
Melfalán	0	57%	57%
Clorambucil	25	25	50
Ciclofosfamida	100	0	100
Metotrexate	0	40	40
Fluorouracilo	0	30	30
Vincristina	0	57	57
Vinblastina	16	36	52
Actinomicina D	16	36	52
Adriamicina	5	65	70
Bleomicina	3	28	31

Donde: RC= Remisión completa; RP= Remisión parcial
Nota: Las respuestas antes mencionadas corresponden a monoquimioterapia

TUMORES GERMINALES EXTRAGONADALES RETROPERITONEALES

Poliquimioterapia

El primer esquema de poliquimioterapia destacable fue el de LI y col. quienes combinaron clorambucilo, metotrexate y actinomicina-D con un 45% de remisiones objetivas globales y un 12% de remisiones completas.

Posteriormente Samuels y col. combinaron diversas asociaciones que incluían Bleomicina y Vinblastina con respuestas globales del 75% de las cuales cerca del 40% fueron completas.

Esta terapéutica se acompaña de considerable toxicidad: mielosupresión con neutropenias ocasio-

nalmente febriles, sepsis, alopecia y con un 5% aproximadamente desarrollando fibrosis pulmonar.

Pautas de tratamiento más recientes incorporaron el Cisplatino, que es el fármaco más potente en el tratamiento de los tumores malignos germinales. La posibilidad de su utilización se debe a nuestro compatriota el prof. Dr. Esteban Cvitcovic, quien trabajando en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York, diseñó un procedimiento de hiperhidratación y diuresis forzada manitol-inducida que permitió triplicar la dosis de Cisplatino (CDDP) sin nefrotoxicidad.

Así, Einhorn L. de la Universidad de Indiana, agregó CDDP al eficaz esquema de vinblastina-bleomicina de Samuels, 100% de respuestas con 74% de remisiones completas y 26% parciales y una curación del 60%. Comparemos este altísimo índice de curaciones con el de 35% para la combinación vinblastina-bleomicina y el de 8% para el esquema de Li que usaba la triple combinación de clorambucil metotrexate y actinomicina D.

Las nuevas pautas de tratamiento consideradas standard son las que se dan a continuación:

- 1ª línea, aplicable con criterio de adyuvancia o de avanzado IIIB. El régimen se denomina BEP, sigla que corresponde a Bleomicina, Etopósido y Platino.

- 2ª línea para recaídos o avanzados de alto riesgo, es decir Estadio IIIC. Este régimen es llamado VIP, respondiendo a los fármacos Vinblastina, Ifosfamida y Platino.

Las dosis correspondientes a los regímenes antes descriptos son las que a continuación se detallan:

Pauta terapéutica BEP

Bleomicina 15 mg. IV o IM 2 veces por semana hasta completar 150 mg. Luego evaluar con espirometría.

Etopósido 100 mg/m²/día por cinco días.
Platino 20 mg/m²/día por cinco días, con la prehidratación correspondiente.

Pauta terapéutica VIP

Vinblastina 0,11 mg/kg días 1 y 2
Ifosfamida 1,2 g/m²/día por cinco días, más Mesna como protector de la toxicidad vesical, a razón de 400 mg/m² cada ocho horas por cinco días.
Platino 20 mg/m²/día por cinco días.

Bibliografía

- Collins K., Geisinger K., Wakely P Jr., et al.: *Extragenital Germ Cell Tumors: a Fine-needle Aspiration Biopsy Study*. Diagnostic Cytopathology 1995; 12 (3): 223-9.
- Lokich J.: *Metachronous Gonadal and Extragenital Primary Germ Cell Tumors: Two Cases Reports*. Cancer Investigation 1994; 12 (4): 406-8.
- Satake I., Tari K., Nakagomi X., et al.: *Extragenital Germ Cell Tumor of Retroperitoneal Origin: Report of Two Cases*. Japan. Journ. Clinical Oncol. 1994; 24 (1): 46-50.
- Iwai S., Kosaka M., Nishina Y., Sunji T.: *Changes in Hox 1,6 Gene Expressions are Associated with Teratocarcinoma*. Exp. Cell-Res 1993; 205 (1), 39-43.
- Yudate T., Isaka K., Suzury Y., Takada J.: *RNA Expression and Protein Localization of Placental Tissue Protein 11, 12 and 19 in Gynecologic Malignant Tumor*. Nippon - Sanra 1995; 47 (11), 1248-54.
- Pao C., Hor J., Wu C., Shi Y.: *Human Papilloma Virus Type 18 DNA in Static Gestational Trophoblastic Tissues and Choriocarcinomas*. Int. Cancer. 1995; 15; 63(4): 505-9.
- Spiessl B., Beahrs O., Hermanek B., et al: *Atlas TNM-VICC 3ra. Edición - 2da. Revisión Ilustrada de la Clasificación de los Tumores Malignos*. De. Springer - Verlag - Ibérica. 1995.

TEJIDO ÓSEO VERTEBRAL

Osteosarcoma

ALTERACIONES GENÉTICAS

Líneas celulares de osteosarcoma humano fueron investigadas en cuanto a la aparición de alteraciones cromosómicas, oncogenes y genes supresores tumorales; todos los cuales han sido implicados en la génesis tumoral.

Entre las anomalías cromosómicas halladas se encuentran hipodiploidía, hiperdiploidía, triploidía, tetraploidía y pentaploidía. Reordenamientos estructurales se reconocieron en los brazos cromosómicos 1p, 1q, 3p, 3q, 5p, 6q, 7q, 11p, 13p, 14p, 15q, 16p, 16q, 17p, 20q, 21p y 22q. Las bandas más frecuentemente involucradas son 1q11, 1q21, 1q42, 7q11 y 17p11-p12. Los 6p y 17p11-p12 parecen ser específicos para osteosarcomas.

Los oncogenes y genes supresores tumorales involucrados en los osteosarcomas son:

- * amplificación del c-myc
- * mutaciones del gen p53
- * amplificación y expresión en más del oncogen MDM2 (homólogo humano del gen murine double minute 2), que a través de su unión con la proteína p53, resultaría en una inactivación funcional de la misma.

* amplificación del gen *mdr1*, asociada a una expresión aumentada de 170KD glicoproteína (p170), cuyo nivel se halla directamente relacionado con el grado de sensibilidad a la quimioterapia.

- * mutaciones del gen Rb1.
- * mutaciones del gen *erb.B.2*.

Aquellos con los que se ha encontrado correlación con la evolución clínica y el pronóstico de la enfermedad son:

* MDM2: asociado a la progresión tumoral y desarrollo metastático.

* *mdr1*: es el más importante predictor de osteosarcomas tratados con quimioterapia, no por comportamiento tumoral más agresivo, sino por falta de respuesta a las drogas citotóxicas.

* Rb1: relacionado con peor pronóstico de la enfermedad por presentar rápida evolución clínica y mayor tendencia a metástasis óseas.

El estudio del HLA ha revelado un aumento significativo de los antígenos HLA-A11, HLA-A24, HLA-A28 y HLA-B7.

La actividad morfogenética ósea, mediada por las proteínas morfogenéticas óseas (bone morphogenetic proteins = BMP), presente en una proporción de osteosarcomas (57%), está relacionada con un peor pronóstico^{1, 2, 3, 4, 5}.

NEOPLASIAS ÓSEAS Y SINOVIARTICULARES PRIMARIAS Y SECUNDARIAS

La repercusión retroperitoneal de las neoplasias óseas primarias es infrecuente, como por ejemplo la de los osteosarcomas, condrosarcomas, etc., a lo cual es necesario agregar que de aparecer una neoplasia de las características citadas en retroperitoneo deben deslindarse las formas extraesqueléticas primarias de partes blandas de esos tipos tumorales (osteosarcoma, condrosarcoma y tumor de Ewing extraóseo).

Los sarcomas de origen óseo de tipos histológicos hallados asimismo en partes blandas (angiosarcoma, fibrosarcoma) asimismo deben examinarse cuidadosamente para deslindar su origen primario óseo extendido a retroperitoneo o bien a punto de partida de partes blandas que compromete hueso.

Las neoplasias secundarias o metastáticas pueden proceder de localizaciones de carcinomas en cuerpos vertebrales con características de tipo osteolítico u osteocondensante y su proyección a tejidos vecinos.

Ocasionalmente pueden observarse neoplasias malignas de tipo sinovial o sinovioarticular (sinoviosarcomas) que se proyectan al retroperitoneo, identificándose fácilmente por su carácter histológico bifásico con componente fusocelular

poco diferenciado y sinoviotelial, aunque existen casos exclusivamente fusiformes en su celularidad de difícil diferenciación con el fibrosarcoma.

Bibliografía

1. Fletcher J., Gebarthart M., Kosakewich H.: *Cytogenetic Aberration in Osteosarcoma*. Cancer Genet. Cytogenet, 1994; 77 (1): 81-8.
2. Pellin A., Boix J., Blesa J.: *EWS/Fli-1 Rearrangement in Small Round Cell Sarcomas*. Eur. J. Cancer, 1994; 30 A (6): 827-31.
3. Nilbert M., Rydholm A., Willen H.: *MDM2 Gene Amplification Correlates with Ring Chromosome in Soft Tissue Tumor*. Genes Cancer 1994; 9 (4): 261-5.
4. Wadayama B., Toguchida J., Shimizu T.: *Mutation Spectrum of the Retinoblastoma Gene in Osteosarcomas*. Cancer Res., 1994; 54 (11): 3042-8.
5. Shoghikawa H., Retting W., Takaoka K.: *Express of One Morphogenetic Protein in Human Osteosarcoma*. Cancer, 1994; 73 (1): 85-91.

MESOTELIO RETROPERITONEAL

Quistes Mesoteliales

Los quistes mesoteliales con revestimiento interno mesotelial típico, deben diferenciarse de los pseudoquistes, originados secundariamente en apendicitis complicada por absceso y que no poseen cubierta interna mesotelial.

Mesotelioma Maligno

El mesotelioma benigno, localizado, y el mesotelioma maligno, difuso, son neoplasias infrecuentes, en las que predominan las formas papilares o mixtas sobre la fibrosa a diferencia de lo que sucede en la serosa pleural, localización esta última en que la forma fibrosa es dominante. Es necesario tener en cuenta al mesotelioma fibroso localizado maligno, como diagnóstico del fibroso localizado benigno. La variedad difusa posee aspecto epitelial, fasocelular (sarcomatoide) o bifásico (con ambos componentes).

ALTERACIONES GENÉTICAS

Análisis citogenéticos detallados llevados a cabo sobre mesoteliomas malignos han identificado múltiples alteraciones clonales. Los dos cambios más frecuentes son pérdidas cromosómicas en regiones específicas 1p 21.22 y 9p 21.22 (esta última hallada en el 83% de los casos)¹. Otras anomalías frecuentes son pérdidas de 3p 21, 9p 13, 6q 15.21, pérdidas numéricas de cromosomas 8p, 14q, 16, 18 y 22 q; y ganancias de los cromosomas 5p, 6p, 8q, 15q, 17q y 20².

Entre los genes relacionados con estos tumores encontramos: la proteína p53 en el 25 al 70% de los casos; el gen *mdm2* que actuaría inhibiendo a la p53³; inactivación de gen CDKN2 (cyclin dependent kinase inhibitor)⁴; el gen SV40 y los genes ICAM.1 (intercellular adhesion molecule-1) y VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1).

Otros alcances se han logrado en diagnóstico diferencial, pronóstico y tratamiento.

La aplicación de inmunohistoquímica para citoqueratina permite el diagnóstico diferencial entre mesoteliomas (sarcomatosos) y sarcomas, basados en la premisa de que la expresión de la citoqueratina es frecuente en los mesoteliomas pero muy rara en los sarcomas. También la inmunohistoquímica permite discriminar entre adenocarcinoma y mesoteliomas: un panel consistente en anti CEA, EMA y B72.3 es suficiente en más del 95% de los casos. Cuando los 3 resultados son negativos, el diagnóstico de adenocarcinoma es extremadamente incierto; mientras que cuando 2 o 3 resultados son positivos, el diagnóstico de adenocarcinoma es casi de certeza.

Uno de los estudios realizados últimamente, muestra que 42% de estos tumores son diploides y 58% aneuploides. Los pacientes con tumores diploides presentan una sobrevida mucho mayor que aquellos con tumores aneuploides, por lo que el análisis de la ploidía de ADN puede ser un factor pronóstico de los mesoteliomas malignos.

Existe un potencial terapéutico en el recombinante humano de interferon- α (*rhu IFN alpha*), solo o en combinación con otras sustancias: con efecto sobre el crecimiento tumoral con 2 inmunomoduladoras y antiproliferativas como son los beta-carotenos y el α -difluorometilo-mitina; y como tratamiento paliativo, asociado a anticuerpos antiinterleukina-6 (IL-6)⁵ ya que se cree que esta última sustancia es la responsable de la presentación de los síntomas que acompañan a estos tumores como fiebre, pérdida de peso y trombocitosis.

Mesotelioma

Se atribuye a Adami (1908)⁶ el origen del término **mesotelioma** y a Klemperer y Rabin (1931)⁷ la distinción de sus tipos epitelial y fibroso.

Es un tumor de rara observación, sin embargo su frecuencia se halla en aumento.

Principalmente afecta a individuos de 50 a 70 años con un leve predominio en el sexo masculino. Se origina en superficies serosas y es tres veces más frecuente en la cavidad pleural que en la peritoneal. Otras localizaciones como el pericardio, túnica vaginal, etc., son sumamente raras, prácticamente excepcionales. En todas las localizaciones puede tener crecimiento difuso o circunscripto denominado más apropiadamente crecimiento localizado.

A la primera forma corresponde el 75% de todos los casos. Hay estimaciones acerca de la incidencia que refieren 0.22 casos por 100.000 habitantes y por año y 0.2% de todas las necropsias^{9, 8}. Un factor etiológico es la exposición a los asbestos y el aumento de casos diagnosticados, que representa un 50% de incremento sobre la década pasada probablemente refleja el largo período de latencia entre la exposición a los asbestos entre los años 40 a 60 y la manifestación clínica. Otros factores de riesgo, que explicarían un 20% de los casos, no relacionados con los asbestos, estarían constituidos por tuberculosis, radiación, algunas fibras minerales y el SV40 (simian virus 40) inyectado con algunas vacunas antipolio contaminadas.

Desde el punto de vista de la histología se han descrito tres tipos:

- 1) epitelial
- 2) fibroso
- 3) mixto con componente epitelial y fibroso.

Cada tipo puede ser difuso o localizado y entre los mesoteliomas difusos predominan los tipos epitelial y mixto y entre los localizados el tipo fibroso.

El mesotelioma epitelial difuso puede presentar un patrón tubulopapilar bien diferenciado o por el contrario, formas pobremente diferenciadas, meros nidos de células tumorales, ya con aspecto uniforme, ya con considerable pleomorfismo.

Los tres tipos histológicos antes mencionados se explican porque los mesoteliomas derivan de stem cells mesoteliales que son por definición pluripotenciales. Tales células troncales se diferencian en elementos epiteliales o mesenquimáticos. El tipo histológico dominante clasifica a los grupos como epitelial en un 50% de los casos, sarcomatoso 35% y mixto 15%, con implicancias pronósticas. Algunos estudios han comprobado

que el mesotelioma tipo epitelial tiene un mayor pronóstico que los tipos sarcomatoso y mixto.

El diagnóstico de mesotelioma puede ser difícil para el patólogo, como por ejemplo la diferenciación entre adenocarcinoma y mesotelioma tubulopapilar¹⁰.

Los resultados serán óptimos cuando un patólogo experimentado observe suficientes tejidos frescos y fijados en formol con técnicas de inmunohistoquímica.

SISTEMAS DE ESTADIFICACION¹¹:

El mesotelioma es una enfermedad heterogénea con sobrevidas diferentes según los diversos autores. Características tales como paciente joven, sexo femenino, subtipo epitelial, recuento de plaquetas normal, ganglios linfáticos no comprometidos y ausencia de dolor, están asociadas con sobrevidas más prolongadas, pero la falta de consenso acerca de un sistema uniforme de estadificación impide una comparación válida de pacientes de diversas instituciones.

Sin embargo, la UICC sólo recomienda la clasificación por el sistema TNM para el mesotelioma maligno de la pleura. De modo que no describe clasificación alguna para peritoneo, albugínea, etc. Esta es la razón por la que es necesario hallar la mayor similitud posible con la mejor clasificación del mesotelioma pleural, a los efectos de poder comparar los casos de localización retroperitoneal de diversas instituciones. Definiremos como la mejor clasificación a aquella que básicamente permita separar a los pacientes resecables de los irresecables y predecir un pronóstico, incluyendo sobrevida. Algunas de las numerosas clasificaciones para el mesotelioma pleural son las que se mencionan a continuación:

Año 1976, sistema de Butchart, tiene en cuenta el tumor, los linfonódulos y las metástasis hematogénas. No define la carga tumoral.

