

# REVISTA ARGENTINA DE CIRUGÍA

FUNDADA EN 1960



Miembro de la Asociación de la Prensa Técnica Argentina  
PREMIO APTA - FUNDACIÓN RIZZUTO, AÑO 1981  
Indizada en Catálogo Latindex Nivel 1  
Incluida en el Index Medicus Latinoamericano (OPS)  
Indizada en Base de Datos LILACS (BIREME-OPS) y CONDOR (S.I.I.C.)  
Incluida en Base de Datos Periódica, UNAM, México  
Participante de los Requisitos Uniformes, Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas  
Participante del Proyecto EXTRAMED, Organización Mundial de la Salud (OMS)  
ISSN 0048 - 7600 - ISSN on-line 2250-639X  
Registro de la Propiedad Intelectual 687.145

## AUTORIDADES



DIRECTOR

**Alejandro S. Oría**

(Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires)

VICE DIRECTOR

**Sung H. Hyon**

(Hospital Italiano, Buenos Aires)

COMITÉ EDITORIAL

**Raúl A. Borracci**

(Hospital de Clínicas, Buenos Aires)

**Eduardo Bumaschny**

(Instituto Roffo, Buenos Aires)

**Mario L. Iovaldi**

(Hospital Alemán, Buenos Aires)

**Gustavo A. Lyons**

(Hospital Británico, Buenos Aires)

**Manuel R. Montesinos**

(Hospital de Clínicas, Buenos Aires)

**Carlos G. Ocampo**

(Hospital Argerich, Buenos Aires)

**Rodrigo Sánchez Clara**

(Hospital Italiano, Buenos Aires)

## Vol 105 N°1 (SEPTIEMBRE 2013) - ÍNDICE

### Reglamento de Publicaciones.

**Autoridades Academia Argentina de Cirugía.**

III  
IX

### Editorial

**Guías de estilo para la confección de manuscritos.**

### Artículos Originales

**Análisis de N2 insospechado en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas estadio clínico IA: impacto de la estadificación actual y localización del tumor.** *Leonardo Pankl, Gustavo Lyons, Matías Lescano, Eugenia Di Pietro, Domingo Chimondeguy.*

1

**Ingeniería de tejidos y cirugía de la pared abdominal: prototipo de bioprótesis.** *Claudio Brandi MAAC, Mariana Ambrosi, Carlos Barraud, Pablo Argibay MAAC.*

7

### Actualización

**Melanomas de cabeza y cuello. Un tema siempre polémico (Parte II)** *Oswaldo González Aguilar MAAC FACS*

15

### Presentación de Caso

**Malformación arteriovenosa gigante facial del adulto. Resección y reconstrucción con colgajos libres.** *Patricio Lynn, MAAC, Víctor Trouchat, MAAC, Manuel R. Montesinos MAAC, FACS, Daniel L. Debonis, MAAC, FACS.*

35

**Schwannoma de glosofaríngeo. Causa infrecuente de tumor parafaríngeo.** *Manuel R. Montesinos, MAAC, FACS, Paula C. Ferro, MAAC, Alejandro Iotti.*

39

Publicación Oficial de la Asoc. Arg. de Cirugía  
**Correspondencia y suscripciones:**  
M. T. de Alvear 2415 - (1122) Cap. Fed.  
Tel.: 4822-6489 / 4822-2905-3649  
FAX N° (054-11) 4822-6458  
E-mail: info@aac.org.ar - revista@aac.org.ar

### Producción gráfica:

GM - Mansilla E., Mansilla N., Irrera M. S/H  
Cdo. Rivadavia 3330 - (B1874FUH) Pcia. de Buenos Aires  
Tel./Fax: 4205-2497/6644 L. Rot.  
e-mail: info@graficagm.com.ar  
Website: www.graficamansilla.com.ar

PRESIDENTE Dr. Norberto A. Mezzadri	<b>Instructions to the authors. Argentinean Academy of Surgery Members. Editorial Guidelines.</b>	III IX
VICEPRESIDENTE 1° Dr. Luis T. Chiappetta Porras	<b>Original Papers</b>	
VICEPRESIDENTE 2° Dr. Ricardo A. Torres	<b>Unsuspected N2 in patients with clinical stage IA Non-Small Cell Lung Cancer: impact of current staging and tumor location.</b> <i>Leonardo Pankl, Gustavo Lyons, Matias Lescano, Eugenia Di Pietro, Domingo Chimondeguy.</i>	1
SECRETARIO GENERAL Dr. Javier C. Lendoire	<b>Tissue engineering and surgery of the abdominal wall: a prototype of bio-prosthesis.</b> <i>Claudio Brandi MAAC, Mariana Ambrosis, Carlos Barraud, Pablo Argibay MAAC.</i>	7
SECRETARIO DE ACTAS Dr. Pablo Capitanich	<b>Update</b>	
TESORERO Dr. Gustavo L. Rossi	<b>Head and neck melanoma. An always polemic issue (Part II)</b> <i>Oswaldo González Aguilar MAAC FACS</i>	15
PROFESOR Dr. Diego L. Sinagra	<b>Case Report</b>	
VOCALES TITULARES Dr. Roberto A. Cerutti Dr. Carlos M. Canullán Dr. Angel M. Minetti Dr. Angel M. Vannelli	<b>Adult Giant Facial Arteriovenous Malformations. Resection and Reconstruction with Free Flaps.</b> <i>Patricio Lynn, MAAC, Víctor Trouchet, MAAC, Manuel R. Montesinos MAAC, FACS, Daniel L. Debonis, MAAC, FACS.</i>	35
VOCALES SUPLENTE Dr. Matías B. Quesada Dr. Mariano L. Bregante Dr. Maximiliano Bun Dr. Carlos F. Candia Dr. Juan A. Salceda Dr. Gustavo M. Stork	<b>Glossopharyngeal schwannoma. Infrequent cause of parapharyngeal tumour.</b> <i>Manuel R. Montesinos, MAAC, FACS, Paula C. Ferro, MAAC, Alejandro Iotti.</i>	39
CONSEJO CONSULTIVO Dr. Alejandro S. Oría Dr. Eduardo Cassone Dr. Eduardo de Santibañes Dr. Claudio Iribarren Dr. Octavio A. R. Gil		
DIRECTOR Dr. Martín E. Mihura		
CIRUJANOS MAESTROS Achával Ayerza, Horacio (1998) + Acosta, Juan M. (2008) Ahualli, Antonio (2001) Baro, Manuel R. (2001)+ Benaim, Fortunato (2004) Beveraggi, Enrique M. (2001) Curutchet, H. Pablo (2008) Defelitto, Jorge R. (2012) García Casella, Miguel A. (2006) Garriz, Roberto A. (1992)+ Gramática, Luis (2011) Gutiérrez Maxwell, Vicente P. (2000) Heidenreich, Arturo (2007) Hülkamp, Pedro (2009) Lange, Wolfgang G. (2001) Laurence, Alberto E. (1985)+ Mainetti, José M. (1976)+ Manrique, Jorge (1999)+ Martínez Marull, Alfredo (2002) Martini, Roald B. (2004) Mazzariello, Rodolfo M. (2005)+ Mc Lean; Leonardo H. (2010) Moroni; Jorge M. (2003) Nallar, José (2009) Olaciregui, Juan C. (2007) Oría, Alejandro S. (2012) Ortiz, Frutos E. (2005) Perera, Santiago G. (2003)+ Pradier, Roberto N. (2010) Santángelo, Héctor D. (2006) Sivori, Enrique A. (2011) Uriburu, Julio V. (1983)+		
	Publicación Oficial de la Asociación Argentina de Cirugía <b>Correspondencia y suscripciones:</b> M. T. de Alvear 2415 - (1122) Cap. Fed. Tel.: 4822-6489 / 4822-2905-3649 FAX N° (054-11) 4822-6458 E-mail: info@aac.org.ar - revista@aac.org.ar	

## REVISTA ARGENTINA DE CIRUGÍA REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

La REVISTA ARGENTINA DE CIRUGÍA es el órgano oficial de la Asociación Argentina de Cirugía de aparición trimestral. Considerará para la publicación artículos relacionados con diversos aspectos de la cirugía que se someten a un proceso de arbitraje por pares (peer review system) a simple ciego, con formulario ad hoc. Podrán versar sobre investigación clínica o experimental, conferencias, artículos originales inéditos, revisiones actualizadas, presentación de casos, cartas al Director y otras formas de publicación que resulten aceptadas por el Consejo Editorial. Deben todos ser inéditos. Ningún material publicado podrá ser reproducido parcial o totalmente sin la previa autorización del Consejo Editorial de la Revista.

Las opiniones vertidas en los trabajos son de exclusiva responsabilidad de los autores. El Consejo Editorial se reserva el derecho de efectuar correcciones gramaticales, de estilo y otras dependientes de las necesidades de impresión.

Los trabajos aceptados para su publicación pueden ser objeto de un Comentario Editorial.

- Envíe *original* del escrito en español, en soporte electrónico en programa Word, Times New Roman 12. Escriba a doble espacio en hoja de tamaño A4, 36 renglones y con no menos de 3 cm de margen izquierdo y el apellido del primer autor en el rincón superior derecho de cada página. Prepare el escrito como sigue: 1) *página del título y autores*; 2) *resumen y abstract*; 3) *texto*; 4) *bibliografía*; 5) *figuras (incluye fotografías, dibujos, algoritmos, esquemas, etc.)* 6) *tablas* y 7) *leyendas*. Numere las páginas en forma consecutiva, empezando con la página del título como página 1 y finalizando con la página de las leyendas de fotos y/o esquemas.

- El artículo original no debe exceder de 12 páginas escritas y ser proporcionalmente corto en las ilustraciones y tablas a incluir.

- La presentación de casos debe contar con *resumen y abstract* según indicación del Scientific Style and Format del Council of Science Editors (2002).

El *texto* para los informes de casos no debe exceder las 4 páginas escritas a doble espacio. Si las tablas o ilustraciones son incluidas, el texto debe ser reducido. Los informes de casos con una extensión mayor no serán considerados para su publicación.

- Las *referencias bibliográficas* deben ser seleccionadas y pertinentes al artículo presentado. Excepto en las revisiones actualizadas (collective reviews), los artículos originales no deben tener más de 20 citas y los informes de casos, 5.

### Página del Título

- Dé al artículo un título que no exceda las 2 líneas de 50 caracteres cada una. Incluya los nombres de los autores que realmente participaron en el diseño, elaboración y ejecución del trabajo, con el grado académico más destacado. Incluya el nombre y el lugar de la institución donde se realizó el trabajo.
- Si el artículo ha sido presentado en un Congreso o Jornada, provea un pie de página con el nombre, lugar y fecha de la reunión.

### Resumen

- Escriba un resumen estructurado (en español e inglés) de 100 a 250 palabras; el resumen estructurado consta de los antecedentes (background), objetivo (objective), lugar de aplicación (setting), diseño (design), población (population), método (method), medidas de evaluación (outcome measures), resultados (results) y conclusiones (conclusions). Se escribirá en forma puntual (no narrada).

### Texto

- Debe estar organizado como sigue: *Introducción, Material y Métodos, Resultados y Discusión*.
- Las *referencias bibliográficas* deberán ser pertinentes al tema; se colocarán en orden numérico de aparición en el texto, debiendo figurar el número correspondiente al lado de cada cita. Se dispone que las citas deben llevar el siguiente orden

de localización: año, N° de volumen, página inicial y final. Identifique las referencias en el texto con números arábigos en la misma línea de texto. No citar comunicaciones personales, manuscritos en preparación y otros datos no publicados ni verificables. No se aceptarán citas bibliográficas que no sean comprobables con los trabajos originales y se desaconseja citas de resúmenes y revistas electrónicas. Escriba las referencias a doble espacio en una hoja separada. Controle 2 veces las referencias para evitar repeticiones.

- Todas las *abreviaturas* deben ser definidas entre paréntesis luego de la(s) palabra(s) completa(s), la primera vez que se utilice(n). No colocar abreviaturas en los resúmenes.

- Los análisis estadísticos deben ser especificados al final de la sección Método.

- Escriba los *agradecimientos* incluyendo los subsidios o becas recibidos al finalizar el texto antes de las citas bibliográficas.

#### Tablas

Deben ser presentadas en hojas separadas a doble espacio cada una con un número arábigo y título precedente con notas explicativas y leyendas debajo si fuera necesario. Identifique las abreviaturas usadas al pie de las tablas. Incluya el permiso escrito del autor y editor si reproduce cualquier tabla previamente publicada. Las tablas deben ser lo suficientemente explicativas por sí mismas y no deben repetir el texto o las ilustraciones. No deben contener líneas verticales.

#### Figuras (gráficos, dibujos o fotos)

Envíe las ilustraciones en una definición igual o mayor a 300 dpi. Si existen 2 partes de una misma ilustración (parte A y B) deben enviarse por separado. Los gráficos se recomienda, sean remitidos en archivos confeccionados en programas Word y/o Excel o Illustrator.

Deben tener la suficiente claridad y definición para que se mantengan luego de su reducción para publicar.

Todos deben tener una leyenda y las abreviaturas explicadas.

Deben enviarse como archivos separados; no anidados dentro del archivo de texto.

#### Investigación en Seres Humanos

Especifique si el trabajo ha sido aprobado por el Comité institucional de Ética actuante o las pautas éticas seguidas por los investigadores/autores con el consentimiento informado. En investigación con animales también deberán ser controlados por el Comité Institucional de Ética, y/o en acuerdo con el Manual de Ética y Deontología del Cirujano (Asoc. Argent. Cirugía - 1996).

#### Conflictos de Interés

La Revista solicita a los autores que revelen cualquier asociación comercial que pueda originar un conflicto de interés en relación con el manuscrito. Todos los subsidios o recursos usados en el trabajo se agradecerán como tal en un pie de página.

#### Enunciado de Responsabilidad Científica. Publicación Exclusiva (carta adjunta al manuscrito enviado), debe decir:

Certifico que ningún material del trabajo presentado ha sido publicado previamente y no se encuentra actualmente en consideración para ser presentado en simposios, libros, como artículos a publicar por invitación o publicación preliminar de cualquier clase excepto en resúmenes de no más de 300 palabras.

Firma de Autor(es)

#### Verifique antes de enviar su artículo:

- Ilustraciones claramente descriptas según instrucciones.
- Numere todas las páginas.
- Artículo escrito a doble espacio.
- En página inicial, destaque el autor que contestará la correspondencia con dirección, teléfono, y e-mail completo.
- Firma por todos los autores de los enunciados de Responsabilidad Científica y publicación exclusiva.
- Referencias bibliográficas completas, en orden numérico.
- Inclusión de permiso para reproducir o adaptar ilustraciones y tablas.
- Consentimiento informado del paciente por fotografías a publicar.

## REVISTA ARGENTINA DE CIRUGÍA INSTRUCTIONS FOR PUBLICATION

The ARGENTINE JOURNAL OF SURGERY is the official journal of the Argentine Association of Surgery, published quarterly. It will consider for publication articles related to different aspects of surgery, which will be subject to a blind peer review system through a specific form. The articles may refer to clinical or experimental research, conferences, original unpublished articles, collective reviews, case presentation, letters to the Director and other forms of publication accepted by the Editorial Board. Every article must be unpublished. No published material may be reproduced in whole or in part without the prior consent of the Editorial Board of the Journal.

Opinions given in the papers are the exclusive responsibility of their authors. The Editing Board will have the right to correct the grammar, style and other aspects, depending on printing needs.

Papers accepted for publication may be used for Editorial Comments.

- Send a text file in Word through the Internet, using font Times New Roman 12. Using double space, A4 paper, 36 lines and at least 3 cm left margin. Write the first author's last name on the upper right corner of each page. Organize the paper as follows: 1) *title and authors page*; 2) *abstract*; 3) *text*; 4) *bibliography*; 5) *illustrations* 6) *tables*; 7) *legends*. Number the pages consecutively starting with the title page as page 1 and ending with the illustration and/or graph legend page.

- The original article must not exceed 12 written pages and the extension of illustrations and tables included must be proportional.

- Case reports must have an abstract in accordance with the Scientific Style and Format of the Council of Science Editors (2002).

The text of case reports must not exceed 4 pages written with double space. If tables or illustrations are included, the text must be reduced. Longer case reports will not be considered for publication.

- *Bibliographic references* must be selected and relevant to the article presented. Except for collective reviews, original articles must not have more than 20 citations and case reports, 5.

### Title page

- Give the article a title of no more than 2 lines of 50 characters each. Include the names of authors who actually participated in the design, drafting and execution of the paper with the highest academic degree. Include the name and location of the institution where the work was carried out.

- If the article has been presented at a congress or conference, write a footnote with the name, place and

date of the event.

### Summary

- Write a structured summary (in Spanish and English) of 100 to 250 words for an original article. A structured summary is composed of a background, objective, setting, design, population, method, outcome measures, results and conclusions. It will be written by items, not narrated.

### Text

- It must be organized as follows: *Introduction, Material and Methods, Results and Discussion*.

- *Bibliographical references* must be relevant to the subject. They will be written in numerical order in the text, ordered by the last name of the first author, and each citation must have the relevant number next to it. Citations must follow this order: year, volume number, first and last page. Identify references in the text with Arabic numerals on the same text line. Do not cite personal communications, unfinished drafts and other unpublished and unverifiable data. Bibliographic citations that cannot be checked with the original texts will not be accepted. We advise against citing summaries and electronic journals. Write references with double space in a separate sheet of paper. Double check references in order to avoid repetition.

- Every *abbreviation* must be defined between brackets the first time it is used, following the spelled out form. Do not write abbreviations in summaries.

- Statistical analysis must be specified at the end of the section Method.

- Write the *acknowledgements* including grants or scholarships received at the end of the text, before bibliographical citations.

### Tables

They must be presented in separate sheets with double space, each one numbered with an Arabic numeral and title before with the explanatory notes and legends below if necessary. Identify abbreviations used below tables. Include the written consent of the author and editor if you reproduce a table that has already been published. Tables must be self explanatory and must not repeat the text or illustrations. Tables should not contain vertical lines.

### Figures (graphs, drawings or pictures)

Send the artwork on equal or higher definition than 300 dpi. If there are two parts of the same figure (Part A and B) these ones must be sent separately. The graphics are recommended to be submitted in Word, Excel and / or Illustrator files.

Each one must have a legend and abbreviations must be explained. Submit illustrations as individual files; not posted into the text file

### Research on human beings

Specify if the work has been approved by the acting Institutional Ethics Board or by the ethical rules followed by researchers/authors with informed consent. In the case of research with animals, it must also be controlled by the Institutional Ethics Board and/or in accordance with the Ethics and Deontology Manual for Surgeons (Argentine Surgery Association, 1996).

### Conflicts of interest

The journal requires authors to reveal any business association that may give rise to a conflict of interest in relation to the manuscript. Any grant or resources used in the work will be acknowledged in a footnote.

### Scientific Responsibility and Exclusive Publication Statement (letter attached to the manuscript sent), it must read as follows:

I certify that no part of the manuscript submitted, or as a whole, has been published before or is currently under consideration for presentation at symposiums, books, articles to be published by invitation or preliminary publications of any kind, except in summaries of no more than 300 words.

Signature of author(s)

#### Before sending your article, check the following:

- Illustrations clearly described in accordance with the instructions.
- Number every page.
- Article written with double space.
- In the first page, indicate the author that will answer mail with complete address, phone numbers and e-mail address.
- Signature by every author of Scientific Responsibility and Exclusive Publication statements.
- Complete bibliographical references in numerical order.
- Include of written consent to reproduce or adapt illustrations and tables.
- Informed consent of patient for photographs to be published.

## REVISTA ARGENTINA DE CIRUGÍA REGULAMENTO PARA PUBLICAÇÕES

A REVISTA ARGENTINA DE CIRURGIA é o órgão oficial da Associação Argentina de Cirurgia, publicada trimestralmente. Para sua publicação, serão considerados os artigos relativos a diversos aspectos da cirurgia submetidos a um processo de revisão cega por pares (peer review system), com o formulário ad hoc. Os temas poderão versar sobre pesquisa clínica ou experimental, conferências, artigos originais inéditos, revisões atualizadas, apresentação de casos, cartas para o Diretor e outras formas de publicação aceitas pelo Conselho Editorial. Todos os trabalhos devem ser inéditos. O material publicado não poderá ser reproduzido parcial ou totalmente sem autorização prévia do Conselho Editorial da Revista.

As opiniões emitidas nos trabalhos são de exclusiva responsabilidade dos autores. O Conselho Editorial se reserva o direito de corrigir erros gramaticais, de estilo e outros necessários para a impressão.

Devido aos custos de correio, os trabalhos não serão sempre devolvidos a seus autores, mas as ilustrações serão devolvidas. Os trabalhos incompletos não serão aceitos para sua revisão editorial.

Os trabalhos aceitos para ser publicados podem ser objeto de um Comentário Editorial.

- Envie *original* do trabalho em espanhol além de uma cópia em formato eletrônico em programa Word, fonte Times New Roman 12. Escreva com espaçamento duplo, A4, 36 linhas e com não menos de 3 cm da margem esquerda, e o sobrenome do primeiro autor no canto superior direito de cada página. O texto deve ser preparado da maneira a seguir: 1) *página do título e autores*; 2) *resumo e abstract*; 3) *texto*; 4) *bibliografia*; 5) *tabelas* 6) *figuras* e 7) *legendas*. As páginas devem ser numeradas correlativamente, começando pela página do título como página 1 e concluindo com a página das legendas das fotos e/ou esquemas.
- O artigo original não deve exceder as 12 páginas com texto, e deve ser proporcionalmente curto nas ilustrações e nas tabelas a ser incluídas.
- A apresentação de casos deve ter resumo e abstract, segundo as indicações da Scientific Style and Format do Council of Science Editors (2002). Os textos para os relatórios de casos não deve exceder as 4 páginas com espaçamento duplo do texto. Se as tabelas ou ilustrações forem incluídas, o texto deve ser reduzido. Os relatórios de casos com extensão maior não serão considerados para ser publicados.
- As referências bibliográficas devem ser escolhidas e pertinentes ao artigo apresentado. Salvo nas revisões atualizadas (collective reviews), os artigos originais não devem ter mais de 20 citações e os relatórios de casos, 5.

### Página do Título

- O título do artigo não deve superar as 2 linhas de 50 caracteres cada uma. Inclua os nomes dos autores que realmente participaram no desenho, elaboração e execução do trabalho, com o grau acadêmico mais destacado. Inclua, também, o nome e o local da instituição onde o trabalho foi realizado.
- Se o artigo foi apresentado em um Congresso ou Jornada, inclua uma nota de rodapé com o nome, o local e a data da reunião.

### Resumo

- Escreva um resumo estruturado (em espanhol e em inglês) de 100 até 250 palavras para um artigo original. O resumo estruturado contém os antecedentes (background), objetivo (objective), local de aplicação (setting), desenho (design), população (population), método (method), medidas de avaliação (outcome measures), resultados (results) e conclusões (conclusions). Será escrito em forma pontual (não narrada).

### Texto

- Sua organização deve ter: Introdução, Material e Métodos, Resultados e Discussão.
- As referências bibliográficas devem ser pertinentes ao tema, e devem incluir, se for possível, autores argentinos. Serão colocadas em ordem numérico no texto, segundo o sobrenome do autor inicial, e deverá aparecer o número correspondente junto a cada citação. A ordem de localização das citações deve ser: ano, n° de volume, página inicial e final. Identifique as referências no texto com números arábicos na mesma linha do texto. Não devem

ser citadas comunicações pessoais, manuscritos em preparação e outros dados não publicados nem verificáveis. Não serão aceitas as citações bibliográficas que não possam ser comprovadas com os trabalhos originais. Não são aconselháveis as citações de resumos e revistas eletrônicas. Escreva as referências com espaçamento duplo em folha separada. Controle as referências duas vezes para evitar repetições.

- Todas as siglas devem ser colocadas, quando aparecem pela primeira vez, entre parênteses precedidas da forma completa do nome. Nos resumos, não devem ser colocadas siglas.
- As análises estatísticas devem ser especificadas no final da seção Método.
- Os agradecimentos devem incluir os subsídios ou bolsas recebidos e devem ser escritos ao concluir o texto, antes das citações bibliográficas.

#### Tabelas

Devem ser apresentadas em folha separada, com espaçamento duplo cada uma, com um número arábico e título prévio, com notas explicativas e legendas embaixo, se corresponder. Identifique as siglas usadas debaixo das tabelas. As autorizações escritas do autor e do editor devem ser incluídas ao reproduzir uma tabela previamente publicada. As tabelas devem ser suficientemente explicativas por si próprias e não devem repetir o texto nem as ilustrações.

#### Figuras (gráficos, desenhos ou fotografias)

Enviar o ilustrações de uma definição igual ou maior que 300 dpi. Se houver 2 partes de uma mesma ilustração (parte A e parte B), elas devem ser enviadas separadas. Os gráficos são recomendados para serem apresentadas em arquivos do Word feitas em programas e / ou Excel u Illustrator.

#### Pesquisa em Seres Humanos

Deverá especificar se o trabalho foi aprovado pelo Comitê Institucional de Ética em vigor, ou pelas normas éticas utilizadas pelos pesquisadores/autores com a aprovação informada. No caso de pesquisa com animais, os trabalhos deverão ser controlados também pelo Comitê Institucional de Ética e Deontologia do Cirurgião (Assoc. Argent. Cirurgia - 1996).

#### Conflito de Interesse

A Revista requer que os autores revelem qualquer associação comercial que possa provocar um conflito de interesse em relação ao manuscrito. Todos os subsídios ou recursos usados no trabalho serão agradecidos em uma nota de rodapé.

#### Enunciado de Responsabilidade Científica.

**A Publicação Exclusiva (carta anexa ao manuscrito enviado) deve dizer:**

Certifico que nenhum material do trabalho apresentado foi publicado previamente, e não é considerado, na atualidade, para ser apresentado em simpósios, livros, como artigos a ser publicados por convite ou publicação preliminar de nenhum tipo, exceto em resumos de não mais de 300 palavras.

Assinatura do(s) autor(es)

#### Verifique antes de enviar seu artigo:

- Ilustrações claramente descritas, segundo as instruções.
- Numere todas as páginas.
- Artigo escrito com espaçamento duplo.
- O autor que responderá a correspondência deverá ser destacado, na página inicial, com endereço, telefone, fax e correio eletrônico completo.
- Assinatura dos enunciados de Responsabilidade Científica e publicação exclusiva por todos os autores.
- Referências bibliográficas completas, em ordem numérico-alfabética.
- Inclusão da autorização escrita para reproduzir ou adaptar ilustrações e tabelas.
- Consentimento informado do paciente para fotografias a ser publicadas.