Año 1980, clasificación de Chahinian. Fue la primera en aplicar las variables de tumor (T), linfonódulos (N) y metástasis (M). Sin embargo no separa correctamente resecables de irresecables, ni es útil para predecir la sobrevida.

Año 1980, un esquema revisado fue propuesto por la UICC, pero adolece de las mismas imprecisiones respecto de la categoría T.

Año 1994, el sistema más reciente basado en las categorías. TNM fue propuesto por el Grupo Internacional de Interés en el Mesotelioma. Provee más detallada descripción del estado del T y definición de sutiles diferencias, como compromiso parietal vs visceral. Sin embargo se estima que probablemente requiera una revisión.

Finalmente, la clasificación de Sugarbaker y col. de Brigham and Women's Hospital, Boston Mass. en cuatro estadios:

Estadio	Definición
I	Enfermedad confinada al interior de una cápsula de la pleura parietal: pleura, pulmón, pericardio diafragma ipsilateral, o enfermedad en la pared torácica limitada a sitios de biopsias previas.
II	Todo lo del estadio I con linfonódulos intratorácicos (N1-N2) positivos.
III	Extensión local de la enfermedad a la pared torácica o mediastino, corazón, o a través del diafragma al peritoneo, con o sin compromiso linfoganglionar extratorácico o contralateral (N3).
IV	Metástasis a distancia.

Nota: Los pacientes con estadios II y III de Butchart están incluidos en el estadio III. El estadio I representa pacientes resecables con nódulos negativos. Los pacientes en estadio II son resecables pero tienen ganglios positivos.

Siguiendo este modelo se propone una clasificación para los mesoteliomas retroperitoneales:

Estadio	Definición
I	Enfermedad confinada al interior del espacio retroperitoneal.
II	Igual al estadio I con ganglios regionales, lumboaórticos positivos.
III	Extensión local de la enfermedad a órganos vecinos, retro o intraperitoneales, ascitis, o a través del diafragma al mediastino.
IV	Metástasis a distancia.

DIAGNOSTICO

Los primeros síntomas son vagos, como disconfort intraabdominal difuso e impreciso y luego de la invasión neurosensible dolor más localizado y de severidad creciente, lo que indica enfermedad localmente avanzada. Puede haber sintomatología general inespecífica como malestar, fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso. Un elemento de mal pronóstico es la presencia de trombocitosis o hiperplaquetosis¹⁹ en los mesoteliomas pleurales. Transpolandolo a los retroperitoneales por tener la misma histología, conviene tenerlo presente a los fines diagnósticos cuando un paciente concreto presente una trombocitosis aparentemente idiopática. Otros fenómenos paraneoplásicos observables son la hipoglucemia (por alto consumo o por secreción de sustancias insulina-like), hipercalcemia, TEM pulmonar, anemia hemolítica autoinmune, hipercoagulabilidad y síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. En casos avanzados puede observarse ascitis y a veces obstrucción intestinal, lo que hace al proceso irreseccable.

Los estudios de imágenes como radiología del tórax, TAC y RMN cumplen un rol indispensable para estadificar y diseñar el tratamiento. Como criterios de irreseccabilidad indudable figuran la invasión torácica transdiafragmática y las metástasis a distancia.

Para establecer el diagnóstico de certeza es necesario realizar una biopsia, usualmente por retroperitoneoscopia o laparoscopia videoasistida. Cuando se trate de un caso clínicamente y por imágenes, resecable, convendrá evaluar muy bien el sitio de entrada del instrumento de fibrovideo endoscopia con el objeto de emplazarla incisión, de ser posible, de manera que permita la resección del trayecto en block. De esta manera se disminuyen las posibilidades de los implantes de células tumorales.

Elementos para diferenciar el Mesotelioma Pleural Maligno del Adenocarcinoma:

TRATAMIENTO DEL MESOTELIOMA

Del arsenal terapéutico utilizado para los pacientes con esta patología, en cualquiera de sus localizaciones, tanto la cirugía como la terapia radiante y la quimioterapia sólo tienen resultados

	Mesotelioma Maligno	Adenocarcinoma
Histología		
Ácido peryódico de Schiff	negativo	positivo
Mucicarmina	negativo	positivo
Inmunomarcación		
Antígeno Carcinoembrionario	negativo	positivo (75%)
Leu-M1	negativo	positivo
Vimentina	positivo	negativo
Citoqueratina	positivo	negativo
Microscopía Electrónica		
	microvellosidades largas	microvellosidades cortas

paliativos cuando son utilizadas en forma aislada. Los mejores resultados con la administración de agentes citostáticos fueron obtenidos con la triple combinación de ciclofosfamida (CFM), adriamicina (ADR) y cisdiclorodiaminoplatino (CDDP), esquema que recibe el nombre de CAP. Con este régimen terapéutico han sido publicadas respuestas de 20 a 30%¹³.

Debido a la falta de curaciones con modalidad única de tratamiento, Sugarbaker y col. idearon un enfoque multimodal agresivo, o, con más propiedad trimodal, pues utiliza las tres formas clásicas de tratamiento. A saber: cirugía citorreductora, seguida de quimioterapia y radioterapia, con lo cual pretenden maximizar la efectividad y reducir los efectos adversos de la adyuvancia¹⁴.

La citorreducción quirúrgica significa la resección de todos los tejidos comprometidos por el proceso tumoral, aunque ello signifique la extirpación de órganos vecinos invadidos, siempre que con su ablación no se ponga en riesgo la vida del paciente (ablación compatible con la vida).

El tratamiento quimiorradiante consiste en paclitaxel 200 mg/m² cada tres semanas mediante goteo IV de tres horas de duración y carboplatino área bajo la curva nivel 5, por dos ciclos. Luego la terapia radiante en región retroperitoneal con protección renal y hepática hasta 3000 cGy en fracciones de 150 por día si los márgenes de resección son negativos y si no hay compromiso ganglionar. Caso contrario, se aplica en dichas áreas 200 cGy/d hasta alcanzar 5400 cGy como dosis total.

Con este protocolo utilizado por Sugarbaker y col. fueron tratados 120 pacientes con mesoteliomas de otra localización (pleural) entre 1980 y 1995 con mortalidad del 5%, morbilidad de 22% y una supervivencia a dos y cinco años de 45 y 22% respectivamente. En el subset de histología epitelial y sin adenopatías, la supervivencia fue de 74 y 39% respectivamente. Este protocolo sigue bajo investigación clínica ya que exhibe una efectividad sumamente interesante y carece de la toxicidad miocárdica de la adriamicina.

Bibliografía

1. Lee W., Balsara B., Liu Z., Jhanwar S.: *Loss of Heterozyposity Analysis Defines a Critical Region in Chromosome 1p22 Commonly Deleted in Human Malignant Mesothelioma*. Cancer Res., 1996; 56 (19): 4297-301.
2. Kivipensas P., Bjokquist A., Karhu R., Pelin K.: *Gains and Losses of DNA Sequences in Malignant Mesothelioma*. Cancer Genet Cytogenet., 1996; 1; 89 (1): 7-13.
3. Segers K., Backhovens H., Singh S., Ramael M.: *Immunoreactivity for P53 and mdm2 and the Detection of P53 Mutation in Human Malignant Mesothelioma*. Virchows Arch., 1995; 427 (4): 431-5.
4. Kratzke R., Otterson G., Lincoln C., Ewing S.: *Immunistochemical Analysis of the P16 InK4 in Malignant Mesothelioma*. J. Natl. Cancer Inst., 1995; 20; 87 (24): 1870-5.
5. Bielefeldt H., Firz Patrick D., Marzo A., Jamicki A.: *Potential for Interferon Alpha-Based Therapy in Mesothelioma*. J. Interferon Cytokine Res., 1995; 15 (3): 213-23.
6. Adami JG: *Principles of Pathology*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1908.

7. Klemperer P, Rabin CB: *Primary neoplasms of the pleura. A report of five cases.* Arch Pathol 1935.; 11:385.
8. Legha SS, Muggia FM: *Pleural mesothelioma: Clinical features and therapeutic implications.* Ann Int Med 197; 87: 613.
9. Borow M, Conston A, Livornese L, et al: *Mesothelioma following exposure to asbestos. A review of 72 cases.* Chest 1973; 64: 641.
10. Sugarbaker DJ, Reed MF, Swanson SJ: *Mesothelioma.* In: Sabiston DC Jr, ed. *Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice.* 15th. de- Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 1996.;1876-1883.
11. Sugarbaker DJ, Norberto JJ, Bueno R: *Current Therapy for Mesothelioma.* J Moffit Cancer Center 1997; 4: 328-330.
12. Olesen LL, Thorshauge H.: *Thrombocytosis in patients with malignant pleural mesothelioma.* Cancer, 1988; 62: 1194-1196
13. Sugarbaker DJ, Jakiitsch MT, Soutter AD, et al.: *Multimodality therapy of malignant mesothelioma.* In: Roth JA, Ruckdeschel JC, Weisenburger TH,eds. *Thoracic Oncology.* 2nd ed. Philadelphia, Pa; WB Saunders CO;1996; 538-555.
14. Sugarbaker DJ, Norberto JJ, Bueno R: *Current Therapy for Mesothelioma.* J Moffit Cancer Center 1997; 4, 333.

TEJIDO NERVIOSO SIMPÁTICO ADRENAL Y EXTRA-ADRENAL

NEOPLASIAS EXTRA-ADRENALES

SIMPATOCITOMA O GANGLIONEUROMA

El Simpatocitoma (o Ganglioneuroma) es una neoplasia benigna constituida por células ganglionares nerviosas maduras, células de Schwann, fibras nerviosas y colágeno. La localización retroperitoneal puede tener origen en adrenal o en su forma extra-adrenal en las cadenas simpáticas paravertebrales. Asintomática, se presenta en adultos jóvenes generalmente, con posibles calcificaciones. La malignización es excepcional y la hace hacia la vertiente de células de Schwann, con las características del Neurofibrosarcoma o Schwannoma maligno¹.

SIMPATOBLASTOMAS O SIMPATOGONIOMAS

Por el contrario, los Simpatoblastomas o Simpatogoniomas (formas de inmadurez progresiva de la neoplasia denominada por la escuela americana neuroblastoma) pueden evolucionar madurando, como se ha comprobado en casos ocasionales operados cuyas metástasis aparecidas posteriormente mostraron una histología más diferenciada, del tipo del simpatocitoma, con comportamiento evolutivo benigno².

Originados en la cresta neuronal, el simpatogonio emigrado da lugar al simpatoblasto y feocromoblasto originando los ganglios simpáticos paravertebrales y la médula adrenal respectivamente. Las neoplasias de origen simpatoblástico afectan niños recién nacidos hasta los cinco años de edad, siendo el tumor sólido extracraneal más frecuente en la infancia. Cuando se diagnostican y tratan antes del primer año de vida poseen buen pronóstico, siendo desfavorable posteriormente con evoluciones rápidamente progresivas extendiéndose en el abdomen posterior como masa palpable con invasión hepática (forma Pepper) o

extendiéndose, en niños mayores, con lesiones osteolíticas en huesos del cráneo, vértebras o huesos largos (forma Hutchinson). Estas neoplasias producen catecolaminas; su metabolito urinario, el ácido vainillin mandélico puede ser útil como orientación diagnóstica y para el monitoreo postoperatorio, así como el cultivo de tejidos que a las 24 hs. permite valorar la diferenciación celular simpática diagnóstica.

La microscopía muestra celularidad pequeña, linfocitoide, con presencia o no de "rosetas", e inmunomarcado positivo para proteína S 100. El aspecto organoide de la neoplasia (con presencia de elementos neuroblásticos, neuríticos de vaina de Schwann, etc.) sugieren un mejor pronóstico³.

TUMOR NEUROECTODÉRMICO PRIMARIO

El tumor neuroectodérmico primario, constituido por células pequeñas, redondas, asimismo linfocitoides, es de difícil diagnóstico diferencial con el simpatoblastoma, pues puede poseer rosetas, pero los niveles de catecolamina, la citogenética y la microscopía electrónica pueden confirmar su diagnóstico, además de un patrón metastático de ganglios linfáticos⁴.

NEOPLASIAS ADRENALES:

ADENOMA CORTICAL ADRENAL

Adenoma cortical adrenal: formado por células corticales, benigno, generalmente funcionante y autónomo de pocos centímetros de diámetro. Habitualmente segrega una sola hormona y el control de su secreción no obedece a regulación fisiológica. Es unilateral y la corteza adyacente puede mostrar marcada atrofia, siendo esta atrofia de la corteza residual vecina al tumor un elemento diagnóstico útil para la definición de la lesión.

El adenoma debe ser diferenciado de la hiperplasia cortical adrenal, generalmente bilateral y difusa, pero ocasionalmente nodular, aunque bilateral, denominándose hiperplasia bilateral nodular. Puede comprometer la zona glomerular (difícil de objetivar macroscópicamente), la fascicular (de células claras con macroscopia amarillenta) o la reticular (de células compactas y de tonalidad parda macroscópicamente). Estos dos últimos tipos celulares, claros y compactos, son los dominantes, pudiendo aparecer "híbridos" generalmente de tipo celular glomerular y fascicular. Además, existen los denominados "nódulos" corticales que corresponden a incrementos celulares focales asociados a edad avanzada, hipertensión, arterio o aterosclerosis. No son neoplasias ni hiperplasias.

ALTERACIONES GENÉTICAS

Existen altas frecuencias de mutación del gen p53, especialmente en el exon 4, en tumores funcionantes benignos adrenales (incluyendo corticales y medulares).

QUISTES ADRENALES CORTICALES

Los quistes adrenales corticales pueden corresponder a: 1) quistes epiteliales, glandulares verdaderos o de retención, 2) quistes de revestimiento endotelial de tipo linfangioma o hemangioma, y 3) pseudoquistes adrenales que son los más comunes de los quistes adrenales, y que no poseen revestimiento o es de tipo endotelial o mesotelial, típicos.

CARCINOMA CORTICAL ADRENAL

El carcinoma cortical adrenal, tumor maligno de la corteza, se define en forma categórica por la capacidad de dar metástasis. Es infrecuente (0,2% de todas las neoplasias malignas epiteliales), siendo en este blastoma infructuosos los criterios aplicables histológicos de atipia celular, anaplasia e índice mitótico, para diferenciarlo del adenoma; por el contrario el gran tamaño, el peso mayor de 100 g., secreción exagerada de más de una hormona, habitualmente hipercortisolismo y virilismo, son criterios sugerentes de malignidad, asociándose en la intervención otros elementos obvios de malignidad

como la infiltración de órganos vecinos o las metástasis (estas últimas con 80% de frecuencia en el momento de diagnóstico). La evolución posible es la recidiva local retroperitoneal o las metástasis en ganglios linfáticos regionales, y en hígado y pulmón.

Recapitulando la morfología de la corteza adrenal fetal en desarrollo existen variedades inusuales histológicas, como el carcinoma cortical adrenal oncocítico, rico en mitocondrias citoplasmáticas, el carcinosarcoma adrenal, con componente mesenquimático de tipo rabdomiocarcinoma, osteogénico o condroide, y el blastoma cortical adrenal, con elementos inmaduros epiteliales y mesenquimáticos. Este último es de neto predominio infantil.

Los síndromes hiperfuncionantes en que participan las neoplasias adrenales pueden ser de:

a) Hipercortisolismo, generalmente cuando es de causa adrenal (Síndrome de Cushing), generado por adenomas, en los cuales se asocia a marcada atrofia de la corteza adrenal residual no tumoral homo y contralateral dada la supresión de la secreción de ACTH.

b) Hiperaldosteronismo, que cuando es de causa suprarrenal es denominado primitivo, con 80% de los casos relacionado con un adenoma adrenal (síndrome de Conn), siendo muy raro su origen en un carcinoma.

c) Síndrome adrenogenital: en el adulto los tumores virilizantes en general y los raros tumores feminizantes son siempre carcinomas, pudiendo estos manifestarse con otra secreción hormonal (por ejemplo, hipercortisolismo).

Pueden existir como primarios adrenales excepcionalmente el melanoma maligno, linfomas, o neoplasias mesenquimáticas primarias vasculares o del músculo liso (angiosarcoma y leiomiocarcinoma respectivamente), además de schwannomas malignos y tumores adenomatoideos (de tipo mesotelial).

ALTERACIONES GENÉTICAS

Hay cada vez más evidencia que sugiere que los factores de crecimiento insulino similares (insulin-like growth factors (IGFs)) son importantes en el desarrollo de algunos tumores, y tanto la expresión genética como los receptores de IGF I e IGF II han sido investigados en diferentes tumores

adrenales. El contenido de ARNm IGF I fue bajo en tejidos normales y neoplásicos adrenales. En cambio, se encontraron altos niveles de ARNm IGF II en carcinomas adrenocorticales funcionantes, pero no en adenomas de Conn y Cushing. Por otro lado, los ARNm para los receptores de IGF I e IGF II fueron hallados en tejido normal y tumoral adrenal³.

FEOCROMOCITOMA

El Feocromocitoma, constituido por células cromafines o feocromocitos de la médula adrenal, derivadas del neuroectodermo, es productor de catecolaminas, provocando hipertensión paroxística, curable por la resección del tumor. Afecta ambos sexos entre los 30 y 50 años de edad. El peso promedio es 100 g., con un diámetro de 40 mm., únicos, delimitados, con frecuentes necrosis y hemorragias. Se disponen los feocromocitos en cordones y alvéolos con rica red capilar intersticial. Los gránulos citoplasmáticos corresponden a catecolaminas, adoptando una coloración parduzca cuando se trata el tejido fresco con dicromato de potasio que oxida las catecolaminas (de allí el nombre de cromafines).

Pueden aparecer en niños, con carácter familiar, pudiendo ser bilaterales y asociadas a paragangliomas extra-adrenales en estos casos. Forman asimismo parte de síndromes pluriglandulares (en el 40% de pacientes portadores de adenomas endocrinos múltiples) o asociados a facomatosis neurocutáneas.

Solamente el 5% de los feocromocitomas son malignos. El único criterio válido para determinar la malignidad de un feocromocitoma es el hallazgo del tumor en sitios donde normalmente no existe tejido cromafin, es decir que debe demostrarse la existencia de metástasis para su confirmación como maligno.

Los feocromocitomas se presentan además participando de síndromes de afectación glandular múltiple o neoplasias endocrinas múltiples (NEM), desórdenes a menudo familiares, autosómicos dominantes, asociados con alteraciones cromosómicas.

Existen tres formas principales:

- NEM 1 (Síndrome de Wermer) con tumores paratiroides (95%) y además pancreáticos endocrinos y adenohipofisarios (predominante-

mente prolactinomas). En este síndrome no se presenta el feocromocitoma.

- (2a) NEM 2 (Síndrome de Sipple), con feocromocitomas, carcinoma medular tiroideo y menos frecuentemente hiperplasia paratiroides.

- (2b) NEM 3, la asociación de feocromocitoma, carcinoma medular tiroideo y neuromas mucosos y ganglioneuromas digestivos.

Existen otros desórdenes endocrinos asociados con feocromocitoma:

- * Quemodectoma, carcinóide bronquial, adenoma hipofisario, hiperplasia paratiroides.

- * Adenoma hipofisario, hiperplasia paratiroides, paragangliomas extra-adrenales funcionantes múltiples.

- * Carcinoma medular tiroideo, adenomas paratiroides múltiples, adenomas corticales adrenales, carcinoma bronquial de células pequeñas.

- * Carcinóide duodenal y enfermedad de Von Recklinghausen.

- * Paraganglioma yugulo-timpánico, paragangliomas pulmonares y enfermedad de Von Recklinghausen.

Debemos mencionar además la existencia de una neoplasia denominada feocromocitoma compuesto que incluye componentes neuroectodérmicos de tipo feocromocitoma-ganglioneuroma, en su mayoría funcionantes, con secreción de catecolaminas, y que pueden estar asociados con diarrea acuosa debida a secreción del péptido intestinal vasoactivo (VIP)⁴.

ALTERACIONES GENÉTICAS

Durante el estudio de feocromocitomas hereditarios y esporádicos, fue observada pérdida de heterocigosidad (loss of heterozygosity : LOH) en los cromosomas 1p (55%) y 22q (40%) estando ambas significativamente correlacionadas, sugiriendo que es requerida la inactivación de múltiples genes supresores de tumores para el desarrollo y progresión de estos tumores⁵.

No debemos olvidar que el feocromocitoma forma parte de 2 entidades con patrón hereditario autosómico dominante como la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM 2) (en asociación con hiperparatiroidismo y carcinoma medular de tiroides) y la enfermedad de von Hippel - Lindau (con angioma de retina, hemangioblastoma del sistema nervioso central, carcinoma de células

renales, quistes pancreáticos y cistoadenoma epididimal). Por lo tanto, todo paciente portador de feocromocitoma debería ser estudiado para NEM 2 y von Hippel - Lindau, y viceversa, aún sintomáticos, para evitar la progresión de mayor morbilidad y mortalidad, tanto en los pacientes como en sus familiares⁸.

PARAGANGLIOMAS NO CROMAFÍNICOS

Los paragangliomas no cromafínicos o quemo-dectomas son de localización adrenal, existiendo excepcionales casos de ubicación retroperitoneal extra-adrenal con localizaciones en el órgano de Zuckerkandl y a lo largo de los nervios simpáticos y parasimpáticos⁹. Generalmente únicos, pero pueden en raras ocasiones aparecer en dos o más localizaciones, llegando en raras ocasiones a presentarse 21 tumores en el organismo de un adolescente¹⁰. Macroscópicamente semejantes al feocromocitoma, pueden mostrar degeneración quística o hemorragias que pueden simular un hematoma.

Microscópicamente poseen un patrón cordonado o tubercular, siendo difuso o alveolar en su distribución. La presencia de tejido adrenal raramente es útil para la diferenciación entre localizaciones adrenales y extra-adrenales, aunque algunos paragangliomas pueden tener origen en áreas periadrenales o yuxta-adrenales sin localizarse ni afectar la glándula. Poseen como el feocromocitoma pleomorfismo nuclear y además figuras mitóticas, y asimismo gran tamaño tumoral, que no poseen significado para calificarlo como maligno, siendo solamente las metástasis el carácter que determina fehacientemente la malignidad¹¹. El diagnóstico mediante la punción biopsia aspiración posee aportes bibliográficos contradictorios^{12, 13}.

ALTERACIONES GENÉTICAS

No existe distinción morfológica definitiva entre los feocromocitomas y los paragangliomas, por lo tanto se ha comenzado el estudio de un gran panel de marcadores tumorales para arribar a su diagnóstico. Hasta el momento neuron - specific enolase (NES), cromogranina, sinaptofisina y proteína S-100 han resultado ser útiles marcadores para ambos tipos de tumores; en cambio, la reactividad del Leu 7 parece estar a favor del diagnóstico de feocromocitoma y no de paraganglioma.

Con respecto al comportamiento biológico de los paragangliomas, se sabe que en la mayoría de los casos no puede ser preestablecido a partir de su apariencia histológica y, recientemente, estudios citométricos han encontrado asociación entre un comportamiento clínico agresivo y la presencia de hiperdiploidia o tetraploidia en el contenido nuclear de ADN¹⁴.

TUMORES SUPRARRENALES

La glándula adrenal está compuesta de dos tipos separados y distintos de tejido endocrino: la médula y la corteza.

La médula y la corteza adrenal difieren en sus características funcionales y se originan en diferentes tejidos embriológicos: la médula adrenal se origina en el ectodermo (cresta neural) y la corteza en el mesodermo¹⁵.

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

El carcinoma adrenocortical es un tumor altamente maligno responsable del 0.2% de las muertes por cáncer en los Estados Unidos (Tartour). La incidencia está estimada en 2 por millón de habitantes por año. Aproximadamente la mitad de los tumores producen síndromes hormonales metabólicos que llevan a su descubrimiento. La otra mitad es silenciosa y descubierta con metástasis o cuando el tumor primario se vuelve lo suficientemente grande como para producir síntomas abdominales. La mayoría de los casos ocurren entre los 30 y 50 años.

Sexo:

Las mujeres tienen entre tres a ocho veces más posibilidades de desarrollar síndrome de Cushing que los hombres.

Las mujeres tienen unas tres veces más posibilidades que el hombre de desarrollar tumores adrenales benignos o malignos y unas cuatro o cinco veces más posibilidades de tener un síndrome de Cushing asociado con un tumor adrenal. Las razones para esta preponderancia femenina no son conocidas.

Edad:

Los tumores adrenales tienen una distribución por edad bimodal, con un pequeño pico en la pri-

mera década de la vida tanto para adenomas como carcinomas y un pico mayor alrededor de los 52 años para adenomas y 39 años para carcinomas. El carcinoma adrenal es la causa de la mitad de todos los casos de síndrome de Cushing en la niñez, y el adenoma lo es en un sexto de la parte restante. Las niñas están levemente más afectadas que los niños.

DIAGNÓSTICO DEL HIPERCORTISOLISMO

El hipercortisolismo resulta de la sobreproducción persistente con la consecuente elevación sérica del cortisol. Cuando está presente en magnitud y tiempo suficiente, el hipercortisolismo puede causar una constelación de síntomas y signos llamada Síndrome de Cushing.

Las manifestaciones clínicas dependen tanto del grado como de la duración del hipercortisolismo, la presencia o ausencia de exceso de andrógenos, y los efectos adicionales vinculados con el tumor en el caso de carcinoma adrenal o síndrome de ACTH ectópica¹⁶.

Las características más frecuentes del síndrome de Cushing se encuentran en la tabla siguiente:

Signos y Síntomas en el Síndrome de Cushing

Signo o Síntoma	Incidencia (%)
Obesidad centrípeta	79 - 97
Plétora facial	50 - 94
Intolerancia a la glucosa	39 - 90
Debilidad, miopía proximal	29 - 90
Hipertensión	74 - 87
Cambios psicológicos	31 - 86
Moretones fáciles	23 - 84
Hirsutismo	64 - 81
Oligomenorrea o amenorrea	55 - 80
Impotencia	55 - 80
Acné, piel con disebácea	23 - 80
Estrías abdominales	51 - 71
Edema maleolar	28 - 60
Dorsalgia, colapso o fractura vertebral	40 - 50
Polidipsia, poliuria	25 - 44

La **obesidad progresiva** es el signo más frecuente. Generalmente es central (**centrípeta**), comprendiendo la cara, cuello, tronco y abdomen, con extremidades respetadas o aun adelgazadas. En los niños es más frecuente la obesidad generalizada acompañada de enlentecimiento o detención del crecimiento. La acumulación de grasa facial puede producir una **cara de luna llena**, generalmente acompañada de plétora en las mejillas y el cuello, que además está ensanchado y parece acortado. Hay además depósito de tejido adiposo en la región dorsocervical o **giba dorsal** y el hueso supraclavicular.

La debilidad está asociada a la hipotrofia muscular proximal que incluye al glúteo mayor. En situaciones extremas el paciente no podrá subir escaleras o incorporarse de una silla. La hipokalemia puede agravar la debilidad muscular.

Las **complicaciones cardiovasculares** son una causa mayor de morbi y mortalidad en el síndrome de Cushing no tratado. La hipertensión moderada es frecuente, junto con edema por exceso de mineralocorticoides. La insuficiencia cardíaca es más frecuente en pacientes de más de 40 años de edad.

La piel es atrófica, el estrato córneo está adelgazado y hay pérdida de grasa subcutánea, permitiendo la transparencia de los vasos sanguíneos subcutáneos. La piel se vuelve frágil, las heridas cicatrizan lentamente, y las heridas quirúrgicas llenen mayor tendencia a la dehiscencia. La piel frágil es estriada por el rápido ensanchamiento del tronco y abdomen, originándose **estrías**, de color rojizo por transparencia de los vasos de la dermis. Se localizan predominantemente en las mamas, caderas, muslos, abdomen superior, hombros, brazos y axilas.

El exceso de andrógenos se manifiesta por la presencia de cutis graso, acné e hirsutismo leve en mujeres. La alopecia frontal es menos frecuente.

Puede existir oligomenorrea en mujeres, impotencia en hombres, y disminución de la libido en ambos sexos.

El **dolor lumbar** es frecuente. La dorsalgia, las fracturas por compresión vertebral y, con menos frecuencia, la fractura de huesos largos se debe a **osteoporosis**.

La poliuria y polidipsia se deben a hipercalcemia o glucosuria. La intolerancia a la glucosa y la

hiperinsulinemia son frecuentes debido al efecto del cortisol sobre la gluconeogénesis, pero una verdadera diabetes ocurre sólo en 10 a 15% de los pacientes, sobre todo en aquellos con antecedentes familiares.

Las **complicaciones psiquiátricas** ocurren en más de la mitad de los pacientes con síndrome de Cushing. Labilidad emocional, depresión ansiosa, falta de energía, disminución de la libido, irritabilidad, ansiedad, ataques de pánico y paranoia atenuada son las alteraciones más frecuentes. Algunos pacientes tienen tendencias suicidas. El insomnio es un síntoma precoz y presumiblemente debido a niveles altos de cortisol durante el sueño.

Características clínicas distintivas en el Síndrome de Cushing ACTH independiente.

Los pacientes con adenoma adrenal frecuentemente presentan un comienzo gradual de signos de hiper-cortisolismo. El hirsutismo y otros efectos androgénicos están ausentes, como la hiperpigmentación.

Por el contrario, los pacientes con carcinoma adrenocortical tienden a presentar una evolución más aguda y progresiva, y los efectos hiperandrogénicos pueden predominar. El carcinoma puede ser palpable o bien puede desplazar al riñón izquierdo hacia abajo, haciendo que el polo inferior renal sea fácilmente palpable. Puede estar presente dolor abdominal, dorsal y en el flanco junto con otros síntomas vinculados con la presencia de la masa tumoral per se.

Aunque la mayoría de los tumores adrenales producen un síndrome de Cushing, con o sin la hipertensión o virilización acompañante, los adenomas adrenales pueden causar sólo virilización y los carcinomas adrenales sólo hipertensión, virilización o feminización, o pueden no producir ningún síndrome endocrino¹⁷.

PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LOS ADENOCARCINOMAS SUPRARRENALES

En el examen inicial, el 40 a 60% de los pacientes tienen manifestaciones endocrinas clínicas, y hasta el 80% de los carcinomas adrenocorticales aparecen como funcionantes cuando se realiza una completa evaluación hormonal. Una

alta proporción de pacientes (50-80%) tiene metastasis en el examen inicial.

El síndrome de Cushing es la presentación clínica más frecuente en adultos con carcinoma adrenocortical funcionante. La mayoría de los pacientes son mujeres. Las manifestaciones clínicas del exceso de **cortisol** son generalmente rápidamente progresivas e incluyen aumento de peso, debilidad muscular, fácil *bruising*, irritabilidad e insomnio. Las manifestaciones por exceso de andrógenos son frecuentes. Estas incluyen hirsutismo, acné, y menstruaciones irregulares o amenorrea. El exceso de andrógenos puede disminuir la severidad de los efectos catabólicos del hiper-cortisolismo, especialmente la atrofia de piel y músculo puede no ser evidente en estos pacientes. La duración de los síntomas antes del diagnóstico promedia los 3-6 meses. La duración de los síntomas antes del diagnóstico en pacientes con formas benignas del síndrome de Cushing es de dos años. Los pacientes con enfermedad metastásica con frecuencia presentan anorexia y pérdida más que ganancia de peso. Los carcinomas adrenocorticales que cursan con síndrome de Cushing generalmente son grandes, teniendo un peso promedio de 800 g.

Los carcinomas adrenocorticales productores de **aldosterona** son extremadamente raros. Las manifestaciones clínicas son aquellas del exceso de mineralocorticoides con hipertensión e hiperkalemia.

Los carcinomas que producen **hormonas sexuales** causan virilización en la mujer y feminización en el hombre. En niños prepuberales, el exceso de andrógenos causará pubertad precoz sin aumento de tamaño testicular. En niñas prepuberales, los tumores feminizantes pueden producir turgencia mamaria y sangrado uterino disfuncional. En hombres los tumores secretantes de **estrógenos** están asociados con ginecomastia y turgencia mamaria, atrofia testicular y disminución de la libido.

Carcinomas Adrenocorticales no funcionantes

Los carcinomas adrenocorticales no funcionantes son generalmente descubiertos cuando las manifestaciones locales producidas por la gran masa adrenal llevan al estudio clínico del paciente.

Metástasis (Tartour)

Las metástasis adrenales ocurren en el 8-10% de todas las neoplasias, y son particularmente frecuentes en el curso de los melanomas y en el cáncer de pulmón y mama.