# REVISTA ARGENTINA DE CIRUGÍA

Publicación de la Asociación Argentina de Cirugía

---

**VOLUMEN 105**

**NÚMERO 1**

**SEPTIEMBRE 2013**

---

## ACADEMIA ARGENTINA DE CIRUGÍA

### COMISIÓN DIRECTIVA 2013 - 2014

PRESIDENTE

Dr. Norberto A. Mezzadri

VICEPRESIDENTE

Dr. Jorge R. Defelitto

SECRETARIO GENERAL

Dr. Juan Pekolj

SECRETARIO ANUAL

Dr. Nicolás A. Rotholtz

TESORERO

Dr. Manuel R. Montesinos

DIRECTOR DE PUBLICACIONES Y PRENSA

Dr. Jorge L. Manrique

DIRECTOR DE BIBLIOTECA Y ARCHIVO

Dr. Oscar C. Andriani

VOCAL 1º

Dr. Carlos G. Ocampo

VOCAL 2º

Dr. Marcelo F. Figari

**ACADEMIA ARGENTINA DE CIRUGÍA**

## EX-PRESIDENTES

1913 - Antonio Gandolfo	1963 - Alberto E. Baila
1914 - Pascual Palma	1964 - Guillermo E. Belleville
1915 - Marcelino Herrera Vegas	1965 - Juan R. Michans
1916 - Pedro Chutro	1966 - José E. Rivarola
1917 - Marcelo Viñas	1967 - Diego E. Zabaleta
1918 - Máximo Castro	1968 - Héctor Marino
1919 - David F. Prando	1969 - Alfredo Llambías
1920 - Daniel Cranwell	1970 - Rodolfo Varela Chilense
1921 - Eduardo F. Beláustegui	1971 - Adolfo M. Rey
1922 - Enrique Finochietto	1972 - Jorge Sánchez Zinny
1923 - Enrique Bazterrica	1973 - Juan C. Casiraghi
1924 - José M. Jorge	1974 - Julio V. Uriburu
1925 - Luis A. Tamini	1975 - Armando G. Russo
1926 - Arturo Zabala	1976 - Andrés A. Santas
1927 - Armando R. Marotta	1977 - Guillermo F. Cottini
1928 - José Arce	1978 - Alberto E. Laurence
1929 - Oscar Copello	1979 - Angel N. Bracco
1930 - Roberto Solé	1980 - Enrique P. Viacava
1931 - Alejandro Ceballos	1981 - Wolfgang G. Lange
1932 - Adrián J. Bengolea	1982 - Clemente J. Morel
1933 - Rodolfo A. Rivarola	1983 - Jorge Manrique
1934 - Rodolfo E. Pasman	1984 - Roberto A. Gárriz
1935 - Manuel Ruiz Moreno	1985 - Rubén Siano Quirós
1936 - Bartolomé N. Calcagno	1986 - Juan J. Fontana
1937 - Adolfo N. Landívar	1987 - Eduardo Schieppati
1938 - Delfor del Valle	1988 - Federico R. Pilheu
1939 - Ricardo Rodríguez Villegas	1989 - Santiago G. Perera
1940 - Tomás B. Kenny	1990 - Fortunato Benaim
1941 - Alberto Rodríguez Egaña	1991 - Miguel A. Figueroa
1942 - Alberto Gutiérrez	1992 - Horacio Achával Ayerza
1943 - Carlos J. Allende	1993 - Enrique M. Beveraggi
1944 - Pedro Jáuregui	1994 - Manuel A. Casal
1945 - Oscar Ivanissevich	1995 - Eduardo R. Trigo
1946 - Vicente Gutiérrez	1996 - Vicente P. Gutiérrez
1947 - Luis E. Paglieri	1997 - Humberto Faraoni
1948 - Angel F. San Martín	1998 - E. Roberto Vidal
1949 - Osvaldo Mazzini	1999 - Pedro Hülkamp
1950 - Ricardo Donovan	2000 - Roberto N. Pradier
1951 - Alejandro J. Pavlovsky	2001 - Jorge A. Sívori
1952 - Ernesto Cornejo Saravia	2002 - Arturo Heidenreich
1953 - José A. Caeiro	2003 - Leonardo Mc Lean
1954 - Juan C. Bidart Malbrán	2004 - Osvaldo González Aguilar
1955 - José Vals	2005 - Alejandro S. Oría
1956 - Mario M. Brea	2006 - Alfredo Martínez Marull
1957 - Julio Diez	2007 - Fernando Bonadeo Lassalle
1958 - Carlos E. Ottolenghi	2008 - Héctor D. Santángelo
1959 - Carlos Velasco Suárez	2009 - Eduardo de Santibañes
1960 - Marcelo Gamboa	2010 - Enrique A. Sívori
1961 - Aníbal S. Introzzi	2011 - H. Pablo Curutchet
1962 - Iván Goñi Moreno	

**ACADEMIA ARGENTINA DE CIRUGÍA****Secretarios Generales**

1913 - 1918	Daniel J. Cranwell	1972 - 1976	Guillermo F. Cottini
1918 - 1923	José M. Jorge	1976 - 1980	Wolfgang G. Lange
1923 - 1928	Oscar Copello	1980 - 1984	Rubén Siano Quirós
1928 - 1933	Rodolfo E. Pasman	1984 - 1988	Santiago G. Perera
1933 - 1938	Ricardo Rodríguez Villegas	1988 - 1992	Enrique M. Beveraggi
1938 - 1943	Pedro Jáuregui	1992 - 1995	Miguel A. Gómez
1943 - 1948	Osvaldo F. Mazzini	1995 - 1996	Dino B. Sfaricich
1948 - 1953	Marcelino J. Vernego	1996 - 2000	Jorge A. Sívori
1953 - 1958	Carlos Velasco Suárez	2000 - 2004	Alejandro S. Oría
1958 - 1963	Guillermo L. Belleville	2004 - 2008	Eduardo de Santibañes
1963 - 1968	Alfredo Llambías	2008 - 2012	Norberto A. Mezzadri
1968 - 1972	Juan C. Casiraghi	2012 - 2016	Juan Pekolj

**Miembros Honorarios Nacionales**

2008 - Acosta, Juan M.	(1981)	1979 - Laurence, Alberto A.	(1960)
1992 - Benaim, Fortunato	(1963)	2008 - Martínez Marull, Alfredo	(1987)
1995 - Beveraggi, Enrique M.	(1975)	2005 - Mc Lean, Leonardo H.	(1985)
2009 - Bonadeo Lassalle, Fernando	(1971)	1994 - Moroni, Jorge M.	(1977)
2011 - de Santibañes, Eduardo	(1988)	2007 - Oría, Alejandro S.	(1985)
2006 - González Aguilar, Osvaldo	(1981)	1991 - Perera, Santiago G.	(1969)
2011 - Gramática, Luis	(1982)	2002 - Pradier, Roberto N.	(1969)
1998 - Gutiérrez, Vicente P.	(1971)	2010 - Santángelo, Héctor D.	(1979)
2004 - Heidenreich, Arturo	(1967)	2003 - Sívori, Jorge A.	(1977)
2001 - Hülkamp, Pedro	(1971)	2012 - Sívori, Enrique A.	(1976)
1983 - Lange, Wolfgang G.	(1960)	1999 - Vidal, E. Roberto	(1970)

**Miembros Eméritos**

2002 - Abelleira, Jorge H.	(1980)	1995 - Linares, Carlos A.	(1975)
2002 - Aguirre, Félix M.	(1982)	1979 - Loyudice, Francisco	(1956)
2002 - Alberti, Jorge E.	(1987)	1997 - Lucas, Miguel Ángel	(1976)
2004 - Angelillo Mackinlay, Tomás A.	(1989)	2003 - Margossian, Juan	(1984)
2003 - Artusi, Guillermo R.	(1989)	1976 - Martiarena, Lorenzo	(1950)
2011 - Astiz, Juan M.	(1976)	2011 - Martini, Roald B.	(1984)
2004 - Baldi, Julio	(1982)	2007 - Mihura, Martín E.	(1993)
1987 - Barrantes, Néstor E.	(1967)	2001 - Naveiro, Juan José	(1983)
2003 - Barrionuevo, Mario E.	(1876)	2008 - Obejero, Enrique	(1987)
2012 - Benati, Mario L.	(1994)	2001 - Olaciregui, Juan Carlos	(1977)
2008 - Bernardello, Edgardo T. L.	(1978)	2002 - Paladino, Alberto M.	(1986)
1990 - Bianchi Donaire, Pedro M.	(1971)	2009 - Papendieck, Cristóbal	(1992)
2004 - Campana, Juan Manuel	(1980)	2004 - Pardo, Orlando B.	(1989)
1997 - Cervini, Osvaldo E.	(1975)	2010 - Pataro, Eduardo	(1993)
2011 - Cherjovsky, Mario R.	(1988)	1991 - Piégari, Mario N.	(1975)
2003 - Chiesa, Dardo M. J.	(1987)	1976 - Pique, José A.	(1950)
2010 - Corbelle, Jorge L.	(1972)	2005 - Pujato, Raúl M.	(1981)
1983 - Couretot, Máximo F.	(1979)	2012 - Rosenberg, Moisés	(1988)
1998 - De Marco, Silvio	(1983)	1988 - Rubianes, Carlos E.	(1969)
2006 - Decoud, Jorge A.	(1985)	2003 - Sampere, Carlos T.	(1976)
1995 - Duran, Manuel O.	(1979)	1985 - Sfaricich, Dino B.	(1999)
1990 - Dussaut, Alejandro	(1973)	2011 - Spector, Carlos H.	(1984)
2009 - Enrici, Ermenegildo A.	(1994)	1999 - Suarez, Aldo R.	(1988)
2011 - Esteva, Hugo	(1991)	1991 - Tiscornia, Osvaldo M.	(1979)
1993 - Farache, Salomón	(1985)	2011 - Vassallo, Bartolomé C.	(1995)
1992 - Fernández Valoni, Arsenio	(1973)	1991 - Viaggio, Juan A.	(1976)
1989 - Firpo, Carlos A.	(1970)	1982 - Viqueira Casal, José B.	(1963)
2007 - Galindo, Fernando	(1995)	1991 - Vispo, Alfredo O.	(1980)
1996 - Giani, Camilo A.	(1970)	1996 - Waisman, Hipólito J.	(1985)
1988 - Gil Mariño, Juan A.	(1969)	1993 - Welsh, Patricio	(1970)
1998 - Grosso, Ricardo M.	(1980)	1985 - Yavicoli, Oscar A.	(1970)
1985 - Gruart, Federico J.	(1970)		
1993 - Lacour, Raúl	(1976)		
1992 - Lareo, Carlos G.	(1977)		

**ACADEMIA ARGENTINA DE CIRUGÍA****Miembros Académicos**

1994 - Ahumada, Juan Carlos	(1988)	2011 - Figari, Marcelo F.	(2003)
2002 - Albertengo, Juan Carlos	(1995)	2006 - García, Hugo A.	(2001)
2012 - Alen González, Benito	(2006)	2003 - Giménez, Mariano E.	(1998)
2002 - Almanza, José M.	(1994)	1999 - Graziano, Alfredo	(1993)
1993 - Álvarez Rodríguez, Juan E.	(1987)	1993 - Grinspan, Ricardo M.	(1988)
2010 - Andriani, Oscar C.	(2005)	1984 - Gutiérrez, Luis V.	(1978)
1998 - Apestegui, Carlos A.	(1989)	1987 - Hurtado Hoyo, Elías	(1981)
2003 - Argibay, Pablo F.	(1997)	2010 - Hyon, Sung Ho	(2004)
2006 - Arozamena, Carlos J.	(1995)	2011 - Imventarza, Oscar C.	(2005)
1983 - Barredo, Claudio	(1977)	1997 - Iribarren, Claudio	(1992)
1993 - Bumaschny, Eduardo	(1987)	2005 - Lamy, Roberto H.	(2000)
2003 - Bun, René F.	(1994)	2008 - Latif, Jorge A.	(2002)
1997 - Buroni, José R.	(1991)	2008 - Lendoire, Javier C.	(2003)
2009 - Califano, Leonardo L.	(2004)	1997 - Manrique, Jorge L.	(1992)
1998 - Casalnuovo, Carlos A.	(1992)	2005 - Mezzadri, Norberto A.	(1998)
2009 - Cavadas, Demetrio	(2003)	2002 - Minetti, Angel Miguel	(1997)
2008 - Cerutti, Roberto A.	(2001)	2004 - Montesinos, Manuel R.	(1998)
1996 - Chiappetta Porras, Luis T.	(1991)	2004 - Muzzio, Santiago	(1991)
1997 - Ciardullo, Miguel A.	(1991)	2011 - Ocampo, Carlos G.	(2003)
1995 - Cimino, Conrado	(1990)	1996 - Ortiz, Frutos Enrique	(1966)
2008 - Covaro, Jorge A.	(2002)	2012 - Pardo, Hugo A.	(2006)
2009 - Curto, Oscar Cayetano	(1998)	2003 - Pekolj, Juan	(1998)
2001 - De Rosa, Roberto A.	(1986)	2012 - Rainone, Juan E.	(2007)
2005 - Debonis, Daniel L.	(1997)	2004 - Rijana, Rodolfo J.	(1998)
1998 - Defelitto, Jorge R.	(1996)	1999 - Rodríguez Martín, Jorge A.	(1993)
1980 - Diez, Julio A.	(1974)	1989 - Saad, Eduardo N.	(1984)
1998 - Donnelly, Eduardo J.	(1992)	2011 - Saco, Pedro A.	(2004)
2003 - Etcheverry, Ricardo M.	(1994)	2012 - Salariato, Osvaldo	(2007)
2007 - Fajre, Mirta L.	(2001)	2008 - Salomón, Mario	(2002)
2008 - Fernández Marty, Alfredo P.	(1997)	1991 - Simkin, David O.	(1986)
1989 - Ferraina, Pedro A.	(1983)	2012 - Vaccaro, Carlos A.	(2006)
2005 - Ferreres, Alberto R.	(1998)	2011 - Vannelli, Angel M.	(2005)
		2004 - Vuoto, Héctor D.	(1999)

**Miembros Asociados**

2008 - Altuna, Irene M. R.	2007 - Mc Cormack, Lucas
1999 - Badaloni, Adolfo E.	1999 - Merello Lardies, Jorge
2008 - Berkowski, Darío E.	2005 - Ojea Quintana, Guillermo M.
2011 - Brandi, Claudio D.	2010 - Reilly, Jorge A.
2003 - Casavilla, F. Adrián	2011 - Rossi, Gustavo L.
2009 - de la Torre, Alejandro M.	2009 - Rotholtz; Nicolás A.
2011 - Duhalde, Martín A.	2011 - Russi, Rodolfo H.
2007 - Grondona, Jorge P.	2010 - Sarotto, Luis E.
2006 - Hequera, Jorge A.	2011 - Serafini, Víctor H.
2011 - Kohan, Gustavo	2009 - Terrés, Marcelo C.
2007 - Leiro, Fabio O.	2008 - Tisminetzky, Gustavo J.
1997 - Lipinski, Alberto I.	1986 - Trainini, Jorge C.
2002 - Luciani, Wilfrido	1992 - Troiano, Rodolfo A.
2008 - Lucilli, Norberto	2010 - Wainstein, Daniel E.
2008 - Mattered, Francisco J.	2009 - Zandalazini, Hugo I.
2012 - Mazza, Oscar M.	

**ACADEMIA ARGENTINA DE CIRUGÍA****Miembros Correspondientes Nacionales**

1986 - Amarillo, Hugo R.	1997 - Lada, Paul E.
1967 - Andrada, Juan G.	2000 - Montenegro, Rolando B.
2000 - Beraudo, Mario A.	1981 - Navarini, Emilio A.
1992 - Bosch Andrada, Juan P.	1998 - Pérez Giménez, Pedro A.
2004 - Bracco, Ricardo A.	1995 - Rodríguez, Jorge Raúl
2001 - Campi, Osvaldo	2000 - Rodríguez, Sadi Vital
1999 - Cariello, Alberto	1994 - Rodríguez Otero, Juan Carlos
2007 - Cassone, Eduardo	1992 - Ruiz, Pedro L.
1997 - Castilla, Carlos E.	1993 - Secchi, Mario
1991 - Ciribe, Jorge R.	1986 - Seineldin, Semy
1999 - Deluca, Eduardo	2002 - Serra, Fernando O.
2003 - Florez Nicolini, Francisco	1991 - Sonzini Astudillo, Pablo E.
1994 - Gil, Octavio A. R.	2004 - Tellería, Andrés F.
2002 - Gramática, Luis (h)	1995 - Tomasini, Marcos
	1992 - Torres, Ricardo A.