Los "incidentalomas" adrenales se encuentran hasta en el 4% de las TC de abdomen, y es muy probable que este número aumente, ya que los estudios postmortem estiman que su prevalencia es cuatro veces mayor. Por otra parte, el desarrollo de nuevas investigaciones hormonales, el scanning por medicina nuclear con $[^{131}\text{I}]\text{-6-iodometil-19-norcolesterol}$ (NP-59) o $[^{131}\text{I}]\text{-metaiodobenzilguanidina}$ (MIBG), y la biopsia por punción con aguja fina han facilitado el diagnóstico y la etiología de las masas adrenales. Se ha vuelto ahora más fácil identificar los tumores adrenales hormono-secretantes en su estadio preclínico o clínico así como las masas adrenales no funcionantes de mayor tamaño o en crecimiento¹⁸.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Los estudios de laboratorio que permiten arribar al diagnóstico comprenden tres etapas:

1. Confirmación de hipercortisolismo
2. Diferenciación entre las tres formas de síndrome de Cushing
 - * Hipofisario
 - * Suprarrenal
 - * Ectópico
3. Localización de la lesión

1. Confirmación del síndrome de Cushing

a) Test de supresión nocturna con dexametasona.

Consiste en la medición del cortisol plasmático a las 8 a.m., habiendo administrado 1 mg de dexametasona por vía oral a las 11 p.m. de la noche anterior.

Un cortisol plasmático $> 10 \text{ ug/dl}$ es indicador de hipercortisolismo; niveles menores de 5 ug/dl generalmente lo excluyen. La interpretación de los resultados puede ser difícil en estados depresivos y en la activación corticoadrenal inducida por alcohol y ejercicio, resultando en síndromes pseudo Cushing.

b) Cortisol libre urinario, que es una medida directa del cortisol no ligado a las proteínas

plasmáticas y es la prueba más confiable y útil para estudiar la tasa de secreción de cortisol. Un valor superior a 250 ug/día es diagnóstico en todos los casos.

c) Variación diurna del cortisol. Los niveles plasmáticos del cortisol son máximos entre las 6 y las 8 a.m., declinando durante el día hasta menos del 50-80% de los valores matinales desde las 10 p.m. hasta la medianoche. Este ritmo está perdido muy precozmente en la mayoría de los pacientes. La sangre se extrae cada 30 minutos entre las 6 y 8 a.m. y entre las 10 y 12 p.m. Los sujetos normales tienen una caída 50% o mayor en el valor integrado de cortisol a.m. versus p.m. La prueba es extremadamente sensible en casos leves a moderados de hipercortisolismo (con cortisol libre urinario normal).

2. Diagnóstico diferencial

a) Prueba con dosis alta de dexametasona.

La administración de dosis alta de dexametasona (8 mg por dos días) suprime el cortisol urinario o plasmático en más del 50% del valor basal en el síndrome de Cushing hipofisario pero no en el Cushing adrenal o ectópico.

b) Niveles plasmáticos de ACTH.

Los niveles indetectables de ACTH en presencia de niveles incrementados de cortisol establecen el diagnóstico de Síndrome de Cushing adrenal o Cushing ACTH-independiente. Si, por el contrario, los niveles de ACTH son detectables en un paciente con hipercortisolismo, se tratará de un Cushing hipofisario o ectópico (ACTH dependiente).

c) Test de estimulación con CRF.

El CRF, liberado por el hipotálamo, estimula a las células hipofisarias corticotropas para incrementar la secreción de ACTH. Su administración eleva los niveles de ACTH hasta en un 90% de pacientes con síndrome de Cushing hipofisario; los pacientes con Cushing adrenal o ectópico no tienen respuesta en ACTH o cortisol. Esta prueba diferencia el síndrome de Cushing ACTH dependiente del independiente^{18, 20}.

LOCALIZACIÓN

Los procedimientos que contribuyen a la localización del tumor en el Síndrome de Cushing adrenal son:

a) Tomografía computada de las suprarrenales como prueba inicial, ya que no es invasiva.

b) Ecografía abdominal es razonablemente precisa para ubicar el lado en que está el tumor adrenal.

c) Resonancia nuclear magnética (RNM): complementa la tomografía computada en algunos casos pero no ofrece mayor sensibilidad para lesiones suprarrenales de tamaño pequeño.

Una T2 ponderada puede distinguir un carcinoma adrenal de un adenoma.

Los hallazgos falsos positivos no son infrecuentes en las tomografías computadas; por lo tanto el diagnóstico final de síndrome de Cushing adrenal deberá ser confirmado con el estudio bioquímico.

Para localizar tumores adrenales pequeños pueden ser necesarios procedimientos especiales tales como la venografía adrenal retrógrada y el centellograma con radiocolestero²¹.

PRONÓSTICO DEL CARCINOMA ADRENOCORTECICAL

Su pronóstico sigue siendo malo, con una supervivencia a los 5 años que oscila entre el 20 y el 30%.

Los carcinomas adrenocorticales son tumores agresivos con una mortalidad que oscila entre el 70 y el 92% en adultos.

CARCINOMA CORTICOSUPRARRENAL

CLASIFICACIÓN EN ESTADIOS

ESTADIO	DESCRIPCIÓN
E I	Tumor menor de 5 cm, nódulos linfáticos negativos, no invasión local, no metástasis a distancia.
E II	T mayor de 5 cm. Resto igual a E I.
E III	Linfonódulos regionales positivos o invasión local.
E IV	Linfonódulos regionales positivos e invasión local y/o metástasis a distancia.

Tratamiento del carcinoma suprarrenal

El éxito del tratamiento del carcinoma suprarrenal es generalmente pobre. La expectativa de vida depende de la extensión del tumor, del grado de diferenciación tumoral y de la modalidad

terapéutica empleada para tratar la recurrencia o las metástasis.

a) Tratamiento quirúrgico

La intención de resección quirúrgica completa, debe ser el paso inicial del tratamiento. Como la mayoría de los carcinomas adrenales son grandes, la vía de abordaje es generalmente transabdominal o toracoabdominal. La exposición debe ser adecuada para permitir la resección de órganos contiguos, si es necesario. El objetivo quirúrgico es reseca la totalidad de la masa tumoral. Cuando esto no es posible, la resección más amplia posible es la conducta indicada. Frecuentemente es necesario reseca el riñón adyacente debido a la invasión de su polo superior. En caso de metástasis hepáticas, la lobectomía parcial con resección de la porción involucrada del hígado puede asociarse a remisiones prolongadas. Los esfuerzos por reseca la mayor parte de la masa tumoral aumentan el éxito de la terapia adyuvante con mitotane. No está indicada la resección por vía laparoscópica de los tumores malignos de la glándula suprarrenal^{22, 23}.

b) Radioterapia y quimioterapia

El carcinoma suprarrenal es generalmente resistente a la terapia radiante. El resultado habitual es una reducción transitoria de la lesión local. De la misma manera, la quimioterapia no específica sólo induce una mejoría temporal. En distintas series, la combinación de 5-fluoracilo, cisplatino y doxorubicina lograron una remisión parcial en el 23% de los casos, siendo la toxicidad significativamente elevada. También se emplean agentes que bloquean la producción hormonal de esteroides por el tumor, lo que resulta efectivo para revertir las consecuencias metabólicas de estos tumores, pero no alteran la progresión fatal de esta enfermedad.

c) Terapia con mitotane

El mitotane es la única droga generalmente aceptada para el tratamiento de pacientes con carcinoma adrenocortical metastático. No todos coinciden en que la eficacia justifica los efectos adversos asociados. Los resultados alcanzados incluyen disminución del tamaño tumoral, mejoría

clínica global y disminución de la excreción urinaria de esteroides. La sobrevida media es corta (8,4 meses) cuando la droga se emplea después de la aparición de metástasis. Algunos casos aislados relatan remisiones dramáticas y aun curación del carcinoma adrenocortical con esta terapéutica. Por lo general, la sobrevida parece depender del tamaño de la lesión primaria y del grado de extensión local y a distancia de la neoplasia en el momento de la intervención quirúrgica inicial. Los datos bibliográficos parecen coincidir en que el mitotane es más efectivo cuando se instituye tempranamente siguiendo la resección del tumor primario y antes de que ocurra extensión local o metástasis a distancia.

Los efectos adversos del mitotane son dosis-dependientes y generalmente intolerables en dosis superiores a 6 g. diarios. El tratamiento se inicia con una dosis de 1 g. dos veces por día y se incrementa según la tolerancia. La droga se administra preferentemente con comidas con contenido graso ya que su absorción y transporte está ligado a lipoproteínas. La respuesta terapéutica se evalúa mediante la medición del cortisol libre urinario. La respuesta del tumor deberá seguirse mediante TC o RMN. Es necesario mencionar que el mitotane afecta además la función y la integridad de la glándula adrenal contralateral normal. Por lo tanto, los pacientes deberán ser "cubiertos" con hidrocortisona, los efectos colaterales más frecuentes y que aparecen tempranamente son anorexia y náuseas. Puede ocurrir un exantema máculo-papular y una dermatitis exfoliativa. En algunos casos ha ocurrido hepatotoxicidad que requirió la interrupción del tratamiento.

d) Supresión de la hormona esteroidea.

En pacientes con tumores suprarrenales funcionantes, los cambios metabólicos producidos por la producción hormonal excesiva puede llevar a una morbilidad significativa y a una menor expectativa de vida. Los principales inhibidores de la producción hormonal son el ketoconazol, metirapona y aminoglutetimida.

Ketoconazol: Inhibe la síntesis de colesterol y a las enzimas mitocondriales dependientes del citocromo P-450. A dosis de 200-600 mg/día, esta droga antimicótica es un importante inhibidor de la esteroidogénesis adrenal y gonadal. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, vómi-

tos, dolor abdominal y prurito. Puede presentar hepatotoxicidad del tipo hepatocelular, por lo que se impone un seguimiento estrecho de la fosfatasa alcalina, transaminasas y bilirrubina sérica. El Ketoconazol debe ser interrumpido aun ante evidencias de un leve compromiso hepático.

Metirapona: Es un inhibidor de la 11-beta hidroxilasa usada habitualmente en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. También se emplea en el manejo del hipercortisolismo, en dosis de 500 a 1000 mg/día. El tratamiento puede ocasionar náuseas, vómitos y mareos. Debido a su elevado costo y a la frecuencia de efectos adversos, la metirapona debe usarse sólo temporariamente en pacientes con hipercortisolismo severo.

Aminoglutetimida: Produce el bloqueo de la producción esteroidea inhibiendo el clivaje de la cadena lateral del colesterol, impidiendo su conversión a pregnenolona. Como consecuencia de esto, la síntesis de cortisol, aldosterona y andrógenos resulta suprimida. La droga se emplea en adultos y en niños en dosis de 500 a 2000 mg/día. Los niveles de cortisol disminuyen progresivamente. Este efecto revierte rápidamente cuando la terapia es interrumpida. La aminoglutetimida origina efectos gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos) y neurológicos (letargo, sedación, visión borrosa) y puede causar hipotiroidismo en un 5% de los pacientes²⁴.

TRATAMIENTO DEL FEOCROMOCITOMA

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección para la mayoría de los feocromocitomas benignos y malignos. El tratamiento médico con antagonistas alfa-adrenérgicos debe comenzar al menos 7 a 10 días antes de la cirugía. La droga habitualmente empleada es la fenoxibenzamina en dosis inicial de 10 mg. dos veces por día, incrementándose a una dosis promedio de 0.5 a 1.0 mg/kg/día. El objetivo final de la titulación de la dosis es alcanzar una "casi normotensión", una hipotensión ortostática mínima y la eliminación de los síntomas. La hipotensión en el período postoperatorio inmediato es un efecto adverso importante de este agente de acción prolongada.

El agente selectivo alfa1-antagonista prazosin es más específico y tiene la ventaja de que causa menos taquicardia y tiene una duración de acción más corta que la de la fenoxibenzamina. Este

agente debe ser usado con una dosis baja inicial (1.0 mg.) ya que puede ocasionar una hipotensión ortostática profunda con la administración inicial. La dosis habitual es de 2 a 5 mg.

Las drogas que poseen propiedades alfa y beta bloqueantes como el labetalol han sido empleadas también con éxito. Los beta bloqueantes son empleados únicamente cuando existe taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular o angor. Deberán ser administrados sólo después de obtenerse el bloqueo alfa-adrenérgico.

Feocromocitoma maligno

El feocromocitoma maligno por lo general presenta recurrencia en el retroperitoneo o aparece como localización metastásica en hueso, pulmón, o hígado. La terapia radiante por lo general no es efectiva pero puede resultar de valor para controlar el compromiso sintomático del hueso.

Se ha comunicado un éxito relativo con la quimioterapia combinada empleando ciclofosfamida, vincristina y decarbazina.

Tratamiento Médico Prolongado del Feocromocitoma

En algunos pacientes es necesario utilizar un tratamiento médico no quirúrgico debido a que el tumor se ha diseminado o existe una enfermedad intercurrente que hace inapropiada la cirugía. La mayoría de los tumores crece lentamente y su morbilidad es atribuida a la excesiva secreción de catecolaminas más que a la invasión local o a la presencia de metástasis en otros órganos. La enfermedad puede entonces ser controlada mediante el empleo de agentes bloqueantes adrenérgicos junto con la metilparatrosina, el único agente que disminuye los niveles de catecolaminas en el feocromocitoma^{25, 26}.

Bibliografía

- Bastin D., Steeves R., Gilchrist K.: *Retroperitoneal Paragangliomas: Natural History and Review of the Literature*. Wisconsin Medical Jour, 1995; 94 (2): 83-5.
- Lack E.: *Tumores of the Adrenal Gland and Extra-adrenal Paraganglio*. ATIP, Washington 270, 1997.
- Mondal A.: *Malignant Non-Functioning Retroperitoneal Paragangliomas: A Study of five Cases by Fine Needle Aspiration Cytology, Histopathology and Autopsy*. Journal of the Indian Medical Asso, 1994; 92 (3): 82-3.
- Kapila K., Tewari M., Verma K.: *Paragangliomas: A Diagnostic Dilemma on Fine Needle Aspirates*. Indian Jour Cancer, 1993; 30 (4): 152-7.
- Lin S., Lee Y., Tsai J.: *Mutation of the P53 Gene in Human Functional Adrenal Neoplasms*. J. Clin. Endocrinol Metab. 1994; 78 (2): 483-91.
- Golub M., Tuck M.: *Diagnostic and Therapeutic Strategies in Pheochromocytoma*. The Endocrinologist 1992; 2: 101-105.
- Shin E., Fujita S., Takami K., Kurahashi H.: *Deletion Mapping of Chromosome 1P and 22q in Pheochromocytoma*. Jpn. J. Cancer Res. 1993; 84 (4): 402-8.
- Neumann H., Berger D., Sigmund G., Blum U.: *Pheochromocytomas, Multiple Endocrine Neoplasia Type 2*. N. Engl. J. Med., 1993; 329 (21): 1531-8.
- Hunter S., Scherman Kewitz E., Patterson C., Varma V.: *Extraadrenal Myelolipoma: A Report of Two Cases*. American Journal of Clinical Pathology, 1992; 97 (3): 402-4.
- Mieres A., Besuschio S. y cols.: *Patología Especial*. El Ateneo, 647, 1993.
- Tongaon Kar H., Deshmane V., Dalal A. et al.: *Growing Teratoma Syndrome*. Jour Surgical Oncology, 1994; 55 (1): 56-60.
- Silverman J., Berns L., Holbrook C. et al.: *Fine Needle Aspiration Cytology of Primitive Neuroectodermal Tumors. A Report of These Cases*. Acta Cytologica, 1992; 36 (4): 541-50.
- Yoshimi N., Tanaka T., Hara A. et al.: *Extra-adrenal Pheochromocytoma - Ganglioneuroma. A Case Report*. Pathology, Research & Practice, 1992; 188 (8): 1098-100, discussion 1101-3.
- González Cámpora R., Díaz Cano S., Lerma Pueras E., Ríos Martín J.: *Paragangliomas. Static Cytometric Studies of Nuclear DNA Patterns*. Cancer, 1993; 71 (3): 820-4.
- Haak H., Leure G.: *Neuroendocrine Differentiation of Adrenocortical Tumors*. Cancer 1995; 75: 860-864.
- Miller J., Crapo L.: *The Biochemical Diagnosis of Hypercortisolism*. The Endocrinologist, 1994; 4: 9-15.
- Komminoth P., Roth J., Schröder S., Saremaslani P., Heitz P.: *Overlapping Expression of Immunohistochemical Markers and Synaptophysin mRNA in Pheochromocytomas and Adrenocortical Carcinomas. Implications for the Differential Diagnosis of Adrenal Gland Tumors*. Laboratory Investigation 1995; 72: 424-431.
- Schteingart D.: *Treating Adrenal Cancer*. The Endocrinologist 1992; 2: 149-157.
- Kloos R., Gross M., Francis Y., Korobkin M., Shapiro B.: *Incidentally Discovered Adrenal Masses*. Endocrine Reviews 1995; 16: 460-481.
- Landsberg L., Young J.: *Catecholamines and the Adrenal Medulla*. Section 4, pag. 621-705. En: Williams R. y Foster D.: *Textbook of Endocrinology*.

- Eighth Edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia, PA, Estados Unidos, 1992.
21. Orth D., Kovacs W., De Bold R.: *The adrenal cortex*. Section 4, pag. 489-620. En: Williams R. y Foster D.: *Textbook of Endocrinology*. Eighth Edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia, PA, Estados Unidos, 1992.
 22. Weisnagel J. M.D., Gagner M. M.D., Gail B. M.D., et al.: *Laparoscopic Adrenalectomy*. *The Endocrinologist* 1996; 6: 169-178.
 23. Proye C., Huart J., Cuvillier X., et al.: *Safety of the Posterior Approach in Adrenal Surgery: Experience in 105 Cases*. *Surgery*, 1993; 114: 1126-31.
 24. Miskin R., Camary J., Willard D.: *Aminoglutellin Mide in the Treatment of Cushing's Syndrome*. *J.Clin. Pharmacol.* 1976; 16: 645-651.
 25. Sonino N., Borcaro H., Paoletta A., Mantero F., Ziliotto D.: *Ketoconazole Treatment in Cushing's Syndrome: Experience in 34 Patients*. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1991 35: 347-352.
 26. Jeffcoate W., Rees L., Tomlin S., Jones A., Edwards C., Besser G.: *Metyrapone in Long Term Management of Cushing's Disease*. *Br. Med. J. (Clin. Res.)* 1977; 2: 215-217.

TEJIDO CELULAR LINFOIDE E HISTIORRETICULAR DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS

LINFOMAS

ALTERACIONES GENÉTICAS

Se ha encontrado relación entre distintos tipos de linfomas y distintas alteraciones genéticas, a saber:

- Linfoma tipo B a células grandes difuso: presenta anomalías cariotípicas en el 91% de los casos: los cromosomas X (41%), 1q (38%), 7 (31%), 3 (24%), 6p (21%), 11 (21%), 12 (21%) y 18 (21%) son los que tienen más frecuentemente ganancias. Las pérdidas más comunes son en 6q (38%), X (21%), 1p (14%) y 8p (10%). Amplificaciones de gran nivel son observadas en 6p 23-ter, 10p 12-14, 17p 11.2, 18q 21-ter y Xq 22-ter, todos excepto 18q aparecen sólo en tumores recurrentes.

- Linfoma B de células "mantle": t (11;14) (q13;q32).

- Linfoma T: aberraciones estructurales en el brazo corto del cromosoma 1, de preferencia en 1p 31-32.

- Linfoma anaplásico a células gigantes: t (2;5) (p23; q35) (alteración no específica que puede también encontrarse en linfomas no anaplásicos, varios tipos de linfomas B y T).

LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS

Es una enfermedad rara de mujeres, casi siempre en la edad de procreación, que se caracteriza por la proliferación de células de músculo liso benignas, pero atípicas, en las paredes de los

linfáticos de las vías respiratorias inferiores, pleura, mediastino y retroperitoneo.

Aunque es una Enfermedad Pulmonar Inflamatoria (EPI) caracterizada por el engrosamiento y alteración de las paredes alveolares, hay muy poca inflamación. Es común la destrucción final de las paredes alveolares. La clínica incluye disnea, derrames pleurales quillosos recurrentes uni o bilaterales, neumotórax, hemoptisis y en ocasiones, derrames quillosos retroperitoneales¹.

La radiografía de tórax tiene un patrón reticulonodular característico en un fondo de alteraciones quísticas difusas.

La linfografía nos mostrará una clara alteración ganglionar desde el retroperitoneo hasta el mediastino.

Se cree que la enfermedad es una respuesta anormal a los estrógenos y en consecuencia, en estas pacientes se intentó la ooforectomía y tratamiento con progesterona y tamoxifeno. No se ha comprobado la eficacia de estos tratamientos y la enfermedad es casi siempre mortal, por lo general en el transcurso de 10 años del diagnóstico².

El trasplante pulmonar bilateral es una alternativa en discusión en estos momentos.

LINFOMAS MALIGNOS DE HODGKIN Y NO HODGKIN Y SARCOMAS HISTIOCÍTICOS

La clasificación histológica de Linfomas Malignos utilizada hasta la fecha, ha sido la clasificación de Kiel, elaborada por el Prof. Karl Lennert, director del Instituto de Patología de la Universidad de Kiel, que exponemos a continuación:

CLASIFICACIÓN DE KIEL (Actualización 1990)
(Incluyendo los tipos histológicos excepcionales)

BAJO GRADO DE MALIGNIDAD

B

- LM. de linfocitos pequeños
- L.L.C. B
- L.L.C. prolinfocítica B
- Tricoleucemia
- LM. Inmucitoma
- linfoplasmocítico
- linfoplasmocitoide
- LM. Plasmocítico
- L.M.B Monocitoide
- LM. centroblastico-centrocítico folicular
- # difuso
- # - LM. Centrocito
- # - LM. Inmucitoma
- polimorfo

- NO CLASIFICABLES: Bajo grado

T

- LM. de linfocitos pequeños
- L.L.C. T
- L.L.C. prolinfocítica T
- LM. de núcleos cerebriformes con predominio de células pequeñas
- Micosis fungoides
- Síndrome de Sézary
- LM. de células gamma T con eritrotagocitosis (raro)
- LM. linfohistiocitario (raro)
- LM. de núcleos multilobulados (Pinkus) (raro)
- LM. Plasmocitoide de células T (raro)
- Granulomatosis linfomatoide de Liebow (linfoma angiocéntrico) (raro)
- # - LM. de la Zona T * (+)
- # - LM. linfopitelioide
- # - LM. pleomórfico de células pequeñas (algunos HTLV 1+) *
- # - LM. de tipo L.A.I. (células claras) (+)

PERIFÉRICOS

T

ALTO GRADO DE MALIGNIDAD

B

- LM. Centroblastico
- monomórfico
- pleomórfico
- con núcleos multilobulados
- centrocitoide
- LM. Inmunoblástico
- LM. de células B sinusoidales
- LM. Plasmoblástico
- LM. B de grandes células anaplásicas (Kil+) primario secundario
- LM. de Burkitt
- LM. tipo Burkitt con diferenciación plasmoblástica
- LM. linfoblástico B

- NO CLASIFICABLES: Alto grado

T

- LM. de células en "anillo de sello" (raro)
- LM. de grandes células T:
- LM. monomórfico (inmunoblástico T) *
- LM. pleomórfico de células medianas y grandes (algunos HTLV 1+) * (+)
- LM. T de grandes células anaplásicas (Kil+) primario secundario
- LM. linfoblástico T con núcleos convolutos sin núcleos convolutos
- Granuloma maligno mediofacial

PERIFÉRICOS

T

PRE-TÍMICO
TÍMICO

(+) Los LM. citados pueden poseer un número variable de células claras. * Estos tipos de LM. pueden encontrarse en la leucemia/linfoma endémico. # Los citados linfomas a pesar de figurar en el bajo grado de la clasificación usualmente reciben tratamiento de alto grado.

CLASIFICACIÓN DE KIEL (Actualización 1990)
Resumen para uso clínico

BAJO GRADO DE MALIGNIDAD

Fenotipo B

Fenotipo T

ALTO GRADO DE MALIGNIDAD

Fenotipo B

Fenotipo T

Dicha clasificación tuvo la virtud de superar la sobresimplificación de la clasificación de H. Rapaport (USA) y dividió a los linfomas malignos no Hodgkin en cuatro grupos: bajo grado B, alto grado B, bajo grado T y alto grado T, ordenando las entidades de cada grupo en forma progresiva de acuerdo a su grado de agresividad. Fue presentada por primera vez en 1974, con actualizaciones sucesivas, siendo las más recientes de 1988 y 1990¹. Esta clasificación tuvo como objetivo a los linfomas del ganglio linfático, mencionando en forma ocasional los linfomas extraganglionares. En 1980, se propone en Bethesda (USA) una compilación de 6 clasificaciones, basada solamente en

criterio morfológico, sin base científica o conceptual, con enfermedades heterogéneas en algunos subtipos, destinada a uso clínico y denominada FÓRMULA DE TRABAJO PARA USO CLÍNICO (WORKING FORMULATION) que no llena las necesidades de diagnóstico anatomopatológico.

Recientemente² un grupo de especialistas americanos y europeos inició la tarea de redactar una nueva clasificación en la que incorporó numerosos linfomas extraganglionares, denominada REAL (Revised European American Lymphoma Classification), que divide los linfomas no Hodgkin en fenotipos B ó T:

PROPUESTA DE CLASIFICACIÓN EUROPEA-AMERICANA DE LINFOMAS REVISADA (REAL).

NEOPLASIAS DE CÉLULAS B.

I. Neoplasias de células B precursoras.

1. Leucemia / linfoma de células B linfoblásticas precursoras.

II. Neoplasias de células B periféricas.

1. Leucemia linfocítica de células B / Leucemia prolinfocítica, linfoma linfocítico depequeñas células.
2. Linfoma linfoplasmocitoide.
3. Linfoma de células del manto.
4. Linfoma centrofoliolar, foliolar
 Grados citológicos provisionarios: I, II, III.
 Subtipo provisionario: difuso, predominantemente de células pequeñas.
5. Linfoma B de zona marginal.
 Extraganglionar marginal.
 Subtipo provisionario: ganglionar.
6. Entidad provisionaria: linfoma esplénico de zona marginal.
7. Tricoleucemia.
8. Plasmocitoma - mieloma de células plasmáticas.
9. Linfoma de grandes células B, difuso.
 Subtipo: linfoma de células B primario mediastinal.
10. Linfoma de Burkitt.
11. Entidad provisionaria: Linfoma B de alto grado de malignidad, tipo Burkitt.

NEOPLASIAS DE CÉLULAS T Y "NATURAL KILLER".

- I. Neoplasias de células T precursoras: leucemia / linfoma de células T linfobásticas precursoras.
- II. Neoplasias de células T y "Natural Killer" periféricas.
 1. Leucemia linfocítica / prolinfocítica T.
 2. Leucemia linfocítica de grandes células granulares (LGL).
 - Tipo de células T.
 - Tipo de células "Natural Killer".
 3. Micosis fungoides / Síndrome de Sézary.
 4. Linfoma de células T periférico, no especificado.
 - Categorías citológicas provisionarias.
 - Subtipo provisorio: linfoma de células T hepato esplénico gamma-delta.
 - Subtipo provisional: linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea.
 5. Linfoma de células T angioinmunoblástico.
 6. Linfoma angiocéntrico.
 7. Linfoma de células T intestinal.
 8. Leucemia / linfoma de células T del adulto (ATL/L).
 9. Linfoma de grandes células anaplásicas (ALCL), CD30+, tipos celulares T y nulos.
 - Entidad provisoría: Linfoma de grandes células anaplásicas, tipo Hodgkin.

PROPOSICIÓN REAL (Resúmen para uso clínico)

NEOPLASIAS DE CÉLULAS B

- I. Neoplasias de células B precursoras
- II. Neoplasias de células B periféricas: (11 entidades)

NEOPLASIAS DE CÉLULAS T Y "NATURAL KILLER"

- I. Neoplasias de células T precursoras
- II. Neoplasias de células T periféricas y "Natural Killer" (9 entidades)

ENFERMEDAD DE HODGKIN

- I. Predominio linfocítico
- II. Esclerosis nodular
- III. Celularidad Mixta
- IV. Depleción linfocítica
- V. Clásica rica en linfocitos

Actualmente, y con el acuerdo de las sociedades de Hematopatología Europea y Americana, está en elaboración final la clasificación de Linfoma y Leucemias de la Organización Mundial de la Salud que incluye, además de las entidades incorporadas en las clasificaciones de Kiel y Real, algunas entidades de reciente descripción y separa como en la clasificación a los linfomas de acuerdo a los fenotipos B ó T, sin identificar los grados de baja ó alta malignidad.

**CLASIFICACIÓN DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
DE LOS TEJIDOS LINFOIDES Y HEMOPOYÉTICOS**

NEOPLASIAS DE CÉLULAS B**Neoplasias de células precursoras B**

Leucemia / Linfoma linfoblástico B

Neoplasias de células periféricas B

Leucemia linfocítica crónica B / Linfoma linfocítico de pequeñas células

Variantes: Con gammapatía monoclonal / diferenciación plasmocitoide.
Enfermedad de cadenas pesadas mu.

Leucemia prolinfocítica B

Variante: Variante tricoleucémica

Linfoma linfoplasmocítico

Variantes: Macroglobulinemia de Waldenstrom
Enfermedad de cadenas pesadas Gamma

Linfoma de células del manto

Variante: Blástica

Linfoma folicular

Grados: Grado 1 (centroblastos infiltran < 50% del área folicular)
Grado 2 (centroblastos infiltran > 50% del área folicular)

Variante: Linfoma folicular cutáneo

Linfoma B de zona marginal del tejido linfoide asociado a las mucosas

Variante: Enfermedad de cadenas pesadas alfa

Linfoma de zona marginal del ganglio linfático con + ó - células B monocitoides

Linfoma de zona marginal esplénico con + ó - tricoleucocitos

Tricoleucemia

Linfoma difuso de grandes células B

Variantes: Centroblástico
Imunoblástico
B rico en células T o en histiocitos
Grandes células anaplásicas
Tipo Burkitt
Tipo granulomatosis linfomatoide
Relacionado a ptoítorax

Linfoma difuso de grandes células B:

Linfoma de grandes células B mediastinal (timico)

Linfoma de grandes células B intravascular

Linfoma de efusión primario de las serosas

Linfoma de Burkitt

Variante: Con diferenciación plasmocitoide (asociado a Sida)

Plasmocitoma

Variantes: Plasmocitoma solitario del hueso
Plasmocitoma extramedular

Mieloma plasmocelular

Variantes: Mieloma indolente
Mieloma latente
Mieloma osteoesclerótico (Síndrome Poems)
Leucemia de células plasmáticas
Mieloma no secretorio
Enfermedad sistémica de cadenas livianas
Amiloidosis primaria

NEOPLASIAS DE CÉLULAS T**Neoplasias de células precursoras T**

Leucemia / Linfoma linfoblástico T

Neoplasias de células periféricas T y "Natural Killer"

Leucemia prolinfocítica T

- Variantes: De pequeñas células
- De células cerebriformes

Leucemia linfocítica de células grandes granulares "Natural Killer"

Proceso linfoproliferativo indolente de grandes células granulares "Natural Killer"

Leucemia agresiva de células "Natural Killer"

Linfomas de células T / "Natural Killer" nasales o extraganglionares

Micosis fungoides y Síndrome de Sézary

- Variantes: Reticulosis pagetoide
- Mucinosiis folicular asociada a micosis fungoides

Linfoma angioinmunoblástico de células T

Linfoma de células T periférico sin especificar

Leucemia / Linfoma T del adulto (HTLV +)

- Variantes: Aguda
- Linfomatosa
- Crónica
- Latente
- Tipo Hodgkin

Linfoma de grandes células anaplásicas (LGCA) (Tipos T o nulos)

- Variantes: Pleomórfica
- Monomórfica
- Linfohistiocítica
- De pequeñas células

Procesos linfoproliferativos de células T CD 30 +, primarios cutáneos

- Variantes: Papulosis linfomatoide (Tipos A y B)
- LGCA primario cutáneo
- Lesiones fronterizas (borderline)

Linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea

Linfoma T de tipo enteropatía

Linfoma T hepatoesplénico (gamma/delta)

Las entidades son numerosas y cada una de ellas posee su correspondiente pronóstico de bajo o alto grado. En cuanto a la enfermedad de Hodgkin, la clasificación de la Organización Mundial de la Salud muestra una sobresimplificación en cuanto a sus variedades:

LINFOMA DE HODGKIN (ENFERMEDAD DE HODGKIN)**Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular****Linfoma de Hodgkin clásico**

- Linfoma de Hodgkin, esclerosiis nodular (grados I y II)
- Linfoma de Hodgkin, celularidad mixta
- Linfoma de Hodgkin clásico, rico en linfocitos
- Linfoma de Hodgkin, depleción linfocítica

En realidad, existen un mayor número de variedades que conviene describir a los efectos pronósticos y que en el cuadro siguiente se ubican progresivamente según grado de agresividad.