**Miembros Correspondientes Extranjeros**

2002 - Belghiti, Jacques (Francia)	1975 - Mercadier, Mauricie (Francia)
1994 - Birolini, Dario (Brasil)	1993 - Moreno G., Enrique (España)
1994 - Bismuth, Henri (Francia)	1996 - Nin Vivo, Jorge (Uruguay)
2010 - Castaing, Denis (Francia)	1976 - Patiño, José F. (Colombia)
2010 - Ceconello, Iván (Brasil)	1995 - Pellegrini, Carlos (U.S.A.)
1976 - Clemente, A. (Venezuela)	2000 - Perissat, Jaques (Francia)
2012 - Devenis, Christos (Grecia)	1995 - Pinotti, Henrique W. (Brasil)
2006 - Díaz Faes, José (España)	1993 - Praderi, Raúl (Uruguay)
1978 - Duran S., Hipólito (España)	2002 - Rossi, N. Peter (U.S.A.)
1998 - Estape C., G. (Uruguay)	1996 - Rossi, Ricardo (Chile)
1976 - Flores E., Enrique (México)	1976 - Romo Diez, Xavier (México)
1993 - Gazzaniga, G. M. (Italia)	2008 - Russell, Thomas R. (U.S.A.)
2012 - Gruenberger, Thomas (Austria)	2004 - Salvadori, Bruno (Italia)
2006 - Hidalgo P., Manuel (España)	2004 - San Román T., J. M. (España)
1992 - Hugier, Michel (Francia)	2011 - Schmidt, Jan (Alemania)
2011 - Jaeck, Daniel (Francia)	1994 - Sonneborn, Ricardo (Chile)
1993 - Laffaje, Horacio A. (U.S.A.)	2007 - Strasberg, Steven (USA.)
1992 - Launois, Bernard (U.S.A.)	2008 - Sugarbaker, Paul H. (U.S.A.)
1992 - Lyra, Ezequiel (Chile)	1994 - Terz, José (U.S.A.)
2008 - Marescaux, Jacques (Francia)	1998 - Wexner, Steven (U.S.A.)

## EDITORIAL

## GUÍAS DE ESTILO PARA LA CONFECCIÓN DE MANUSCRITOS REVISTA ARGENTINA DE CIRUGÍA

### Título

El título debe ser lo más conciso posible y al mismo tiempo transmitir la idea central del trabajo; pero no debe ser general, ni difuso o impreciso. Lo ideal es que exprese la conclusión del trabajo y que incorpore en el mismo, las palabras claves que facilitarán la búsqueda bibliográfica posterior. No debe ser sólo una introducción al tema, ni tampoco meramente orientador de qué trata el trabajo. En lo posible, no debe incluir preguntas, ni referencias al lugar de trabajo o frases como «nuestra experiencia».

Ejemplo de un título incorrecto demasiado general:

*Mediastinitis en la cirugía cardiovascular.*

Título correcto:

Incidencia y tratamiento conservador de la infección esternal post cirugía cardíaca.

Ejemplo de un título incorrecto que incluye una pregunta:

*Endocarditis infecciosa en pacientes diabéticos. ¿Son un grupo de alto riesgo?*

Títulos correctos:

*La presencia de diabetes empeora la evolución de la endocarditis infecciosa (excluye la duda y expresa la conclusión del trabajo) o La presencia de diabetes aumenta la mortalidad a largo plazo de la endocarditis infecciosa.*

### Introducción

La Introducción debe extenderse entre 350 y 450 palabras, y debe seguir la siguiente secuencia lógica:

1. los antecedentes del tema o problema del trabajo,
2. el problema nuevo a tratar, y
3. el objetivo o propósito del trabajo.

Se debe comenzar describiendo los antecedentes del problema a tratar; o sea, lo que ya se sabe del tema; lo que ya está demostrado o establecido en el área. En esta sección no deben extenderse las referencias históricas, a no ser que sea fundamental para luego comprender para qué se hizo el trabajo. Todas las aseveraciones hechas en esta primera parte deberán acompañarse de las citas respectivas que las avalen; aunque sin ser excesivas.

Después de exponer lo que ya está aceptado del tema, el párrafo siguiente deberá incluir el planteo del problema a tratar; o sea, qué es lo que se desconoce o sobre qué hay dudas en el área (con las referencias bibliográficas respectivas), y

que serán estudiadas en el trabajo. En general, esta sección comienza con frases del tipo «Aunque el problema es XX, todavía no hay consenso sobre...» o «A pesar de que se demostró XX, no existe experiencia (o se desconoce)...» o «Se sabe que XX; sin embargo (pero)...». Este tipo de frases permitirá plantear cuáles son las dudas o los huecos del conocimiento que se pretenden abordar y solucionar.

Finalmente se plantean los objetivos o propósitos del trabajo, que deben ser explícitos, claros y concisos. Los objetivos tienen que ser concretos y pueden ser planteados en forma general pero precisa, y/o en forma particular o pormenorizada, aunque no demasiado pretensivos. No hay que olvidar la estrecha relación y concordancia que deberá existir entre los objetivos planteados y la conclusión del trabajo: por lo tanto, no se deben incluir objetivos que luego no serán cumplidos en el desarrollo del trabajo

### Material y métodos

En esta sección se describe la forma en que se desarrolló la investigación; o sea los pacientes o materiales (muestras de sangre, biopsias, encuestas, etc.) estudiados y los métodos (quirúrgicos, instrumentales, educativos, etc.) empleados, de acuerdo a los siguientes contenidos y secuencia:

#### *Pacientes o material*

- a. la población o muestra estudiada,
- b. el lugar de realización del estudio, y
- c. el lapso o momento en el que se llevo a cabo.

#### Métodos

- a. las técnicas empleadas,
- b. el diseño metodológico, y
- c. el tratamiento estadístico.

En primer lugar se debe exponer qué y cuántos pacientes (u otro material) fueron incorporados al estudio, en qué lugar se realizó el trabajo y en qué período de tiempo.

Las técnicas empleadas deberán incluir la forma de recolección de los datos (manual, electrónica, *on line*), el uso de bases de datos y, por otro lado, los procedimientos propiamente dichos relacionados con los pacientes (técnicas quirúrgicas, métodos de análisis, obtención de especímenes, etc.).

A continuación, el diseño metodológico in-

cluirá el tipo de estudio (prospectivo, retrospectivo, observacional, etc.), la forma de aleatorización si correspondiera, los criterios de inclusión y exclusión de pacientes, la inclusión de un grupo control si correspondiera y los puntos finales evaluados.

Por último, en el párrafo de análisis estadístico se deberá explicar cómo se recolectaron y cuál fue el tratamiento de los datos, así como las pruebas usadas y, si correspondiera, el cálculo del tamaño de la muestra y el *software* estadístico usado.

Las fallas más frecuentes en esta sección son la elección de un diseño inadecuado de la investigación, la falta o inadecuación del tratamiento estadístico, el tamaño insuficiente de la muestra y la falta de un grupo control comparativo.

## Resultados

En esta sección se consignan los hallazgos obtenidos por los autores después de haber seguido un método de investigación específico. Debe ser clara para demostrar que los resultados son la consecuencia lógica de la metodología implementada para apoyar la hipótesis o responder a la pregunta planteada en la introducción. No deben repetirse los métodos que fueron expuestos en la sección correspondiente.

### *En artículo de investigación*

Evitar repeticiones de lo expuesto en tablas, gráficos y cuadros. Es imprescindible mostrar los datos representativos, con omisión de aquellos innecesarios o consignados en otras secciones. El contenido de esta sección debe seguir la secuencia lógica racional y tener relación con los ítems presentados en «material y métodos». La redacción, de tipo descriptiva clara, concisa y precisa, permitirá conocer si el diseño del experimento/ investigación estuvo correctamente elaborado, fue efectivo y los efectos de una técnica (o su modificación) fueron comparados con procedimientos convencionales. Con respecto a las muestras, los resultados deben basarse en tamaños similares y homogéneos.

Las conclusiones deducidas de los datos siempre deben fundamentarse en la breve descripción de los criterios estadísticos aplicados que previamente fueron expuestos en «material y métodos».

En las pruebas estadísticas deben precisarse los niveles de significación pertinentes, la descripción de los parámetros, exposición de indicadores apropiados de error o incertidumbre (intervalos de confianza, elegibilidad de los sujetos de experimentación), detalles del proceso de aleatorización, existencia de complicaciones, especificación del número de observaciones perdidas y programa informático usado. No se omitirán los resultados negativos atingentes. Si los parámetros

estadísticos descriptos aparecen separados de los resultados y no se exponen los fundamentos de su elección, ofrecen escasa ayuda para su comprensión. Si, en cambio, aparece la «prueba de ji cuadrado» para tablas de contingencia 2 v 2, el hecho es suficientemente informativo.

La sección Resultados es indispensable para señalar con datos observados las hipótesis probadas y describir un nuevo conocimiento.

### *Presentación de caso clínico*

Como el resultado forma parte de la presentación del caso no merece mayores comentarios, excepto que siempre debe enunciarse el seguimiento y/o evolución final.

## Discusión

A diferencia de la Introducción, Material y Métodos y Resultados, en las que el estilo de redacción es descriptivo, la sección discusión se caracteriza por ser la única en la que el autor debe expresar opiniones personales, ya sea interpretando sus resultados, confirmando o descartando hipótesis, discutiendo las fortalezas o debilidades del estudio, rechazando las opiniones de otros autores, etc. Es así como el estilo de redacción de la discusión es argumentativo y se caracteriza por el empleo de «párrafos argumentativos» claros y sólidos. Aunque la mejor manera de aprender a redactar párrafos argumentativos es mediante el análisis del estilo de redacción de las revistas de alto impacto en idioma inglés, siempre es útil conocer previamente la estructura básica del párrafo argumentativo<sup>2</sup>.

La primera oración del párrafo se llama «oración temática o tópica» porque enuncia el tema o tópico que luego desarrollarán las siguientes tres a seis oraciones. La última oración puede recapitular el tema o servir de enlace para el párrafo siguiente, o cuando se trata del primer párrafo de la discusión puede enunciar la tesis. De este modo, los párrafos son los ladrillos de la argumentación que, cuando están bien ensamblados, brindan ese texto claro y ordenado que es indispensable en toda redacción científica.

### *Desarrollo de la discusión*

Siguiendo las direcciones del pensamiento, existen dos maneras clásicas de desarrollar una discusión: la deductiva y la inductiva.

La *deductiva* es la más empleada y se caracteriza por progresar de lo general a lo particular. Desde el primer párrafo el autor introduce la tesis del estudio y los principales resultados que la sustentan. Luego, cada uno de los temas particulares es tratado y agotado en el párrafo correspondiente, hasta que reaparece la tesis como conclusión final.

*Ejemplo de primer párrafo de una discusión deductiva:*

- Primera oración del párrafo: Nuestros resultados muestran que, en comparación con placebos y otros regímenes contra la diabetes, el tratamiento con rosiglitazone se asoció con un aumento significativo en el número de muertes por infarto de miocardio.
- Siguen 2 oraciones que desarrollan la oración temática.
- Oración final: Debido a que la exposición a rosiglitazone se ha difundido, el impacto del aumento en el riesgo cardiovascular podría ser substancial si fuera reproducido en estudios controlados con mayor número de pacientes.

(Nissen SE. y col, New Engl J Med, 2007)

Este trabajo consta de 9 párrafos. El primero tiene como idea temática los resultados obtenidos. La oración final de este primer párrafo presenta la tesis. A partir de aquí los restantes párrafos desarrollan sucesivamente los aspectos particulares que de ella se deducen.

La forma *inductiva* de estructurar la discusión consiste en discutir a lo largo de los primeros párrafos aspectos particulares del problema y en el último párrafo presentar la tesis como conclusión. Esta forma es común en los textos literarios, toda vez que el autor busca un efecto sorpresa con la tesis. Tiene el inconveniente, sin embargo, de desorientar al lector cuando se requiere mucha lectura para llegar a la tesis.

Según Baker<sup>1</sup> el problema de la estructura inductiva es que «no se puede tener al gato por mucho tiempo dentro de una bolsa». Por esto la estructura inductiva puede ser útil en textos literarios muy cortos pero es desaconsejable para textos científicos con más de tres párrafos. Por otro lado, en el texto científico la sorpresa no existe ya que el lector habitualmente comienza la lectura por el resumen.

La forma «*híbrida*» es una tercera manera de estructurar la discusión. Es muy utilizada en trabajos científicos y combina inducción con deducción. Consiste en iniciar la discusión mediante uno o dos párrafos inductivos que tratan un aspecto particular y luego introducir la tesis. Esta estructura es eficaz cuando los resultados del estudio no coinciden con la opinión general sobre el problema. En estos casos, si se inicia la discusión con uno o dos párrafos sobre la opinión general y luego se introduce la tesis que se le opone, el contraste produce un efecto importante.

*Ejemplo de discusión híbrida*

- Primera oración del primer párrafo: «Distintos autores apoyan el concepto que la obstrucción biliopancreática no solo inicia sino que también agrava la inflamación pancreática.
- Siguen 6 oraciones que desarrollan la precedente oración temática.

- Primera oración del segundo párrafo: Los resultados de nuestro estudio, sin embargo, no apoyan esta tesis. Siguen 6 oraciones que desarrollan esta oración interpretando los datos del estudio

Oria A, y col, Ann Surg, 2007

Esta discusión consta de 6 párrafos largos. El contraste entre el primer párrafo y la tesis atrapa la atención e induce a continuar la lectura.

**Errores a evitar**

La discusión es la parte del trabajo científico que debe transmitir un mensaje que no es otra cosa

que la tesis del estudio. Para ello el autor debe cumplir con las normas de la redacción científica, o sea debe ser ordenado, claro, preciso y conciso. Desafortunadamente, nuestra literatura quirúrgica abunda en textos confusos, extensos y desordenados que impiden la comprensión y apreciación del mensaje.

*Digresión*

Según el diccionario, se denomina «digresión» a romper el hilo del discurso y hablar en él de cosas que no tienen conexión con lo que se está tratando. En lenguaje vulgar es irse por las ramas. Es frecuente en estos casos que los autores opinen sobre métodos diagnósticos o terapéuticos que no han sido utilizados en el estudio, así como aspectos anatomopatológicos o clínicos que no han sido investigados. La digresión destruye la discusión, confunde y desorienta al lector, al extremo que no sabe si está leyendo un trabajo original o una monografía. Es cierto que en ocasiones la digresión es un recurso para esconder la pobreza del mensaje, pero en otras es un error involuntario que desmerece el valor del estudio.

*Desorden*

El desorden se debe a la falta de un plan para desarrollar la discusión. El primer paso es elegir la forma que tendrá la discusión: deductiva, inductiva o híbrida. A continuación se deben seleccionar los aspectos del estudio que serán discutidos y el número de párrafos que ocuparán. Cuando la discusión es ordenada no hay posibilidad de digresión ya que todo el texto está en estrecha conexión con el objetivo del estudio. La presencia de múltiples párrafos cortos es característica de digresión y desorden.

*Omisión de aspectos del estudio cuya discusión es imprescindible*

Los aspectos cuya discusión es imprescindible varían según la tesis del estudio. Si bien

siempre se deben citar y a veces también comentar las publicaciones más importantes sobre el tema, cuando la tesis del estudio se contrapone con otras tesis publicadas, la situación es compleja. Es necesario entonces señalar claramente las fortalezas y debilidades del estudio propio, así como también las fortalezas y debilidades de los estudios ajenos. Debe quedar bien clara la explicación de por qué los resultados y las tesis son diferentes.

Se debe recordar que los buenos revisores podrán no percibir las fortalezas del estudio pero siempre percibirán sus debilidades.

### *Ambigüedad*

La ambigüedad y la imprecisión son dos defectos frecuentes que restan claridad al estudio, desalientan al lector y son causa de rechazo del manuscrito o al menos de su revisión. Nada peor para un revisor que no comprender el sentido exacto de una frase o advertir una imprecisión cuando se discuten resultados. En ocasiones ambos defectos pueden subsanarse mediante una lectura atenta y la corrección del texto.

### *Prejuicio*

Un defecto imperdonable es omitir las citas de autores que sostienen ideas opuestas a las del autor. Cuando la omisión es obvia, el manuscrito es habitualmente rechazado.

### *Argumentación falaz*

Las falacias en la argumentación son fácilmente reconocibles por los revisores. La mayoría de las veces se originan en sesgos conscientes o inconscientes en la selección de pacientes. La argumentación falaz es causa de rechazo del trabajo ya que es un defecto que no puede ser corregido.

### *Conclusión*

La discusión no es la sección más importante del trabajo científico pero es fundamental para su publicación, ya que es la más difícil de redactar. Mientras que en Métodos y en Resultados la redacción se limita a frases descriptivas, en la Discusión el autor debe interpretar resultados y desarrollar una tesis, o sea que debe argumentar. Para esto es necesario un aprendizaje en la redacción de párrafos argumentativos que son los ladrillos con los que se construye una discusión.

Toda discusión debe tener un hilo conductor que transporte al lector desde el primer párrafo hasta la conclusión, y este proceso requiere planificación. Primero se debe elegir la estructura de la discusión (deductiva, inductiva o híbrida); luego se deben seleccionar los temas a discutir y el número de párrafos que ocuparán. Por lo general,

de 5 a 9 párrafos largos son suficientes. Los defectos característicos de la discusión deben ser evitados, siendo los más importantes y frecuentes la digresión, la omisión de temas cuya discusión es imprescindible, la ambigüedad, el prejuicio y la argumentación falaz.

### **Referencias bibliográficas**

1. Baker S. The complete stylist and handbook. Edif. Harper & Row, New York, 1989.
2. Oría A., Kohan G. Cómo escribir un trabajo científico y publicarlo. PROACI, decimocuarto ciclo, módulo 4, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, diciembre 2010.

### **Material Gráfico**

La Revista Argentina de Cirugía sólo incluirá en su edición impresa Tablas y Figuras. Las figuras incluyen diagramas, fotografías, algoritmos, esquemas, gráficos de barras, gráficos de torta, etc.

Tanto las tablas como las figuras deben ser autorreferenciales, es decir, deben explicarse por sí mismas, sin necesidad de recurrir al texto del artículo para comprenderlas.

Todas las abreviaturas utilizadas en tablas y figuras deben estar aclaradas al pie de las mismas, debajo de una raya horizontal (abreviatura, aclaración; abreviatura, aclaración; y así sucesivamente. Por ejemplo: Hto, hematocrito; GR, glóbulo rojo; Hb, hemoglobina). Las tablas sólo deben contener tres líneas horizontales; por favor, no incluya ninguna línea vertical. Las líneas requeridas son las que separan el título de la Tabla, los encabezamientos del resto, y la que indica la terminación de la Tabla. Las figuras de observaciones microscópicas llevarán el número valor de la ampliación efectuada (expresada en X).

Todos los valores numéricos deben estar acompañados de su unidad. Los decimales se separarán con un punto. Los números de hasta 4 cifras se escribirán sin espacio, punto ni coma (por ejemplo: 1357, 6893 y 3356). A partir de 5 cifras, se dejará un espacio cada 3 cifras (por ejemplo: 24 689, 163 865 y 9 786 432). Los años se escribirán sin separación, puntos ni comas.

Todas las tablas y figuras digitalizadas deberán ser enviadas con una resolución igual o mayor que 300 dpi. Por favor, tenga en cuenta que las figuras se publican en blanco y negro; por lo tanto, utilice distintas texturas para barras y figuras, en lugar de colores.



## ANÁLISIS DE N2 INSOSPECHADO EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS ESTADIO CLÍNICO IA: IMPACTO DE LA ESTADIFICACIÓN ACTUAL Y LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

Leonardo Pankl MAAC, Gustavo Lyons MAAC, Matias Lescano, Eugenia Di Pietro, Domingo Chimondeguy MAAC

SERVICIO DE CIRUGÍA TORÁCICA – HOSPITAL BRITÁNICO DE BUENOS AIRES

### RESUMEN

**Antecedentes:** La estadificación del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es esencial para definir el tratamiento, siendo primordial la afección ganglionar mediastínica (N2).

**Objetivo:** Determinar incidencia de afección insospechada N2 (estadio clínico IA, subdivisión vigente en T1a y T1b, localización lobar y supervivencia)

**Lugar de Aplicación:** Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Británico de Buenos Aires

**Diseño:** Cohorte, retrospectivo

**Población:** Pacientes operados entre 2000 y 2010 con intención curativa (estadio clínico IA y diagnóstico final de CPCNP).

**Método:** Evaluación de N2 insospechado (informe anatómo-patológico), correlación con tamaño tumoral (hasta 2 cm, entre 2 y 3 cm), localización, sexo, edad, histología y tabaquismo.

**Medidas de evaluación:** test t de Student, Chi cuadrado y Fisher.

**Resultados:** Intervenido 115 pacientes. Tamaño del nódulo: 17.4 mm (6-30), 57.3% hasta 20 mm (T1a) y 42.7% mayores a 20 mm (T1b). Hombres: 54.7%. Edad promedio 61 años (44-85). Histología predominante: adenocarcinoma (82.6%). Se realizó lobectomía en 101 pacientes (87.8%). Compromiso insospechado N2 en 9 pacientes (7.8%). Subdivididos, 3 fueron T1a (4.5% de este subgrupo) y 6 T1b (12.2%) (p=0.14). Todas las afecciones N2 se observaron en tumores de lóbulos superiores o medio (9/80, 11.2%) (p= 0.03). Ningún nódulo menor a 10 mm (18) mostró enfermedad N2. No se halló otra correlación con afectación inesperada de N2 (P=NS). Supervivencia a 5 años (T1a): 91%

**Conclusión:** En pacientes con estadio clínico IA (T1a) el N2 insospechado es muy bajo (4.5%) y en este grupo la tasa de supervivencia a 5 años fue satisfactoria (91%). Nódulos subcentimétricos y/o localizados en lóbulos inferiores no presentaron compromiso N2.

### ABSTRACT

**Background:** Accurate staging in non small cell lung cancer (NSCLC) is essential to define the appropriate treatment, primary being the affection of mediastinal lymph node groups (N2).

**Objective:** To determine the incidence of unsuspected N2 compromise, according to the new subdivision of T1 tumors in T1a and T1b, and lobe tumor location, in patients with clinical stage IA.

**Setting:** Thoracic Surgery Department, Hospital Británico de Buenos Aires

**Design:** Restrospective, cohort

**Population:** Patients operated on with curative intent, clinical Stage IA, with final histological diagnosis of NSCLC between 2000 and 2010.

**Methods:** Incidence of unsuspected N2 disease was analyzed according to the tumor size (up to 20 mm, more than 20 to 30 mm), side, lobe location (upper and middle, lower lobes), sex, age, tumor type and smoking history.

**Outcome measures:** Student's t test, Chi square and Fisher.

**Results:** 115 patients were included (men, 54.7%; mean age, 61 years, range 44-85). Average nodule size was 17.4 mm (6-30); 57.3% patients had nodules up to 20 mm (T1a) and 42.7% between 20 mm and 30 mm (T1b). Histology showed 82.6% adenocarcinoma. Lobectomy was performed in 101 patients (87.8%). Unsuspected N2 compromise was present in 9 (7.8%) patients. When divided into subgroups, 3 (4.5%) were T1a and 6 (12.2%) were T1b (p=0.14). All of the N2 were observed in tumors located in the upper or the middle lobes (9/80, 11.2%, p= 0.03). No nodules smaller than 10 mm showed N2 disease. The side, age, sex, tumor type and histology did not correlate with unsuspected N2 (p=NS).

**Conclusions:** In patients with clinical stage IA with nodules up to 20 mm (T1a) the incidence of unsuspected N2 disease is very low (4.5%). The surgical resection, without invasive staging, achieves a satisfactory 5-year survival rate (91%) in this group of patients. Subcentimeter and lower lobe nodules showed no unsuspected N2 nodal metastases.

## Introducción

Para el correcto tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es esencial la estadificación, siendo primordial la afección ganglionar mediastínica (N2).

Para detectar el compromiso neoplásico de los ganglios mediastinales se cuenta con diferentes métodos de imágenes o invasivos como la tomografía axial computarizada (TAC), tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodeoxiglucosa (PET-FDG), fibrobroncoscopia con punción trans-bronquial, ultrasonografía transbronquial, mediastinoscopia (MTC) y videotoracoscopia (CTVA). Sin embargo, los datos hallados en la literatura son confusos dado que pacientes con características particulares (ej.: tamaño del nódulo o localización) son seleccionados para diferentes procedimientos de estadificación<sup>1,2</sup>. Si bien la afectación mediastinal en pacientes con CPCNP en cT1N0M0 ha sido estimada como menor del 20%, no existen publicaciones que analicen dicha incidencia en la actual subdivisión entre estadios T1 en T1a y T1b propuesta por la séptima edición de estadificación de cáncer de pulmón<sup>3,4</sup>.

El propósito de este estudio fue determinar la incidencia de afección insospechada N2, teniendo en cuenta a la subdivisión vigente de los tumores T1 en T1a y T1b, y de acuerdo a la localización lobar, en pacientes con estadio clínico IA con CPCNP.

## Materiales y métodos

El diseño fue el de un estudio de cohorte retrospectivo. Se analizaron pacientes intervenidos por el Servicio de Cirugía Torácica del Hospital Británico de Buenos Aires con cáncer de pulmón de células no pequeñas estadio clínico IA, siendo los criterios de inclusión aquellos que:

- Fueron operados en forma consecutiva con intención curativa entre los años 2000 y 2010.
- Presentaban un nódulo pulmonar menor o igual a 3 centímetros de diámetro mayor rodeado por parénquima sano, sin asociarse a adenomegalias hiliares ni mediastínicas en una tomografía computada de tórax actual ("adenomegalia"= ganglio mayor a 10 mm en su diámetro menor, "tomografía actual"= realizada en un período menor a 30 días previo a la cirugía).
- No poseían adenomegalias en la región supraclavicular.
- No se observaban lesiones compatibles con enfermedad a distancia en la tomografía de abdomen superior.
- No poseían enfermedad a distancia en el centellograma óseo y/o resonancia magnética o tomografía de cerebro cuando fueron solicitadas (por síntomas

neuroológicos, dolores óseos, aumento de la Fosfatasa Alcalina en el laboratorio o por criterio de su médico de cabecera).

- Presentaron diagnóstico final de cáncer de pulmón de células no pequeñas con márgenes libres (resección completa) en el informe definitivo de Anatomía Patológica.
- No presentaron tratamiento previo con quimioterapia o radioterapia.
- Tuvieron un seguimiento mínimo postoperatorio de 6 meses.

Posteriormente se evaluó la incidencia de enfermedad ganglionar insospechada en mediastino (N2) de acuerdo al informe definitivo de Anatomía Patológica, correlacionando la misma con:

- Tamaño tumoral, de acuerdo a la nueva clasificación TNM de cáncer de pulmón (7° clasificación, 2010, según la *Union Internationale Contre le Cancer –UICC-* y la *American Joint Committee on Cancer –AJCC-*) en donde se establece como T1a: nódulo hasta 2 cm y T1b: mayor de 2 cm y menor o igual a 3 cm<sup>4</sup>.
- Lado, localización lobar (lóbulos superiores, medio e inferiores), sexo, edad, histología e historia de tabaquismo.

## Análisis estadístico

Las variables continuas fueron comparadas mediante test t de Student y las variables categóricas mediante Chi cuadrado y test exacto de Fisher según corresponde. Se analizaron las curvas de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meyer.

El seguimiento se realizó en forma periódica en conjunto con un oncólogo a la semana del egreso hospitalario, al primer, tercer, sexto, noveno y décimo segundo mes postoperatorio, con radiografía en el primero, tercero y noveno mes, y tomografía de tórax y abdomen superior en el sexto mes y al año postoperatorio. Posteriormente se continuó con control semestral y luego anual a partir del quinto año postoperatorio (siendo variable en aquellos casos que requieran un control diferente de acuerdo a su evolución clínica).

Los datos obtenidos fueron cargados en una base de datos del Servicio, la cual se completa en forma periódica hasta la actualidad.

## Resultados

En el período analizado fueron intervenidos 115 pacientes en forma consecutiva que cumplían con los criterios de inclusión descriptos. El tamaño promedio del nódulo fue 17.4 mm (6-30), al subdividirlo en grupos, según la clasificación actual de acuerdo al tamaño, 66 pacientes (57.3%), presentaron nódulos hasta 20 mm (T1a) y 49 (42.7%) entre 20 y 30 mm (T1b), a su vez 18 pacientes del grupo T1a presentaron nódulos subcentimétricos.