ENFERMEDAD DE HODGKIN (Hotel Dieu -Paris)

1) Poppema (Paragranuloma nodular)	H 1a (B)
2) L & H difusa (P.L.D)	H 1b
3) E.N fase celular (forma de comienzo)	H 2
4) E.N	H 2 2
5) E.N - Predominio linfocitario	H 2 1
6) E.N - Celularidad mixta	H 2 3
7) E.N - Esclerosis difusa (D.L.)	H 2 4 Esclerosis difusa
8) E.N - Sarcomatosa (D.L)	H 2 4 S
9) C.M - Rica en linfocitos	H 3 Rico linfocitos
10) C.M.	H 3
11) D.L - Esclerosis difusa	H 4a Esclerosis dif.
12) D.L - Sarcomatosa Reticular	H 4b Sarcomatosa
13) Forma fronteriza de E.N. con L.M. de G.C. anaplásicas asociado	
14) Forma interfolicular (forma de comienzo)	

En esta última clasificación de la OMS se deslinda además con precisión el sector de neoplasias de histiocitos y células dendríticas e interdigitadas (de la misma familia histiocítica).

NEOPLASIAS HISTIOCÍTICAS Y DE CÉLULAS DENDRÍTICAS

Neoplasias de histiocitos / macrófagos

Sarcoma histiocítico (predominantemente localizado)

Histiocitosis maligna (generalizada; puede estar relacionada con leucemia monocítica aguda)

Neoplasias de células dendríticas

Histiocitosis de células de Langerhans

Localizada

Generalizada

Sarcoma de células de Langerhans

Sarcoma de células dendríticas interdigitadas

Sarcoma / tumor de células foliculares dendríticas

Como comentarios finales de las clasificaciones, queremos mencionar las dificultades diagnósticas de las entidades incriminadas en las mismas por una particularidad que poseen las células hematopoyéticas y linfoides: su morfología es la misma en condiciones normales, reactivas y neoplásicas, hecho no observable en los tejidos epiteliales mesenquimáticos o de estirpe pigmen-

taria donde la malignidad va habitualmente asociada a atipia.

Estas dificultades diagnósticas pueden ser ejemplificadas en un caso referido de un paciente de 89 años con un tumor de retroperitoneo y mesenterio que invadía el colon. Histológicamente dicha proliferación estaba conformada por células plasmáticas y un componente menor fusocelular de células miofibroblásticas. El componente destacado de células plasmáticas mostró policlonalidad en el inmunomarcado confirmando su carácter reactivo y, por lo tanto, definiendo la entidad como granuloma plasmocitario (pseudotumor inflamatorio, denominado en la bibliografía "fibrosarcoma" inflamatorio abdominal)³.

Asimismo, otro caso de estirpe también celular plasmática y de localización retroperitoneal, por lo tanto extramedular, de células plasmoblásticas, es decir plasmáticas inmaduras, demostró su carácter clonal mediante inmunomarcado, y su carácter neoplásico maligno de mieloma anaplásico de localización extramedular⁴.

Estos dos casos explican las dificultades existentes para el diagnóstico histológico de los linfomas a nivel morfológico, y en ambos solamente se llega a su identificación nosológica mediante test inmunohistoquímicos.

Además existen entre los linfomas malignos algunas entidades raras e infrecuentes que aumentan por ello las dificultades diagnósticas para su identificación: por ejemplo el linfoma de células en "anillo de sello" de ubicación retroperitoneal, citada en la bibliografía como una rareza⁵.

Las neoplasias de la progenie histiocítica son asimismo sumamente infrecuentes y en consecuencia insuficientemente conocidas, por lo que su diagnóstico puede dar lugar a controversias. Las localizaciones pueden ser ganglionares, existiendo localizaciones retroperitoneales como un caso citado de ubicación periduodenal retroperitoneal⁶.

Deben tenerse en cuenta asimismo, en las afectaciones ganglionares retroperitoneales, a las neoplasias secundarias (metastáticas) que pueden provenir de órganos diversos, como por ejemplo ovario⁷.

ESTADIFICACIÓN QUIRÚRGICA DE LOS LINFOMAS MALIGNOS

Las características de los linfomas (Hodgkin y no Hodgkin) son las siguientes:

- Responden satisfactoriamente a las terapias antiblasticas.
- Son radiosensibles.
- Susceptibles de un buen control clínico y en algunas variedades, de curación si el diagnóstico es temprano, bien estadificado y tratado correctamente.

Su característica sistémica, la respuesta a la quimioterapia y a la rt. han hecho que la cirugía quedara restringida a la paliación de algunos estados particulares. Pero, en cambio, el cirujano tiene relevancia en el estudio de la extensión,

Hodgkin: 1% de todos los T. malignos. Clasificación de RYE, 1995.

Cuatro variedades histológicas que concuerdan con el pronóstico:

1. PL, predominio linfocitario, 10 a 20 %. Linfocitos y raras Red Sternberg.
2. SN Esclerosis nodular 45-55 %. Bandas colágenas birrefringentes. Neutrófilos, Eosinófilos, Plasmocitos y céls. de Red-Sternberg.
3. CM Celularidad mixta, 30-35 %. Infiltrado polimorfo, plasmocitos, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos, escasas céls. de Red-Sternberg.
4. DL Depleción linfocitaria, 8-10 %, escasos linfocitos y numerosas céls. de Red-Sternberg.

En jóvenes predominan PL y SN y en ancianos mayormente CM y DL.

No Hodgkin:

- I. Compromiso de una sola región linfoganglionar (I) o de un sólo órgano o sitio extraganglionar (IE).
- II. De dos o más regiones linfoganglionares del mismo lado del diafragma o de un órgano o sitio extraganglionar asociado con una o más regiones linfoganglionares del mismo lado del diafragma.
- III. Compromiso de dos o más regiones linfoganglionares supra y subdiafragmáticas (III) que pueden asociarse con enfermedad localizada en un órgano o en un sitio extralinfoganglionar (IIIE) o con compromiso del bazo (IIIS) o ambas cosas (IIIES).
- IV. Difuso diseminado de uno o más órganos o tejidos extraganglionares con o sin compromiso simultáneo de estaciones linfoganglionares.

Todos los estadios se dividen en A y B, según que no tengan sintomatología general o que, por el contrario, sí la presenten.

El estadio IIIA, es decir con compromiso supra e infradiafragmático sin sintomatología general como fiebre, prurito cutáneo, etc., se subdivide en III₁ y III₂. El primero con compromiso linfático abdominal superior (bazo, ganglios del hilio esplénico, celiacos y portales) y el segundo con compromiso linfático abdómino-pelviano (para-aórticos, ilíacos, mesentéricos).

La laparotomía antes era sistemáticamente indicada y Henry Kaplan fue uno de sus grandes y entusiastas propulsores, con el doble objetivo de estadificar y esplenectomizar. Tanto defendió Kaplan esta conducta que en algunos sectores llegó a denominársela "kaplanización".

La estadificación se realiza mediante laparotomía mediana amplia con examen visual y palpatorio sumario del abdomen y biopsias de todos los ganglios visibles paravertebrales y mesentéricos; biopsias hepáticas múltiples en profundidad con aguja Trucut y cuneiformes en el borde de la glándula. La esplenectomía tiene una doble finalidad a su vez: completar la estadificación al descubrir posibles lesiones microscópicas y disminuir masa para facilitar la terapia radiante. Además en un trabajo clásico de Kaplan se refiere que la toxicidad hematológica a la terapia radiante y a

la quimioterapia es menor en el grupo de pacientes esplenectomizados con relación al grupo en el que se había conservado el bazo. El fenómeno se atribuye a la función hemocaterética del órgano. Las maniobras quirúrgicas de estadificación se completan con el estudio de la médula ósea mediante biopsia de la cresta ilíaca.

Con el advenimiento de la laparoscopia, la laparotomía ha visto muy reducido su campo de acción, especialmente con la cirugía laparoscópica.

La moderna imaginiología ha relegado aún más el papel de la cirugía.

Resultados:

En estadio III (CM o DL) el bazo está interesado en 60-80 % de los casos.

En EIA (PL o SN) la laparotomía es invariablemente negativa.

La indicación para laparotomía es EIA IIA en ausencia de compromiso mediastinal conspicuo.

En Hodgkin I y II con ganglios supradiaphragmáticos la laparotomía revela 20% de lesiones abdominales ocultas. En no Hodgkin, 40%. En adultos con tipo folicular, 40% abdominales ocultos; con histiocitario difuso, 10%.

El linfoma de Hodgkin se localiza excepcionalmente como primario en el retroperitoneo, pero sí en estadios avanzados de otras localizaciones de comenzo.

El primer paso luego del diagnóstico es estadificar la enfermedad para lo cual debe recurrirse a las imágenes y a la biopsia de médula ósea (MO) con aguja de Jamshidi.

En segundo lugar determinar parámetros de laboratorio como rutina y dosaje de LDH.

Tratamiento:

Han sido definidos grupos de alto y bajo riesgo, con estrategias terapéuticas diferentes.

Los de alto riesgo corresponden a los estadios IIIB y IV y los de bajo riesgo a EI, II y IIIA. Para los primeros se realizan tres ciclos de quimioterapia (QT) con el esquema denominado "ABVD" que consiste en Antraciclina 25 mg/m² los días 1 y 15 del ciclo, Bleomicina 10 mg/m² los días 1 y 15 del ciclo, Vinblastina 6 mg/m² días 1 y 15 y Dacarbacina (DTIC) 375 mg./m²/día desde el día 1 al día 15 inclusive. Entre cada ciclo de QT de-

ben transcurrir dos o tres semanas, según el grado de toxicidad hematológica y su duración. Luego de los tres ciclos programados se inicia la terapia radiante 2500 cGy en las áreas con lesiones mayores de 2 centímetros en el momento del diagnóstico.

El tratamiento del linfoma de Hodgkin de alto riesgo utiliza las mismas drogas pero con diferente estrategia: el número de ciclos en lugar de tres se eleva a seis y al promediar todo el plan se reestadifica se realiza la terapia radiante que alcanza a 3000 cGy en las áreas residuales o áreas bulky.

Los pacientes portadores de Linfoma de Hodgkin han sido considerados candidatos a quimioterapia intensiva con trasplante autólogo de médula ósea (TAMO), en determinadas condiciones: luego de primera remisión completa o parcial, en signos de mal pronóstico, mayores de 45 años, con gran masa. La racionalidad de su indicación es la gran quimiosensibilidad, si bien en la actualidad ha sido reemplazado el trasplante de médula por el de stem cells de sangre periférica.

En recaídos o refractarios están indicados los esquemas a base de Cisplatino.

Linfomas no Hodgkin:

Se clasifican en bajo grado, grado intermedio y alto grado.

Los de bajo grado generalmente son foliculares a células pequeñas y algunos difusos. Nunca son primarios en el retroperitoneo, pero sí se observan como manifestación secundaria. La conducta frente a ellos consiste en observación, que en la expresión anglosajona corresponde a "watch and wait".

Linfomas no Hodgkin de grado intermedio: linfoma del manto celular ganglionar, celularidad como los de bajo grado, pero su comportamiento con la terapéutica es desfavorable pues generalmente son refractarios. Excepcionalmente pueden ser retroperitoneales.

Linfomas no Hodgkin de alto grado: aproximadamente en un 20% pueden ser retroperitoneales. En este caso el diagnóstico diferencial debe hacerse con el cáncer del páncreas. A veces se presentan con síndrome coledociano. Son de muy difícil accesibilidad para el diagnóstico. Desde el punto de vista clínico son siempre sintomáticos, por ejemplo: síndrome febril prolongado, pérdida

de peso, > de 10% en los últimos seis meses previos a la primera consulta, sudoraciones nocturnas. El tratamiento consiste en QT por seis ciclos con drogas que en su conjunto se denominan "CHOP" y que corresponde a: Ciclotofamida (CFM) 750 mg/m² en día 1. Se utiliza la escalación de dosis con o sin el agregado de factores estimulantes de colonias. Doxorubicina (ADR) 50 mg/m² día 1. Vincristina (VCR u Oncovin NR) 2 mg día 1 y Prednisona 100 mg. por vía oral desde el día 1 hasta el día cinco.

En el grado intermedio con respuesta completa (RC) la sobrevida es de 48 % a 24 meses, con o sin trasplante autólogo de médula ósea (TAMO).

Mieloma: Excepcional. Debe realizarse el estudio de extensión que, básicamente, consiste en radiografía de calota, columna vertebral, caderas, huesos largos, tórax. Inmunolectroforesis de las proteínas en suero y en orina por el componente "M" (monoclonal). Por último estudio de la MO.

Tratamiento: Si estuviera localizado en retroperitoneo únicamente, estaría indicado terapia radiante en esa región.

En casos extendidos existen dos posibilidades:

1. Clásico esquema de Alexanian de una semana de duración, repitiéndose cada tres.
2. TAMO que prolonga la sobrevida. El paciente debe tener buena función renal y, considerando los costos, cobertura de obra social o algún sistema parecido. Se realiza una inducción con VCR 0,5 mg y ADR 15 mg en infusión continua por cuatro días y Decadrón "shock" 40 mg. hace tres ciclos y luego CFM 9 g. GM-CSF.

METÁSTASIS DE TESTÍCULO

La variación de la expresión de numerosa cantidad de genes es evaluada en los distintos tipos de tumores testiculares. Los datos obtenidos no son sólo importantes para el conocimiento de su papel en la carcinogénesis, sino también como marcadores diagnósticos, pronósticos y de seguimiento de estos tumores.

Al estudiar los seminomas y carcinomas embrionarios de testículo se ha encontrado un aumento importante en la expresión del gen N.myc, no detectable en otros tipos de tumores testiculares. Además la comparación hecha entre tejido testicular normal, seminomas y carcinomas em-

brionarios confirman que el genoma del virus de Epstein-Barr (EBV) está presente en todos los especímenes estudiados; pero la expresión del EBV, determinada por la expresión de su ARN mensajero, se halla en todos los tejidos tumorales, y no en tejido normal. Esto sugiere firmemente la relación de la expresión del EBV con estos tumores testiculares.

En cuanto a los teratomas inmaduros, éstos presentan altos niveles de expresión de los genes c - erbB - 1 y c - erbB - 2. El análisis citogenético demuestra en estos últimos tumores sobreexpresión (en forma de parcial o completa trisomía) de los cromosomas 1, 3, 6, 7, 8, 12, 17 y X; y expresión en menos de los cromosomas 4, 5, 13, y 18, sosteniendo la idea de que genes supresores tumorales en estos últimos 4 cromosomas, todos los cuales muestran alguna pérdida de heterocigosidad con marcadores de ADN, pueden ser importantes en la progresión tumoral.

Con fines diagnósticos, para detectar en forma temprana metástasis ganglionares de seminoma, están siendo estudiados anticuerpos monoclonales contra fosfatasa alcalina placentaria (PLAP), enzima presente en estos tumores. A través de la inmunomarcación con yodo - 125, se tendría un uso potencial de los mismos para el hallazgo de ganglios metastásicos, al séptimo día de su administración.

Como factores pronósticos de tumores testiculares contamos por un lado con la expresión de la proteína p-53, presente en altos niveles en carcinoma embrionario (84%) y seminoma (56%) y ausente en teratomas; estando su presencia correlacionada con la sensibilidad tumoral. Por otro lado, estudios citométricos de ADN en carcinoma in situ (CIS) testicular permiten valorar la respuesta a la radioterapia al corroborar la modificación de la aneuploidía celular hacia la euploidía; contrariamente a la persistencia de la aneuploidía en tumores no tratados, conociendo que el CIS de testículo es precursor de todos los tipos de tumores de células germinales, excepto el seminoma espermatocítico.

METÁSTASIS DE OVARIO

En el estudio de carcinomas ováricos se han hallado cambios frecuentes, aunque no constantes, dados por pérdida de heterocigosidad de los

cromosomas 9 y 17. También se correlaciona la amplificación de ciertos protooncogenes con la diferenciación celular y comportamiento clínico, a saber: la amplificación de los genes C - K1 - ras y C - N - ras (presentes en 31 y 44% de los carcinomas ováricos, respectivamente) tiene lugar en los casos de diagnóstico en estadios tempranos y tumores bien diferenciados (aunque existen hallazgos de C - N - ras también en estadios avanzados); en cambio, la amplificación de los genes C - myc y C - erbB - 2 (cada uno detectable en el 50 y 25% de los casos) se encuentra en aquellos casos de estadio II o V y tumores pobremente diferenciados. Los casos de peor pronóstico con mayor mortalidad son los que muestran amplificación de más de 2 protooncogenes que incluyan la amplificación del C - erbB - 2 y en los que se demuestra la presencia del ARN mensajero para el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGF).