TABLA 1

Características de los pacientes de acuerdo a sexo, edad, tamaño del tumor, localización, tipo de resección y antecedentes de tabaquismo

Pacientes	N=115
Femenino / Masculino	55 (45.3%) / 60 (54.7%)
Edad	61 años (44-85)
Tamaño tumoral promedio	17.4 mm (6-30)
Adenocarcinoma	73 (83.9%)
Escamoso	6 (5.2%)
Bronquiloalveolar	5 (4.3%)
Otros	6 (5.2%)
T1a	66 (57.3%) 18 subcentimétrico (15.6%)
T1b	49 (42.7%)
Central/Periférico	11(9.6%) / 104 (90.4%)
Lobectomía / Sublobar	101 (87.8%) / 14 (12.2%)
Fumadores / Nunca fumadores	88 (76.2%) / 27 (23.8%)

En la *Tabla 1* se observan las características poblacionales (edad, sexo, tabaquismo), del nódulo pulmonar (tamaño, histología, localización) y tipo de resección.

Un porcentaje muy importante (97.9%) de los pacientes eran asintomáticos, siendo el nódulo un hallazgo en estudios de imágenes pedidos por otras causas o simplemente por control de salud.

La lobectomía seguida de vaciamiento mediastínico, fue la técnica de elección y se realizó en 101 pacientes (87.8%). La resección sublobar y vaciamiento mediastínico correspondiente, llevada a cabo en 14 pacientes (12.2%), se reservó para aquellos casos con riesgo quirúrgico elevado, determinado por un equipo multidisciplinario.

El compromiso insospechado N2 estuvo presente en 9 pacientes del total de los 115, representando el 7.8%. Al dividir estos pacientes de acuerdo al tamaño, 3 fueron T1a (correspondiendo al 4.5% de este subgrupo) y 6 eran T1b (12.2% de este subgrupo) ( $p=0.14$ ). (*Tabla 2*)

Ningún nódulo menor a 10 mm mostró enfermedad N2. Analizando los ganglios intrapulmonares o hiliares (N1) afectados, encontramos que se presentaron en 11 (9.6%) pacientes. Todas

las afecciones N2 insospechadas se observaron en tumores localizados lóbulos superiores o medio (9/80, 11,2%), y ninguna en lóbulos inferiores (0/35, 0%) ( $p= 0.03$ ). De los 9 pacientes con compromiso mediastinal en 6 (5.2%) se encontraba comprometida una estación única y en 3 (2.6%) dos estaciones (*Tabla 3*).

El lado, edad, sexo e histología no se correlacionaron con afectación inesperada de N2 ( $P=NS$ ).

Se logró un seguimiento completo en el 82.6% de los pacientes. La supervivencia global fue del 85.3% (promedio 3 años, 0.5-10 años), estando libres de enfermedad hasta la fecha del análisis el 80.9%. Sobre un total de 115 pacientes, 14.7% falleció, pero correspondiendo a muerte por progresión el 11.6% del total.

Evaluando específicamente por subgrupos de acuerdo al tamaño, se observó una supervivencia a 5 años del 91% en T1a, y 84% en pacientes T1b ( $p=0.12$ ). Ocho pacientes (12.1%) presentaron recurrencia en el grupo T1a y 11 (22.4%) en el T1b ( $p=0.01$ ).

El estadio postoperatorio se describe en la *tabla 4*.

## Discusión

La expectativa de vida de los pacientes con carcinoma broncogénico es pobre. Aunque los pacientes con enfermedad resecable en Estadio I alcanzan una supervivencia a 5 años del 80%<sup>5, 6</sup>, los pacientes con afectación metastásica de los ganglios mediastínicos tienen una sobrevida muy breve. Las estrategias actuales del tratamiento recomiendan no ofrecer resección quirúrgica aislada como terapia de primera línea para estos pacientes<sup>7</sup>. Esto significa que la estadificación cuidadosa del mediastino es esencial para evitar cirugías innecesarias. Los nuevos métodos para determinar el compromiso metastásico del mediastino, tal como las nuevas técnicas no invasivas (principalmente biopsia endoscópica transbronquial dirigida por ultrasonido y PET-FDG) son muy promisorias como métodos que mejoren la actual exactitud de la estadificación, pero son metodologías que no están fácilmente disponibles en muchos contextos clínicos. Además la mayoría de los estudios publi-

TABLA 2

Estaciones ganglionares afectadas de acuerdo a tamaño tumoral.

Tamaño	Estación ganglionar afectada		Total	Skip metastasis
	N1	N2		
T1a	7 (10.6%)	3 (4.5%)	3/66	0
Subcentimétrico	1 (5.5%)	0	0/18	0
T1b	4 (8.1%)	6 (12.2%)	6/49	2
Total	11(9.5%)	9 (7.8%)	9/115	2/117 (1.7%)

TABLA 3

Afectación de diferentes estaciones mediastínicas de acuerdo a localización tumoral

Lado		Derecho (N=70)			Izquierdo (N=45)		
Lóbulo	LSD	LM	LI	Nivel	LSI	LII	
Nivel afectado	**			2			
	**	**		4			
				Ventana aorto-pulmonar	5	***	
					6	***	
	*	*		7			
				8			
				9			

\*Estación única \*\*Estación múltiple Lóbulos sup/medio vs lóbulos inferiores P:0,03

TABLA 4

Estadío pTNM de acuerdo al tamaño.

Estadío quirúrgico	Estadío clínico IA T1a (66)			95.4%	Estadío clínico IA T1b (49)			85.7%
	IA	54	81%		IA	31	63%	
	IB	4	6%	4.6%	IB	5	10%	14.3%
	IIA	5	7.5%		IIA	5	10%	
	IIB	0	0%		IIB	1	2%	
	IIIA	3	4.5%	4.6%	IIIA	5	10%	14.3%
	IIIB	0	0		IIIB	2	4%	
	Aumento del estadío 19%				Aumento del estadío 37%			

cados para evaluar la sensibilidad y especificidad de estos procedimientos se basan en poblaciones que mayoritariamente presentan N2 clínico<sup>8-11</sup>.

Por otro lado, la realización de una mediastinoscopia en todos los pacientes con CPCNP sospechado o probado no es ni clínica ni económicamente costo-efectiva<sup>12-17</sup>.

Los resultados de estudios recientes que usan la exploración del PET-FDG han convencido a muchos expertos de considerar que la mediastinoscopia en los pacientes con CPCNP en Estadío I definidos por TAC y por PET-FDG puede ser obviada debido a la baja incidencia de metástasis ganglionares ocultas en mediastino cuando se agrega el uso del PET-FDG<sup>20</sup>. Sin embargo ya que esta técnica es costosa, es deseable generar recomendaciones para un uso racional y no indis-

criminado de la misma a fin de evitar un aumento exponencial en los costos de salud relacionados a la estadificación del cáncer de pulmón. En este sentido es de gran relevancia la propuesta de subdividir a los pacientes con CPCNP en cuatro grupos de acuerdo a su presentación radiológica: Grupo A= infiltración mediastinal extensa, grupo B= adenomegalias en la TAC, grupo C= sin adenomegalias pero tumores centrales o con N1 clínico y grupo D= sin adenomegalias y tumores periféricos<sup>3</sup>. Esto permitirá evaluar la incidencia de compromiso mediastinal en cada grupo e indicar en forma más eficiente la realización de estudios de estadificación desde el punto de vista de costo-beneficio.

El tamaño tumoral ha sido establecido en varios estudios como un factor predictivo del ha-

llazgo de N2 insospechado en pacientes con estadio clínico I. Makoto Oda y cols., reportaron una incidencia de N2 insospechado en 0% de pacientes con lesiones subcentimétricas, 11% en lesiones entre 11 y 20 mm, y del 14% en aquellos con tumores entre 21 y 30 mm<sup>19</sup>. Estos hallazgos y los de la presente serie avalan la subdivisión de los tumores T1 en T1a y T1b propuesta por la nueva estadificación TNM de CPCNP, y deberán ser tenidas en cuenta en las futuras recomendaciones de procedimientos de estadificación<sup>20</sup>.

Los tumores de localización central se correlacionan con una elevada incidencia de N2 como fue reportado por Frank Detterbeck<sup>3</sup>. En esta serie el 36% de los tumores de localización central presentaron compromiso de ganglios mediastinales. Al ser un factor pronóstico detectado en la estadificación clínica como presentación radiológica correspondiente al grupo C, una agresiva estadificación mediastinal incluyendo mediastinoscopia debe ser realizada en este grupo de pacientes. Sin embargo es necesario generar consenso para establecer una definición clara y reproducible de los que se consideran tumores centrales en base a los hallazgos endoscópicos, proximidad al hilio y/o compromiso proximal de vasos pulmonares.

De los 45 pacientes con tumores localizados en el pulmón izquierdo, en los tres únicos pacientes con N2 insospechado, los ganglios afectados fueron los de la ventana aortopulmonar, en coincidencia con los hallazgos publicados por Robert Cerfolio<sup>21</sup>.

La mediastinoscopia cervical no permite el acceso a las estaciones ganglionares subaórtica ni paraaórtica, que pueden afectarse por diseminación de cánceres izquierdos, sobre todo del lóbulo superior y del hilio. Tradicionalmente, estas estaciones se han explorado mediante mediastinotomía paraesternal izquierda<sup>22, 23</sup> y, en menor medida, por videotoracoscopia izquierda. Para evitar una segunda incisión, añadida a la de la mediastinoscopia, Ginsberg y cols., en 1987<sup>24</sup>, revivieron una vía de acceso descrita por Specht en 1965<sup>25</sup>. Desde la misma incisión de mediastinoscopia, mediante disección digital, se desarrolla un paso por encima del cayado aórtico. Aunque esta vía de acceso a las estaciones subaórtica y paraaórtica ha ofrecido unos resultados consistentes en todas las publicaciones<sup>26-29</sup>, su uso no se ha difundido a causa de las dificultades técnicas y riesgos que plantea.

Actualmente la combinación de mediastinoscopia cervical y videotoracoscopia izquierda es el método más utilizado para evaluar las estaciones de la ventana aorto-pulmonar y es el método de elección en todos los pacientes con indicación de estadificación invasiva con tumores localizados en el lóbulo superior izquierdo.

En coincidencia con lo observado por Schuchert y cols., no se observó afectación me-

diastinal en ningún paciente con lesiones subcentimétricas<sup>2</sup>. Esta observación es de relevancia para el manejo de pacientes de alto riesgo candidatos a resecciones sub-lobares.

## Conclusión

En pacientes con estadio clínico IA (T1a) el N2 insospechado es muy bajo (4.5%). La resección quirúrgica obtuvo una tasa de supervivencia a 5 años satisfactoria (91%) en este grupo de pacientes. Nódulos subcentimétricos y de localización en lóbulos inferiores no presentaron metástasis N2 inesperadas.

Las nuevas guías de recomendación de procedimientos para estadificación mediastinal deben tener en cuenta la subdivisión del estadio IA en T1a y T1b, para indicar en forma más eficiente la realización de estudios de estadificación desde el punto de vista de costo-beneficio

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Schepereel A, Astoul P, Baas P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the Management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2010;35:479-95.
- Menon A, Milton R, Thorpe JA, et al. The value of video-assisted mediastinoscopy in pulmonary metastasectomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32:351-4.
- Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive mediastinal staging of lung cancer. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:202s-20s.
- Séptima clasificación TNM de cáncer de pulmón. Union Internationale Contre le Cancer –UICC- y American Joint Committee on Cancer –AJCC-, 2010
- Nesbitt JC, Putnam JB Jr, Walsh GL: Survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995;60:466-472.
- Lyons G, Quadrelli S, Chimondegy D, Iotti A, Silva C: Tamaño del tumor y supervivencia en carcinoma de pulmón estadio IA. *MEDICINA* (Buenos Aires) 2008; 68: 23-30
- Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H Jr, Stevens CW; American College of Chest Physicians: Treatment of non-small cell lung cancer-stage IIIA: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:243S-265S.
- Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 50:347-354
- Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest* 2004; 126:122-128
- Vilmann P, Krasnik M, Larsen MM, et al. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. *Endoscopy* 2005; 37:833-839
- Kanoh K, Miyazawa T, Kurimoto N, et al. Endobronchial ultrasonography guidance for transbronchial needle aspiration using a double-channel bronchoscope. *Chest* 2005; 128:388-393
- Roberts PF, Follette DM, von Haag D : Factors associated with false-positive staging of lung cancer by positron emission tomography. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1159-1160.
- Gupta NC, Tamim WJ, Graeber GG: Mediastinal lymph node sampling following positron emission tomography

- with fluorodeoxyglucose imaging in lung cancer staging. *Chest* 2001;120:521-527.
14. Kerstine KH, McLaughlin KA, Menda Y: Can FDG-PET reduce the need for mediastinoscopy in potentially resectable non-small cell lung cancer?. *Ann Thorac Surg* 2002;73: 394-402.
  15. Vesselle H, Pugsley JM, Vallières E, Wood DE: The impact of fluorodeoxyglucose F 18 positron-emission tomography on the surgical staging of non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:511-519.
  16. Gonzalez-Stawinski GV, Lemaire A, Merchant FM: A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1900-1905.
  17. Reed C, Harpole D, Posther K: Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 Trial: the utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:1943-1951.
  18. Meyers BF, Haddad F, Siegel BA: Cost-effectiveness of routine mediastinoscopy in computed tomography- and positron emission tomography-screened patients with stage I lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:822-829.
  19. Oda M, Watanabe Y, Shimizu J et al. Extent of mediastinal node metastasis in clinical stage I non-small-cell lung cancer: The role of systematic nodal dissection. *Lung Cancer* 22 (1998) 23-30
  20. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the T Descriptors in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2007;2: 593-602)
  21. Cerfolio RJ, Bryant AS, Eloubeidi MA, et al. Accessing the Aortopulmonary Window (#5) and the Paraaortic (#6) Lymph Nodes in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;84:940-945
  22. Stemmer EA, Calvin JW, Chandor SB, Connolly E. Mediastinal biopsy for indeterminate pulmonary and mediastinal lesions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1965;49:405-11.
  23. McNeil TM, Chamberlain JM. Diagnostic anterior mediastinoscopy. *Ann Thorac Surg* 1966;2:532-9.
  24. Ginsberg RJ, Rice TW, Goldberg M, Waters PF, Schmocker BJ. Extended cervical mediastinoscopy: a single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:673-8.
  25. Specht G. Erweiterte Mediastinoskopie. *Thoracchir Vask Chir* 1965;13:401-7.
  26. Obiols C, Call S, Rami-Porta R, et al. Extended cervical mediastinoscopy: mature results of a clinical protocol for staging bronchogenic carcinoma of the left lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:1043-6.
  27. López L, Varela A, Freixinet J, et al. Extended cervical mediastinoscopy: prospective study of fifty cases. *Ann Thorac Surg* 1994;57:555-7.
  28. Freixinet Gilart J, García PG, de Castro FR, Suárez PR, Rodríguez NS, de Ugarte AV. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1641-3.
  29. Metin M, Citak N, Sayar A, et al. The role of extended cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer of the left lung and a comparison with integrated positron emission tomography and computed tomography: does integrated positron emission tomography and computed tomography reduce the need for invasive procedures? *J Thorac Oncol* 2011;6:1713-9.
  30. Schuchert MJ, Abbas G, Pennathur A. Sublobar Resection for Early-Stage Lung Cancer. *Semin Thoracic Surg* 22:22-31
-

## INGENIERÍA DE TEJIDOS Y CIRUGÍA DE LA PARED ABDOMINAL: PROTOTIPO DE BIOPRÓTESIS

Claudio Brandi\* MAAC, Mariana Ambrosis\*\*, Carlos Barraud\*\*\*, Pablo Argibay\*\*\*\* MAAC

DE LA SECCIÓN PAREDES ABDOMINALES Y MICROCIRUGÍA RECONSTRUCTIVA, SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL Y DEL INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS Y MEDICINA EXPERIMENTAL DEL HOSPITAL ITALIANO DE BUENOS AIRES

### RESUMEN

**Antecedentes:** La tendencia actual es reparar los defectos de la pared abdominal con mallas de polipropileno (PP) Este polímero tiene buena resistencia a las presiones intraabdominales, sin embargo puede presentar adherencias intestinales e infección.

Con la idea de evitar estas complicaciones surge el desarrollo de mallas biológicas.

Éstas están compuestas de colágeno descelularizado obtenido de tejido conectivo porcino, bovino o humano.

Una posibilidad actual es cultivar células madres mesenquimales autólogas sobre las mallas biológicas para que estas últimas sirvan de andamio para el desarrollo de las células madre.

Así se podría crear una malla híbrida bioartificial compuesta por una malla de polipropileno y una malla biológica cultivada con células madres autólogas del propio paciente.

De esta forma el componente de polipropileno aportaría resistencia y la malla biológica cultivada con células madres podría aportar capacidad antiinflamatoria, inmunomoduladora y regeneradora de tejido, así como disminuir las adherencias intestinales, fistulas enterocutáneas e infecciones.

La hipótesis de trabajo es que un componente biológico mixto compuesto de una matriz biológica extracelular xenogénea asociada a células madre mesenquimales autólogas podría disminuir las reacciones inflamatorias tisulares y adherencias intestinales que generan las mallas de polipropileno.

**Objetivos de la primer etapa:** Obtener un prototipo de matriz xenogénea de cerdo combinada con la recelularización con células madre humanas derivadas de tejido adiposo humano. Describir los resultados preliminares obtenidos con este prototipo.

**Materiales y métodos:** Etapa I: Obtención de la malla biológica: submucosa de intestino delgado de cerdo (SIS - small intestine submucosa-) descelularizada. Se utilizan cerdos machos de 15 kg. Resección intestino delgado del cerdo, preparación del SIS, proceso de descelularización del SIS. Etapa II: Proceso de recelularización (cultivo celular sobre el SIS). Siembra con células madre: A) Línea celular 3T3 (fibroblastos de origen embrionario de ratón), B) Células mesenquimales de tejido adiposo humano.

**Resultados:** Se logró con éxito el proceso de obtención del SIS, su descelularización y posterior recelularización con células mesenquimales de tejido adiposo humano.

**Discusión:** El componente de polipropileno aporta la resistencia necesaria para reparar los grandes defectos de la pared abdominal, el SIS un andamio o medio para el desarrollo de las células madre mesenquimales de tejido adiposo humano con capacidad de diferenciación, inhibir procesos inflamatorios, fuente de factores tróficos y regeneración de tejidos. Pensamos que la asociación de los materiales sintéticos con la ingeniería de tejidos puede ayudar a reparar los defectos graves de la pared abdominal.

**Conclusión:** Nuestros resultados preliminares indican que es factible recelularizar con células madre mesenquimales de tejido adiposo humano una malla heteróloga acelular derivada de submucosa de intestino delgado de cerdo.

### ABSTRACT

**Background:** The current trend is to repair large abdominal wall defects with polypropylene mesh (PP). This polymer has good resistance to intra-abdominal pressure but may produce bowel adhesion and infection. Biological meshes were developed with the aim of avoiding these complications. They are composed of collagen connective tissue derived from decellularized porcine, bovine or human origin. One possibility is to culture current autologous mesenchymal stem cells on biological meshes for the latter to serve as a scaffold for the development of stem cells. Thus, a bioartificial hybrid mesh could be created, composed of a polypropylene mesh and a biological mesh cultured with autologous stem cells. The polypropylene component provides resistance and the biological mesh (cultured with stem cells), may provide anti-inflammatory and immunomodulatory properties favoring tissue regeneration, reducing intestinal adhesion, enterocutaneous fistula, and infection. The hypothesis is that a mixed biological component (SIS-cells) reduce the inflammatory reaction and the adhesions to the intestinal tissue generated by polypropylene meshes.

**Objectives:** To describe the technique of obtaining pig xenogenic matrix combined with recellularization of human stem cell derived from human adipose tissue.

**Materials and methods:** Stage I: To obtain decellularized small intestine submucosa (SIS), 15 Kg male pigs were used. Small intestine was resected, the SIS prepared and decellularized. Stage II (recellularization by cell culture on SIS). Stem cell seeding: A) 3T3 cell line (embryonic mouse fibroblasts) B) Mesenchymal cells from human adipose tissue.

**Results:** All the stages of obtaining SIS cells, decellularization and culture with mesenchymal cell from human adipose tissue were successfully achieved.

**Discussion:** The polypropylene component provides the strength needed to repair large abdominal wall defects. The SIS may provide a scaffold for the development of mesenchymal cells from human adipose tissue with the ability for differentiation, inhibition of inflammatory processes, as a source of trophic factors and regeneration of tissues. We believe that the association of synthetic materials with engineered tissue can help to repair serious defects of the abdominal wall.

**Conclusion:** Our preliminary results indicate the feasibility of culturing small intestine submucosa (SIS) with human mesenchymal adipose cells.

Recibido el 14/09/12. Aceptado el 12/08/13.

Presentado en la Academia Argentina de Cirugía el 24/10/12

\*Jefe del Sector de Paredes Abdominales y Microcirugía Reconstructiva del Servicio de Cirugía General del Hospital Italiano de Buenos Aires.

\*\* Becaria del Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental del Hospital Italiano de Buenos Aires.

\*\*\* Fellow del Sector de Paredes Abdominales y Microcirugía del Servicio de Cirugía General del Hospital Italiano de Buenos Aires.

\*\*\*\* Director del Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental del Hospital Italiano de Buenos Aires. (ICBME)

**Dirección de correspondencia:** Dr Claudio Brandi, Hospital Italiano de Buenos Aires Juan D. Perón 4190 (C1181ACH) Buenos Aires, Argentina. E-mail: claudio.brandi@hospitalitaliano.org.ar

## Introducción

La reparación de los defectos de la pared abdominal continúa siendo un desafío frecuente para el cirujano general.

Las eventraciones constituyen la complicación alejada más común de la cirugía abdominal con una incidencia entre el 2% y 16% de las incisiones abdominales <sup>1, 14, 17, 19, 20</sup>.

La tendencia actual es reparar estos defectos con mallas sintéticas siendo varios los autores que avalan esta conducta <sup>1, 3, 4, 5, 6, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 22, 23, 26</sup>.

Dentro de las mallas sintéticas las compuestas por polipropileno (PP) son las más empleadas y se usan desde 1959 a partir de los trabajos de Usher <sup>30, 31, 32, 33, 34, 35</sup>.

Este polímero ha demostrado tener buena tolerancia e integración a los tejidos, así como adecuada resistencia a las presiones intraabdominales.

Sin embargo, este material puede producir complicaciones como: infección de malla, adherencias intestinales y fístulas enterocutáneas.

Con la intención de disminuir estas complicaciones, en los últimos años han surgido las mallas denominadas "biológicas" <sup>4, 6, 8, 11, 15</sup>.

Éstas están compuestas por tejido colágeno descelularizado de origen animal (xenogénico, heterogénico) o humano (alogénico, homogénico, isogénico) <sup>4, 6, 7, 8, 11, 15</sup>.

Si bien la idea de utilizar una malla biológica resulta atractiva, no está claro su reabsorción temprana y/o tardía, su resistencia a largo plazo, la formación de adherencias intestinales, su comportamiento inflamatorio debido a su origen xenogénico y su capacidad de evitar procesos inflamatorios crónicos <sup>11</sup>.

Con la idea de mejorar las propiedades de las mallas biológicas, hoy podemos recurrir a la ingeniería de tejidos, esta es una nueva disciplina que se nutre de los conocimientos de la biología, medicina y ciencia de los materiales, cuyo objetivo es el manejo de células y materiales biocompatibles para lograr sustitutos capaces de restaurar una función tisular perdida <sup>2, 8, 9, 24</sup>.

Bajo la hipótesis de que las mallas biológicas junto con el cultivo de células madres mesenquimales podrían disminuir la reacción inflamatoria tisular y las adherencias intestinales, el objetivo del trabajo es, en esta primer etapa desarrollar, con la ayuda de la ingeniería de tejidos, una matriz mixta compuesta por una malla biológica de origen animal (cerdo) combinada con la recelularización de células madres mesenquimales obtenidas de tejido adiposo humano.

## Material y métodos

Describiremos en el trabajo dos etapas:

1. Obtención de la matriz biológica descelularizada.
2. Obtención, procesamiento y cultivo de la línea celular seleccionada para este estudio y posterior siembra sobre la matriz biológica.

### **Etapa 1: Obtención de la matriz biológica descelularizada.**

- Proceso de obtención de la submucosa de intestino delgado de cerdo (SIS).

Animal de experimentación: cerdos machos de 15kg.

### **Técnica quirúrgica**

Bajo los efectos de la anestesia general y en condiciones de asepsia se realiza incisión mediana supra-infra umbilical, se penetra en cavidad peritoneal y se realiza la resección total del intestino delgado. A continuación se ligan los vasos de

FIGURA 1



Intestino delgado de cerdo sin mesenterio lavado con solución fisiológica

la arcada mesentérica a nivel del borde intestinal. Se deja así el intestino delgado sin su mesenterio conformando un segmento tubular (Fig. 1).

Los animales fueron sacrificados por veterinarios siguiendo los protocolos éticos estandarizados de experimentación animal.

El primer paso que se realiza en el laboratorio (ICBME) es lavar el contenido intestinal con solución fisiológica, luego se abre el tubo intestinal por su borde mesentérico, se quita la capa externa seromuscular con maniobras de tracción y con la acción mecánica de gasas húmedas se remueve la capa interior mucosa. Así resta, solamente la capa media, denominada submucosa de intestino delgado, SIS (por sus siglas en inglés, small intes-

tinal submucosa). Ésta es una matriz de aproximadamente 0.4 mm de espesor compuesta por fibras colágenas y células conectivas (fibroblastos y fibrocitos). Finalmente se corta en rectángulos según necesidad para iniciar la descelularización. (Figura 2 y 3).

- Proceso de descelularización de la submucosa de intestino delgado de cerdo (SIS)

Este proceso se inicia con el secado del SIS, luego se coloca en agua destilada y agita durante 24 horas para destruir las células de la matriz, a continuación se agrega Triton X- 100 y agita por otras 72 horas para remover los restos de las células nativas, por último se procede a un nuevo secado y se controlan muestras teñidas con hematoxilina & eosina bajo microscopía para comprobar la trama de fibras colágenas y la ausencia de células conectivas (Figura 4).

Finalmente las piezas de SIS se secan y esterilizan en óxido de etileno. De este modo la matriz extracelular de submucosa de intestino delgado de cerdo (ECM- SIS por sus siglas en inglés) está terminada y lista para iniciar el proceso de recelularización.

### **Etapa 2: Obtención, procesamiento y cultivo de la línea celular seleccionada para este estudio y posterior siembra sobre la matriz biológica.**

- Proceso de obtención y cultivo de células madres del tejido adiposo humano.

La línea celular seleccionada para este trabajo son las células madres mesenquimales (CMM) (mesenchymal stem cells) obtenidas de tejido adiposo humano.

Se toma una biopsia de tejido adiposo humano y se envía al laboratorio, a continuación la muestra se corta en pequeños trozos (digestión mecánica) y lava varias veces con un medio apropiado (Hank's Balanced Salt Solution HBSS + ATB) para remover restos de sangre. Luego la muestra se somete a la acción de la colagenasa tipo I, (digestión enzimática), mientras se incuba a 37° C y agita durante 60 minutos, terminado esto la acción enzimática es inhibida con suero fetal bovino, luego la muestra se centrifuga para separar los adipositos de la fracción vasculo-estromal (pellet) (Figura 5).

Las células madres mesenquimales contenidas en el pellet son cultivadas en medio de

FIGURA 2



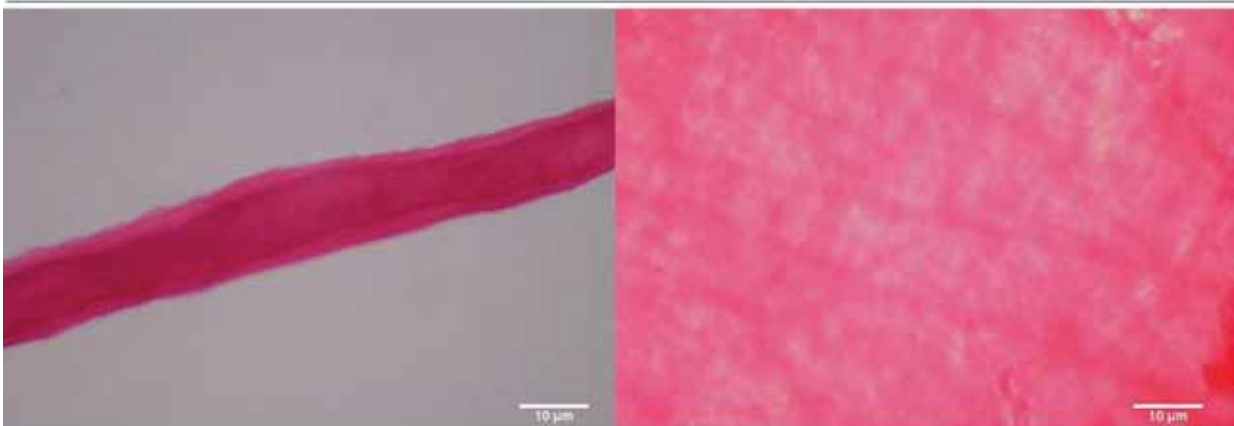
Extracción mecánica de la capa externa seromuscular del intestino delgado de cerdo .