Estudios inmunológicos con anticuerpos antiinhibina (hormona producida por células de la granulosa para inhibir la FSH), posibles de realizar sobre preparados anatomopatológicos y en suero, son de gran ayuda en distintos aspectos. El diagnóstico diferencial entre tumores de partes blandas especialmente de tipo sarcomatoso puede ser muy dificultoso, incluso con la aplicación de inmunomarcación para filamentos intermedios; pero ningún tumor de tejidos blandos (se han estudiado hemangiopericitomas, leiomiomas, leiomiomas

sarcomas y melanomas) muestra reacción positiva para inhibina, al contrario de lo que sucede con los tumores de células de la granulosa siendo así esta reacción de importante relevancia diagnóstica y decisión terapéutica. Además, el anticuerpo antiinhibina puede ser usado como marcador tumoral temprano para detectar recurrencia tumoral, meses antes de la evidencia clínica.

Bibliografía

1. Harrison: *Principios de Medicina Interna*, Vol. 1, pag. 1391-1393. Interamericana, 13ª Edición, 1994.
2. Kelley W.: *Medicina Interna*, Vol. II, pag. 2213. Panamericana, 1ª Edición, 1994.
3. Bode Lesniewska B., Gemenjager E., Schorder S.: *Colon Carcinoma Simulating Retroperitoneal Inflammatory Pseudotumor. Case Report of 50 Called Abdominal Inflammatory Fibrosarcoma*. *Pathologie* 1995; 16 (6): 408-14.
4. Zervas K., Constantinov N., Karakantza M., Tsigalidov Balla V.: *Anaplastic Mieloma. Leukemia y Lymphoma*, 1995; 16 (5-6): 515-8.
5. Kurotaki H., Suga M., Kaimom M., Kumagai H.: *Fibril Formation in the Rough Endoplasmic Reticular of Lymphoma Cells*. *Pathology, Research y Practice*, 1994; 190 (1): 84-9.
6. Hollowood K., Stamp G., Zouvani I., Flutcher C.: *Extranodal Follicular Dendritic Cell Sarcoma of the Gastrointestinal Tract*. *Am. J. of Clinical Pathology*, 1995; 103 (1): 90-7.
7. Mancuso S.: *Anatomical and Pathological Study of Retroperitoneal Nodes in Epithelial Ovarian Cancer*. *Gynecologic Oncology*, 1993; 51 (2): 150-4.

LESIONES PSEUDOTUMORALES

HIDATIDOSIS

La hidatidosis se mantiene como problema quirúrgico endémico en muchos países. La ubicación clásica de los quistes se da fundamentalmente en las parénquimas, hígado y pulmón; fuera de ellos el desarrollo de la enfermedad es poco común.

Provsalidis y col. comunicaron una serie importante, de un análisis de 20 años, en el período de 1974 a 1994. En este tiempo trataron 49 pacientes con quistes hidáticos de ubicación diversa; 28 eran hombres y 21 mujeres, con edades para los hombres entre 19 - 66 años y 22 - 80 años para las mujeres.

Análisis de los sitios anatómicos de ubicación parasitaria:

Cavidad peritoneal	10
Bazo	5
Riñón	2
Espacio Retroperitoneal	1
Pared abdominal	1
Miocardio	1
Pared torácica	1
Columna espinal	3
Muslo	1

En esta serie sólo hubo 2 fallecimientos (hidatidosis cardíaca y 1 vertebral).

Estos datos hablan de lo excepcional de la ubicación en el retroperitoneo de esta parasitosis. En nuestro servicio no hemos tenido oportunidad de tratar hidatosis con localización en el espacio retroperitoneal^{1, 2}.

FIBROSIS RETROPERITONEAL

PATOLOGÍA

La obstrucción ureteral bilateral es comúnmente debida a la fibrosis de los tejidos retroperi-

toneales. La fibrosis "ahorca" los uréteres causando hidronefrosis e hidroureter.

Hay tres causas posibles:

1. La condición más común es la fibrosis retroperitoneal idiopática. Como su nombre lo dice, la causa es desconocida, aunque se relacionaría con metisergide, metildopa, abuso de analgésicos y betabloqueantes; pudiendo también coexistir con contractura de dupuytren, fibrosis mediastinal y tiroiditis de Riedel. Un área de tejido fibrótico, que es microscópicamente ausente de células, se hallaría en la pelvis (más comúnmente sobre la 5a. vértebra lumbar), lo que rodearía los uréteres, llevándolos medialmente. Una mezcla de cambio inflamatorio agudo y crónico puede presentarse en esta forma de enfermedad que usualmente sigue un curso benigno³.

2. Fibrosis retroperitoneal reactiva: puede ocurrir luego de radioterapia o cualquier procedimiento quirúrgico a órganos pélvicos o tejidos retroperitoneales. Se ha visto luego extravasaciones de esclerosantes en simpatectomías con fenol o derrame de sangre de un aneurisma aórtico.

3. Fibrosis maligna retroperitoneal se asocia con tumores primarios retroperitoneales, por ejemplo: linfosarcoma, o procesos metastásicos de varios sitios primarios, incluyendo el tórax. A diferencia de la variedad idiopática, cualquier parte del uréter puede afectarse.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Pacientes con fibrosis retroperitoneal benigna pueden presentarse con signos no específicos de dolores de espalda, dolor lumbar, disconfort o pérdida de peso. Si los uréteres se obstruyen en forma aguda puede ocurrir oliguria severa o, aún, anuria. Por lo general no tienen historia anterior y los pacientes se presentan como una urgencia con falla renal aguda debido a obstrucción ureteral bilateral.

Pacientes con fibrosis reactiva o maligna dan historia de enfermedades o tratamientos previos,

pero algunas veces la obstrucción ureteral bilateral es la forma de presentación de la enfermedad maligna.

Al examen clínico, la sospecha de malignidad puede presentarse como pérdida de peso, caquexia y una masa abdominal o torácica, pero frecuentemente no habrán signos físicos más que los de sobrecarga de líquidos (Edema de miembros inferiores).

INVESTIGACIÓN

Sumado a los "test" de función renal, el abordaje inicial consistiría en un "IVU" o ultrasonido si el paciente se presenta con falla renal.

La imagen radiológica clásica de la fibrosis retroperitoneal es hidronefrosis bilateral e hidroureter con desplazamiento medial de los uréteres, pero frecuentemente los rayos X muestran obstrucción bilateral mal definida y la ureterografía ascendente se requiere para delinear el sitio y la naturaleza de la obstrucción. Raramente se requiere pasar un catéter ureteral hacia el riñón, aunque es algo clásico en la fibrosis retroperitoneal la facilidad con la que el catéter puede ser pasado en la presencia de lo que parecería ser una obstrucción total. Es común encontrar valores muy altos de rangos de eritrosedimentación en todas las clases de fibrosis retroperitoneales, y es algo útil para seguir la evolución de la enfermedad durante el tratamiento.

El uso de la tomografía computada se usa tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de los pacientes a largo plazo. La placa fibrosa característica puede ser identificada y cuantificada a nivel del ala pélvica. Scanning tomográficos seriados luego de la terapia corticoidea, demostrará tanto la presencia de obstrucción y el tamaño de la placa.

MANEJO

Depende de la causa inicial de la fibrosis retroperitoneal, por lo que debe obtenerse un diagnóstico histológico.

Pacientes con fibrosis retroperitoneal maligna deben dársele solamente tratamiento sintomático, ya que es mínima la posibilidad de realizar una cirugía radical.

Cuando halla dudas acerca de la etiología, el manejo inicial debe apuntar al alivio temporal de

la obstrucción y la corrección de las anomalías metabólicas hasta tener el diagnóstico definitivo.

Previo ultrasonido, seguido de nefrostomía bilateral percutánea bajo anestesia local, permite la corrección del desbalance electrolítico y la reducción de la sobrecarga hídrica, antes de proceder a la exploración ureteral, ureterolisis y biopsia.

En centros donde la nefrostomía percutánea no esté disponible, la cateterización con catéteres "doble J" o la diálisis peritoneal dará los mismos resultados.

La ureterolisis, combinada con el "envolvimiento" del uréter en el omento, es probablemente el mejor tratamiento. La administración de grandes dosis de esteroides jugaría una parte en el manejo inicial de los pacientes con una forma aguda de enfermedad, pero su rol en el manejo a largo plazo de la enfermedad, no está definido aún. En pacientes que se presentan con un cuadro más crónico, la exploración del uréter es la primer conducta, pero la terapia esteroidea puede traer beneficios para controlar la formación de fibrosis posterior una vez confirmado el diagnóstico.

En pacientes que se presentan con un cuadro más crónico, una prueba de terapia esteroide por un mes es recomendada si la apariencia radiológica, incluyendo el scan tomográfico, son inequívocos. Si al repetir el scan tomográfico se observa resolución de la enfermedad, entonces una dosis baja de mantenimiento de prednisona debe ser dada junto con scanning tomográficos a intervalos regulares. No está claro por cuanto tiempo la terapia esteroidea debe continuar, pero la mayoría de los reportes indicarían un mínimo de 2 años. La exploración de uréter, combinado con un envolvimiento con omento, es lo recomendado para aquellos pacientes que no responden a los esteroides o en los que el diagnóstico está en duda^{4, 5}.

Debe dársele énfasis a que la cirugía de la fibrosis retroperitoneal se asocia con una gran morbilidad lo que generalmente se debe a fenómenos tromboembólicos o fistulas uretrales.

ABSCESOS SUBFRÉNICOS

Los abscesos intraperitoneales se producen durante la resolución de una peritonitis, como complicación de enfermedades abdominales (diverticu-

litis, apendicitis, úlcera perforada), luego de operaciones intraabdominales o por traumatismo abdominal. Las causas más comunes de un absceso subfrénico son estas 2 últimas⁶.

Los síntomas y signos de infección, están determinados por fiebre, dolor en abdomen superior, leucocitosis, anemia, anorexia, pérdida de peso y sudoración; y pueden aparecer tras la causa precipitante después de un período variable, dependiendo del sitio de infección y el uso de antibióticos que retardan la aparición de los síntomas.

Los abscesos intraabdominales en general son polimicrobianos, con flora aerobia y anaerobia.

El diagnóstico puede realizarse con el empleo de ecografía o tomografía computarizada. Debido a la presencia de órganos parenquimatosos como el hígado o el bazo, que actúan como ventanas acústicas y la ausencia de interposición de asas intestinales, el espacio subfrénico es ideal para el estudio ultrasonográfico; comparándose su sensibilidad con la de la tomografía computarizada⁷.

El tratamiento como en el resto de los abscesos abdominales, consiste en agregar a la antibioticoterapia un procedimiento de drenaje quirúrgico o percutáneo. El drenaje percutáneo debe ser considerado de primera elección, ya sea por vía ecográfica o tomográfica. Cada una de ellas con ventajas y desventajas^{8, 9}.

El drenaje quirúrgico queda reservado para el fracaso o las complicaciones del método. En caso de no contar con la posibilidad de un drenaje percutáneo y deba realizarse uno quirúrgico, es de elección una vía extraperitoneal. Esta técnica, descrita por Ochsner en 1964, indica entrar por vía dorsolateral en el área inflamatoria encapsulada y no afectar la cavidad peritoneal.

TRASTORNOS ESPLÉNICOS RAROS

ESPLENOPTOSIS. La deficiencia congénita o la laxitud adquirida de los ligamentos suspensorios del bazo pueden originar una gran movilidad de este órgano. Este raro trastorno, denominado bazo aberrante o ectópico, permite palpar un bazo de tamaño normal en la parte baja del abdomen o la pelvis. La mayor parte de los casos de bazo aberrante corresponden a mujeres jóvenes y de edad madura, en quienes se han citado como causas predisponentes la multiparidad y laxitud de la pa-

red abdominal y los ligamentos esplénicos por los efectos hormonales del embarazo. Un bazo aberrante puede ser un hallazgo casual en un examen físico o radiológico. Un pedículo esplénico alargado predispone a su torsión en un bazo aberrante, que origina el desarrollo de síntomas agudos por vólvulo esplénico e infarto o molestia abdominal crónica intermitente por torsión y destorsión espontáneas¹⁰. Las pruebas diagnósticas útiles en pacientes asintomáticos o con síntomas más crónicos y recurrentes son ultrasonografía abdominal, gammagrafía esplénica y arteriografía visceral. El vólvulo y el infarto esplénico requieren esplenectomía de urgencia. Los enfermos asintomáticos seleccionados y en quienes hay síntomas crónicos y recurrentes pueden tratarse en ocasiones con éxito mediante esplenopexia, que conserva la función del bazo y evita el peligro potencial de sepsis posesplenectomía¹¹.

HEMATOMA RETROPERITONEAL

Son colecciones hemáticas que ocupan e infiltran el espacio areolar retroperitoneal. Estos hematomas se clasifican en espontáneos, traumáticos e iatrogénicos. El retroperitoneo es capaz de alojar hasta 300 cm³ de sangre. Además en virtud de la viscera dañada, también orina, líquido entérico, biliar o pancreático. También es posible observar aire como producto de la perforación de una viscera hueca.

El método más eficaz de hemostasia transitoria es la compresión manual o digital del vaso lesionado. Una vez evacuado y aspirado el hemoperitoneo y reconocida la lesión, se podrán colocar los clips vasculares en el vaso correspondiente.

No se deben abordar los hematomas importantes sin tener bien reparados los cabos proximal y distal del vaso lesionado. Las secciones arteriales se reparan con suturas atraumáticas 5-0 con sutura continua y las heridas completas con anastomosis terminoterminal.

Las lesiones que comprometen pequeñas venas deben ligarse. Se tratará de reparar la cava, porta, las suprahepáticas y las renales^{11, 12, 13, 14, 15}.

Los objetivos de la corrección quirúrgica de las lesiones vasculares son: evitar la muerte del paciente por hemorragia y evitar la isquemia prolongada de un territorio.

Dichos objetivos se logran con la atención primaria adecuada y la indicación quirúrgica oportuna. Cuando se asocian a las lesiones vasculares lesiones óseas, en un paciente estable, es conveniente realizar la osteosíntesis previa.

ANEURISMAS SINTOMÁTICOS

En este subgrupo los aneurismas rotos son los más frecuentes. *La ruptura puede ocurrir de tres formas: 1) hacia la cavidad peritoneal; 2) hacia el retroperitoneo, y 3) pequeña ruptura retroperitoneal cuyo sangrado es detenido por la reacción de los tejidos circundantes.*

Cuando la ruptura es retroperitoneal, el síntoma principal es el dolor lumbar, abdominal y/o irradiado a genitales, acompañándose de hipotensión y finalmente, si no se trata a tiempo, «shock» y muerte^{16, 17}.

Cuando el sangrado es cohibido por los tejidos circundantes (aneurismas rotos y contenidos), los síntomas consisten en dolor lumbar que persiste en el tiempo, con el antecedente de un cuadro de hipotensión inicial que se compensó luego. Aún existiendo historia previa de artrosis, este diagnóstico debe siempre considerarse en pacientes añosos con dolor lumbar refractario al tratamiento médico¹⁸.

Otra forma de ruptura es la fistulización aórtica, ya sea hacia la vena cava u otro órgano vecino. Las fistulas aortocavas suelen ser asintomáticas o causar insuficiencia cardíaca, isquemia distal, hipertensión venosa con edema de miembros inferiores¹⁹.

OSTEOMIELITIS TUBERCULOSA Y PIARTROSIS

La incidencia de tuberculosis esquelética ha disminuido considerablemente en los últimos años. El desarrollo de antimicrobianos eficaces es en parte la causa de ello.

La tuberculosis del esqueleto resulta de la siembra hematogena de bacilos procedentes de un foco preexistente pulmonar o gastrointestinal. Los discos intervertebrales de raquis torácico bajo y lumbar alto, y las vertebrales del raquis torácico bajo y lumbar alto, y las vértebras vecinas son las localizaciones más frecuentes de la tuberculosis

esquelética (aproximadamente el 30% de todos los casos). Las estadísticas anteriores indicaban que la mayor parte de los casos se presentaban en niños entre los 5 y 15 años de edad. Sin embargo, el parecer hay una disminución en el número de casos infantiles y un aumento de la incidencia de tuberculosis esquelética del adulto.

El aspecto histológico de la lesión tuberculosa en el hueso se parece mucho al observado en la tuberculosis visceral. Aparecen histiocitos (células epitelioides) que pueden unirse para formar células gigantes de Langhan. Hay considerable proliferación fibroblástica. La necrosis caseosa, rodeada de respuesta inflamatoria granulomatosa, constituye el tubérculo clásico. La destrucción producida por la inflamación granulomatosa es característicamente lenta.

La destrucción del hueso y cartilago articular por infección tuberculosa es un proceso lento y los síntomas por tanto son de desarrollo insidioso. Como la lesión esquelética está precedida por una infección visceral, el paciente suele tener aspecto debilitado.

La participación raquídea en la tuberculosis produce disminución de movimiento a nivel toracolumbar y espasmo muscular protector paraspinal, que mantiene la espalda en hiperextensión. Cuando el proceso tuberculoso ha pasado de los límites del espacio distal y de las vértebras vecinas, puede producirse un voluminoso absceso pararraquídeo. Como el raquis se ha debilitado, es posible el colapso de la columna vertebral, que envía restos necróticos caseosos hacia el interior del conducto y produce deterioro neurológico, que va desde la paraparesia hasta la paraplejía completa. El absceso pararraquídeo que se produce alrededor de un foco de infección tuberculosa puede extenderse a cierta distancia siguiendo los músculos paraspinales. En forma característica la masa no produce eritema de revestimiento, y se conoce como «absceso frío».

Cuando hay un absceso pararraquídeo suele producir una sombra de tejido blando en las radiografías. Dentro del absceso a veces puede observarse calcificación.

En el laboratorio se demuestra un número de leucocitos normal o ligeramente elevado, gran aumento de la velocidad de sedimentación y ligera anemia. La prueba cutánea de tuberculina casi siempre es positiva. Hay que preguntar al paciente si se vacunó con BCG.

El desarrollo de fármacos antituberculosos eficaces ha modificado radicalmente el tratamiento de esta enfermedad. Si la lesión acababa presentando señales de curación, se efectuaba la artrodesis de la articulación en posición funcional. Actualmente es mucho más raro que se recurra a la artrodesis^{20, 21, 22}.

El tratamiento inicial de la tuberculosis esquelética consiste en antibioticoterapia adecuada (isoniacida, PAS, estreptomina, etambutal) y proteger la articulación afectada. Para la tuberculosis del raquis se recomienda utilizar reposo en cama o inmovilización en yeso durante la fase inicial de la quimioterapia. A medida que se va produciendo la curación se permite ir restableciendo gradualmente la actividad.

CARCINOMA DE CÉLULAS TRANSICIONALES

PATOLOGÍA

Tumores ureterales son raras causas de obstrucción y raras formas de carcinoma de células transicionales. La incidencia aproximada de este tipo de tumores es de 1 cada 48 cánceres de vejiga.

Patológicamente se comportan como cualquier otro carcinoma de células transicionales, pero como el uréter tiene paredes delgadas, la extensión local ocurre tempranamente y el pronóstico es relativamente pobre. Cincuenta por ciento de los pacientes tienen signos de displasia urotelial o tumores secundarios en el uréter, y treinta por ciento de los pacientes desarrollaran tumores vesicales.

Los pacientes pueden presentarse con dolor renal debido a la obstrucción. La hematuria se presenta tardíamente. Ocasionalmente una masa puede palparse debido a un riñón obstruido.

Usualmente la nefroureterectomía es el tratamiento de elección, particularmente en presencia de enfermedad multifocal. Aunque en pacientes con enfermedad bilateral, un riñón solo, o un pequeño tumor bien diferenciado, la terapéutica conservadora como resecciones segmentarias, resecciones endoscópicas o quimioterapia intraureteral o intrapélvica es lo indicado²³.

Bibliografía

1. Provsalidis J., Tzardinoglov K., Sgovradis L., Katsohis C.: *Uncommon Sites of Hydatid Disease*. World J. Surg. 1998; 22, 17-22.
2. Karnay S., Zilni M., Fowles J., Znari O.: *Vertebral Echinococcosis*. World J. Surg. 1996; 20: 337.
3. Besuschio S.: *Patología Especial*. Editorial El Ateño, 1992; pag. 184.
4. Nial J., Geoffrey D., Robbin C.: *Surgical Management*. Butterworth Heinemann, 2ª Edition, 1993, pag. 718.
5. Abercrombie G., Vinnicombe J.: *Retropertoneal Fibrosis: Practical Problems in Management*. Br. J. Urol. 1980; 52-443.
6. Alteimer W., Culbertson W., Fullen W.: *Intra-abdominal abscesses*. Am. J. Surg 1973; 125: 70-79.
7. Fry D.: *The diagnosis of intra abdominal infection in the postoperative patient*. Probl. Gen. Surg. 1984; 1:558-568.
8. Gerzof S., Robbins A., Jhonson W. et al.: *Percutaneous catheter drainage of abdominal abscesses: a 5 years experience*. N.Engl.J.Med. 1981; 305:653-657.
9. Lambiase R., Deyoe L., Cronan J. et al.: *Percutaneous drainage of 335 consecutive abscesses: Results of primary drainage*. Radiology 1992; 184: 167-179.
10. Eichner E.: *Splenic function: Normal, too much and too little*. Am. J. Med. 1979; 66:311.
11. Traetow W., Fabri P., Carey L.: *Changing indications for splenectomy: 30 years experience*. Arch Surg. 1980; 115:447.
12. Feliciano D.: *Management of traumatic retroperitoneal hematoma*. Ann Surg. 1990; 211:109-121.
13. Goins W., Rodriguez A., Lewis J. et al.: *Retropertoneal hematoma after blunt trauma*. Surg. Gynec. Obstet. 1992; 174:281-90.
14. Henao F., Alderete J.: *Retropertoneal hematomas for traumatic origin*. Surg. Gynec. Obstet. 1985; 161:106-16.
15. Holting T., Buhr H., Richter G. et al.: *Diagnosis and treatment of retroperitoneal hematoma in multiple trauma patients*. Arch Orth. Op. Tr. Surg. 1992; 111(6): 323-6.
16. Adiseshiah M., Mac Sweeney S., Henney A. et al.: *Abdominal aortic aneurysm: report of meeting of physicians and scientist*. University College Londo Medical School. Lancet 1993; 341:215-20.
17. Hollier L., Lloyd M., Ochsner J.: *Recommended indications for operative treatment of abdominal aortic aneurysms*. J. Vasc. Surg. 1992; 15(6):1046-1056.
18. Kurpsky W.: *Abdominal aortic aneurysms*. Seminars in Vascular Surgery. 1995; 8:115-123.
19. Marston W., Ahlquist R., Johnson G.: *Misdiagnosis of rupture abdominal aortic aneurysms*. J. Vasc. Surg. 1992; 16:17-22.

20. Allen A., Stevenson A.: *A ten year follow-up of combined drug therapy and early fusion in bone tuberculosis.* J. Bone Joint Surg. 1967; 49^F:1001.
21. Clowson D., Dunn A.: *Management of common bacterial infections of bones and joints.* J. Bone Joint Surg. 1977; 49:164.
22. Kelly P., Karlson A.: *Musculoskeletal tuberculosis.* Mayo Clin Proc. 1989; 44:73.
23. Besuschio S.: *Patología Especial.* Editorial El Ateneo, 1992.

NOTOCORDA

CORDOMA

Tumor maligno desarrollado a partir de restos de la notocorda que pueden aparecer en el sector anterior del raquis en áreas precervical y presacra, interesándonos esta última por su posible vinculación retroperitoneal. Es una neoplasia de consistencia gelatinosa, vagamente lobulada con repercusión osteolítica y compresión nervio-

sa, que puede proyectarse hacia adelante desde el raquis y comprometer pelvis y retroperitoneo.

Su histología es característica por la presencia de células voluminosas, vacuoladas (células fisalíforas). No poseen esqueleto reticulínico y son positivas las células fisalíforas para el glucógeno (Técnica de PAS).

La recidiva es posible por las dificultades que presenta el tratamiento quirúrgico radical.

CONCLUSIONES

1. La premisa fundamental para el cirujano y el oncólogo es poder controlar la enfermedad neoplásica. El cirujano debe poseer gran destreza y entrenamiento quirúrgico para abordar este tipo de cirugía; de estas cualidades dependerá el futuro del enfermo. El mejor conocimiento de los tratamientos adyuvantes contribuyen a mejorar los resultados. El trabajo multidisciplinario y una infraestructura hospitalaria adecuada son imprescindibles.

2. Los tumores retroperitoneales forman parte de una patología poco frecuente, pero también, altamente subdiagnosticada; esto pese al enorme número de ecografías abdominales, TAC de abdomen, que a diario se hacen en los centros hospitalarios. Los radiólogos, clínicos y cirujanos no deberían olvidar de investigar cuidadosamente el E.R.P.

3. La conducta quirúrgica debe ser agresiva, única forma de obtener buenos resultados terapéuticos.

4. Las resecciones se deben practicar por zonas libres de tumor, aun a expensas de la resección de órganos adyacentes. Debemos despreciar la apariencia capsular que pudiera presentar el tumor.

5. Las vías de abordaje a utilizar nos deben permitir un cómodo acceso al retroperitoneo, lo que facilitará una adecuada resección.

6. Los tumores de origen mesenquimáticos son los predominantes en el E.R.P.; 60% de todas las variedades histológicas. De este 60%, el 86% son

de estirpe maligna. En los EEUU los sarcomas representan el 0.8% de todos los tumores, pero son responsables del 2% de todas las muertes por cáncer.

7. Para el tratamiento de los mesenquimáticos se deben seguir las líneas de resección oncológica agresiva más el complemento de métodos adyuvantes: braquiterapia, radioterapia, quimioterapia, etc. Cada uno de estos procedimientos podrá ser utilizado solo o combinado con otro.

8. Las altas dosis de quimioterapia más los trasplantes medulares, con conservación celular, abren un nuevo camino en el tratamiento de estos tumores. Otro a tener en consideración es el de factores antiangiogénicos con el objeto de privar de nutrientes al tumor, impidiendo así su desarrollo.

9. Los tumores de origen adrenal tienen, a diferencia de los otros, sintomatología propia. Esto permite un diagnóstico más precoz y una terapéutica racional. Pese a ello es muy alta la infiltración a órganos vecinos o metástasis en el momento de realizarlo.

10. Para los de origen linfático es necesaria una clasificación histológica de precisión para, de esta manera, poder realizar el tratamiento de quimioterapia o radioterapia adecuado. Se deben obtener muestras para el estudio histológico con material suficiente como para realizar un correcto diagnóstico, más allá del procedimiento quirúrgico que utilizemos para obtenerlo: biopsia percutánea, laparoscópica o a cielo abierto.

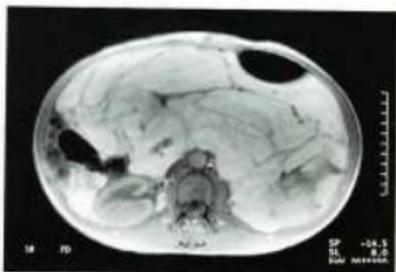
ILUSTRACIONES

"TUMORES RETROPERITONEALES"

PROF. DR. CARLOS ALEJANDRO APESTEGUI



Caso 1. LIPOSARCOMA
Fig. 7.- Resonancia nuclear magnética
(corte horizontal)



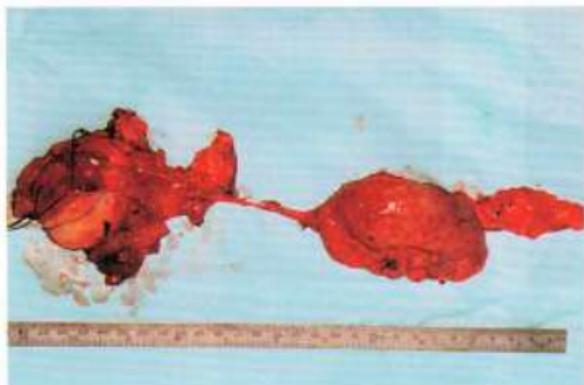
Caso 1. LIPOSARCOMA
Fig. 8.- Resonancia nuclear magnética
(corte horizontal)



Caso 1. LIPOSARCOMA
Foto 9.- Pieza operatoria (se indica
grasa prerrenal)



Caso 1. LIPOSARCOMA
Foto 10.- Pieza operatoria



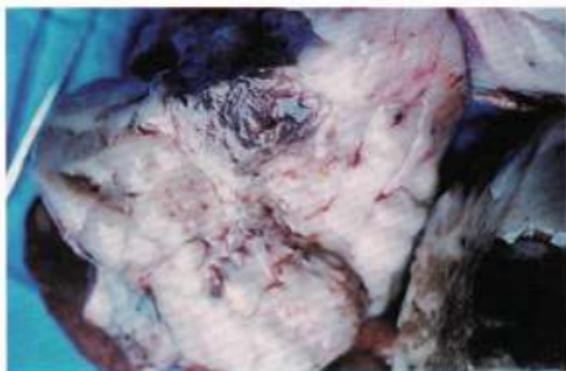
Caso 2. RECIDIVA DE LIPOSARCOMA
Fig. 1.- Pieza operatoria



Caso 3. FIBROSARCOMA
Foto. 1.- Visión tumoral operatoria



Caso 3. FIBROSARCOMA
Foto. 2.- Visión tumoral operatoria



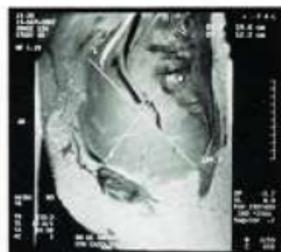
Caso 3. FIBROSARCOMA
Foto. 3.- Pieza operatoria



Caso 3. FIBROSARCOMA
Foto. 4.- Pieza operatoria abierta



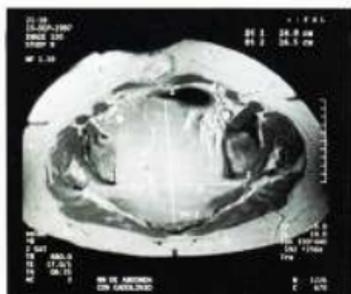
Caso 4.
RABDOMIOSARCOMA
Fig. 1.- Resonancia nuclear
magnética de abdomen
(frente)



Caso 4. RABDOMIOSARCOMA
Fig. 2.- RNM de abdomen
(medidas del tumor)



Caso 4.
RABDOMIOSARCOMA
Fig. 3.- RNM de abdomen
(medidas)



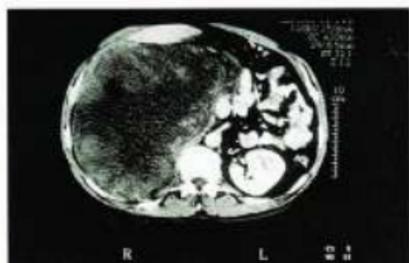
Caso 4. RABDOMIOSARCOMA

Fig. 4.- RNM de abdomen (corte horizontal)



Caso 4. RABDOMIOSARCOMA

Fig. 5.- RNM de abdomen (frente)



Caso 5. LIPOSARCOMA

Fig. 1.- TAC de Abdomen



Caso 5. LIPOSARCOMA

Fig. 2.- TAC de Abdomen



Caso 5. LIPOSARCOMA

Fig. 3.- Arteriografía aórtica



Caso 5. LIPOSARCOMA

Fig. 4.- Arteriografía renal izquierda



Caso 5. LIPOSARCOMA
Fig. 5.- Resonancia nuclear magnética
(corte horizontal)



Caso 6. LINFOMA
Fig. 3.- TAC de abdomen
(se ve aorta y mesentérica superior)



Caso 6. LINFOMA
Fig. 1.- Ecografía.



Caso 6. LINFOMA
Fig. 4.- Punción biopsia bajo TAC



Caso 6. LINFOMA
Fig. 2.- TAC de abdomen (se ve aorta suspendida)



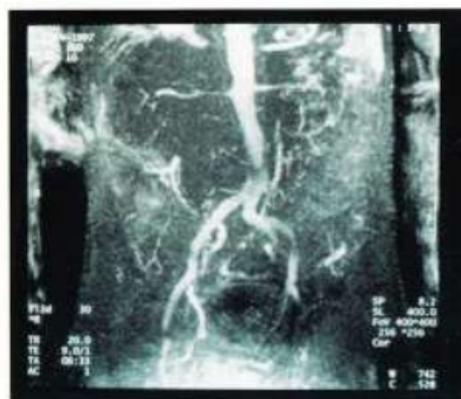
Caso 6. LINFOMA
Fig. 5.- RNM de abdomen (corte horizontal)



Caso 6. LINFOMA
Fig. 6.- RNM de abdomen (frente)



Caso 6. LINFOMA
Fig. 7.- Angiorresonancia



Caso 6. LINFOMA
Fig. 8.- Angiorresonancia