FIGURA 3

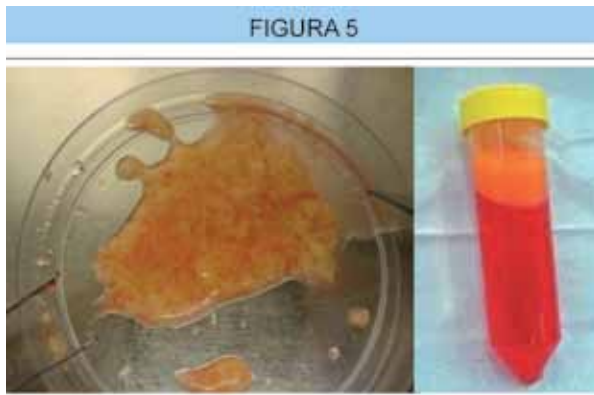


Submucosa de intestino delgado de cerdo (SIS) luego de la remoción de la mucosa

FIGURA 4



Submucosa de intestino delgado de cerdo (SIS) terminada (descelularizada). Visión transversal y frontal se observan fibras colágenas y ausencia de células conectivas



La muestra de tejido adiposo es procesada, sometida a la acción enzimática de la colagenasa y centrifugada para separar los adipocitos del estroma vascular (pellet)

cultivo (D-MEM 20% SFB) a 37°C y con 5% de CO<sup>2</sup> en el aire para su desarrollo y reproducción. Una vez obtenido el pasaje 4 se fija el cultivo celular con paraformaldehído (PAF) 4% durante 20 minutos, luego se realiza una inmunohistoquímica con fluorescencia (FIT C) para la detección de las proteínas CD90 membrana, CD29 membrana, STRO1 citoplasmática

Los marcadores biológicos utilizados para caracterizar las células madres mesenquimales son el CD90, CD29 y el STRO1.

- Proceso de siembra de la matriz biológica (SIS) con CMM

Las células madres mesenquimales (CMM) cultivadas en el paso anterior son sembradas sobre piezas de matriz biológica (SIS) de 2.5 x 2.5 cm.

En una placa de Petri conteniendo medio de cultivo se coloca una muestra del SIS, sobre este se siembran las células mesenquimales con una densidad de  $1 \times 10^5$  células/cm<sup>2</sup> de matriz y se incuban a 37°C y 5% de CO<sup>2</sup>. El medio de cultivo se cambia cada tres días.

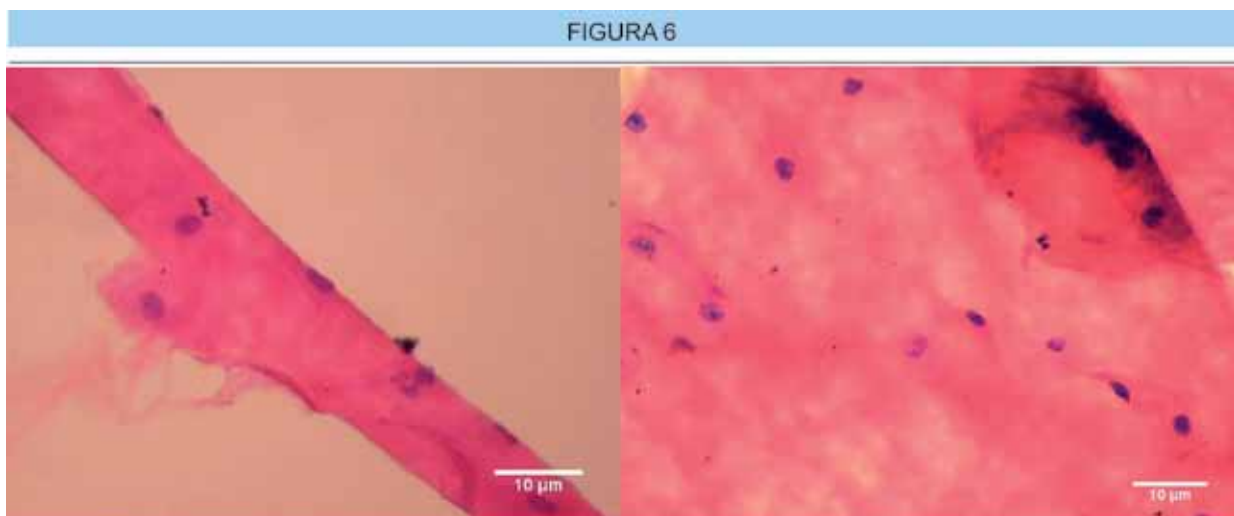
El proceso de siembra de células madre mesenquimales de tejido adiposo humano se realiza en 6 muestras de SIS de 2.5 x 2.5 cm, más una muestra de SIS control sin sembrar. Al cabo de 10 días todas las muestras se fijan para obtener cortes histológicos y cuantificar por microscopía óptica (40X) la cantidad de células adheridas al SIS usando el programa Image J.

Como control se usa el cultivo de la línea celular 3T3 (fibroblastos de embriones de ratón) que se siembra sobre una muestra de SIS. Se sabe que estas células se adhieren fácilmente a distintas superficies. La finalidad de esta muestra es comparar el desarrollo celular sobre el SIS de las células 3T3 con las células madre mesenquimales de tejido adiposo humano.

## Resultados

1. Eficiencia de la descellularización: el proceso fue efectivo no observándose presencia de núcleos celulares en cortes histológicos del SIS teñidos con hematoxilina y eosina y vistos por microscopía óptica convencional.
2. Cuantificación de los diferentes marcadores para células madre (CD90, CD29 y el STRO1): el 58.53% de las células presentaban marcación positiva para CD90, el 53.30% de las células presentaban marcación positiva para CD29 y el 44.4% de las células presentaban marcación positiva para STRO1.
3. Cuantificación de la recellularización: se cuantificó por microscopía óptica a 40X la cantidad de células adheridas al SIS en la totalidad de la malla y se obtuvo un promedio de 0.23 células/10<sup>-6</sup> cm<sup>2</sup>, mediante el programa Image J.

En la *Figura 6* se muestra el desarrollo de células madre mesenquimales de tejido adiposo humano sobre la superficie del SIS y en su espesor.



Se observa el crecimiento de células madres mesenquimales de tejido adiposo humano tanto en la superficie como en el espesor de la matriz

## Discusión

Los defectos de la pared abdominal se pueden reparar por medio de plásticas con malla o sin ella.

La indicación de reparar con malla depende de varios factores: diámetro del anillo (el más importante), calidad de los tejidos vecinos y ubicación del defecto.

Hasta fines de los años 80 se indicaba reparar con malla los defectos que superaban los 10 cm de diámetro, pero en la actualidad algunos autores ya recomiendan utilizar éstas cuando el diámetro supera los 3 cm <sup>3, 6, 9, 13, 14, 16, 19, 20</sup>.

Así, la malla sintética se ha convertido en un estándar de cuidado para la reparación de los defectos de la pared abdominal <sup>3, 5, 6, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 27, 28</sup>.

Existen muchas mallas protésicas pero básicamente se las puede clasificar en <sup>1, 3, 5, 6, 14, 16, 17, 19, 20, 21, 25</sup>:

**Sintéticas irreabsorbibles:** Polipropileno (PP), poliéster (POL), politetrafluoroetileno (PTFE)

**Sintéticas reabsorbibles:** Poliglactina, ácido poliláctico.

**Biológicas:** Submucosa de intestino delgado de cerdo (SIS) (surgisis®), dermis de cerdo (permacol®) y dermis humana cadavérica (alloderm®) entre otras <sup>4, 6, 7, 11, 15</sup>.

De todos estos materiales el polipropileno es el más utilizado. Sus principales ventajas son: adecuada resistencia, buena integración a los tejidos y el ser inerte. Hasta el momento es el material que mejores resultados ofrece.

Sin embargo puede presentar algunas complicaciones como, infección de malla, adherencias intestinales y fístulas enterocutáneas <sup>13</sup>.

Las mallas biológicas han surgido como una nueva alternativa para resolver estas complicaciones <sup>4, 7, 11, 15</sup>.

Están compuestas por una matriz de fibras colágenas de origen animal o humano, que

actúan como soporte para la infiltración de células conectivas del paciente <sup>4, 7, 11, 12, 15</sup>.

Sin embargo, no hay suficiente experiencia con estas matrices biológicas y existen dudas sobre: grado de reabsorción, resistencia a largo plazo, comportamiento ante la infección y formación de adherencias intestinales <sup>4, 7, 11, 15</sup>.

En la actualidad persiste la necesidad de crear una malla que pueda ser: a) colocada intraperitoneal en contacto con las vísceras, b) que no produzca adherencias intestinales ni fístulas enterocutáneas, c) resistente a la infección, pudiendo ser utilizada asociada a cirugías sucias, d) prolongada resistencia a la acción mecánica, e) capaz de regenerar tejido, f) inmunomoduladora (capaz de regular la respuesta inflamatoria para evitar procesos crónicos).

### ¿Cómo nos puede ayudar la ingeniería de tejidos?

Esta disciplina nos posibilita generar órganos y tejidos por fuera del ser humano haciendo uso de dos elementos básicos, una matriz o andamio y un componente celular <sup>2, 8, 9, 18, 24, 29</sup>.

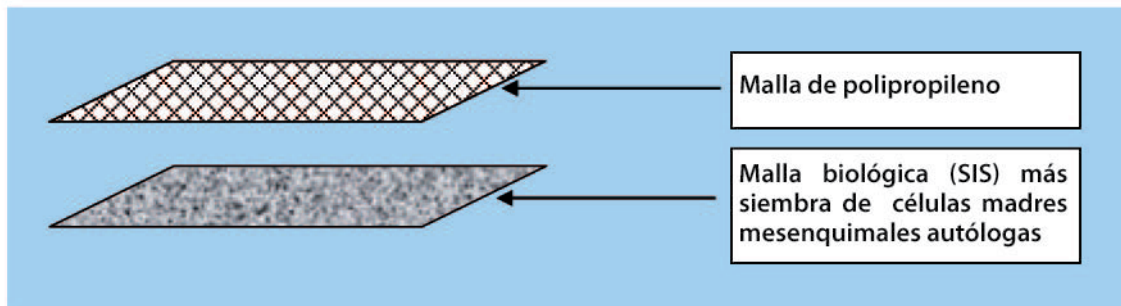
En la actualidad la ingeniería de tejidos podría permitir la elaboración de una matriz de tejido conectivo descelularizado (SIS) con el agregado de células madres mesenquimales autólogas obtenidas en el laboratorio e integrarla con una malla de polipropileno para formar una bioprótesis que evite las adherencias intestinales.

Por lo tanto nos hemos planteado el estudio de una prótesis que combine las ventajas de la malla de polipropileno (aportando resistencia) y la biológica con siembra de células madres mesenquimales autólogas (aportando biointegración) <sup>1, 4, 9, 24, 29</sup> (Figura 7).

En esta primera etapa nos hemos propuesto crear la matriz biológica con el agregado de células madre mesenquimales y en una posterior, integrar ésta con el polipropileno.

Las células usadas en ingeniería de tejidos

FIGURA 7



Esquema de bioprótesis, malla de polipropileno más la malla biológica (SIS) sembrada con células madre mesenquimales autólogas.

pueden ser obtenidas de una variedad de fuentes. Las células pueden ser allogénicas, xenogénicas o autólogas. Pero las células ideales deberían ser: de fácil obtención, multipotentes con capacidad de diferenciarse en células con funciones específicas, altamente proliferativas in vitro y aceptadas por el sistema inmunológico del receptor para no emplear terapia inmunosupresora<sup>8, 9, 10, 18, 24, 29</sup>.

### ¿Qué son las células madre?

La identificación de células madre (CM) o troncales ha progresado sustancialmente desde finales del siglo XX y se han descrito en casi todos los tejidos adultos. Han sido descriptas células madre somáticas de la piel, el sistema nervioso central, la médula ósea, el hígado, el intestino, el músculo esquelético y el corazón<sup>2, 9, 10, 18, 29</sup>.

Es importante destacar que hoy en día, el término célula madre es utilizado para describir distintas poblaciones celulares que se caracterizan por sus atributos funcionales y no morfológicos. Las células madre se definen por sus características funcionales y no por su morfología<sup>2, 9, 29</sup>.

Las características que definen a las células madre son: a) Indiferenciación: son células que no expresan marcadores específicos de un tejido, por lo cual no son las células funcionales de dicho tejido. b) Capacidad de proliferación: las células madre mantienen su capacidad de proliferación a lo largo de toda la vida del individuo. Sin embargo estas células permanecen en estado quiescente y solo proliferan cuando son estimuladas. c) Capacidad de automantener la población: las células madres son capaces de dividirse dando origen a dos células hijas iguales. Pueden autorrenovarse indefinidamente al mismo tiempo que pueden producir una progenie más madura, especializada y específica de órgano/tejido. d) Capacidad de participar en la regeneración de tejidos: las células madre pueden dar origen a células altamente proliferativas e indiferenciadas que van adquiriendo marcadores de diferenciación y originan las células funcionales de órganos y tejidos. Estas células pueden ser activadas luego de un daño, participando en el proceso de reparación<sup>2, 9, 29</sup>.

Para que una célula sea considerada CM debería cumplir con todos estos criterios; sin embargo, en la práctica, existen limitaciones experimentales que conducen a categorizar a una CM cuando cumple sólo con alguno de estos, si bien no todos tienen el mismo peso<sup>2, 29</sup>.

De todas estas propiedades se desprende que las CM no son una entidad autónoma dependientes de presentar o no esta cualidad, sino que su principal atributo se refiere a su comportamiento potencial y este es un estado dinámico de activación/represión modulado por factores intrínsecos en estrecha relación con señales extrínsecas locales<sup>2, 8, 9, 18, 29</sup>.

Sin embargo, aún es una incógnita cómo conseguir un tejido a partir de dichas células, cuales son las señales que determinan el destino de las CM y que tejido pueden originar.

Existen distintos tipos de CM que se clasifican en base a su potencial de diferenciación o plasticidad.

**CM totipotentes:** Capaces de generar los más de 200 tipos celulares de un individuo. Pueden desarrollar los componentes embrionarios (las tres capas embrionarias, el linaje germinal y los tejidos que darán lugar al saco vitelino), como los extraembrionarios (la placenta). Por ejemplo, *las células madre embrionarias*.

**CM pluripotentes:** Pueden generar cualquier tipo de célula proveniente de los tres linajes embrionarios (endodermo, ectodermo y mesodermo), así como el germinal y el saco vitelino. Por ejemplo, *las células derivadas de los blastocitos*.

**CM multipotentes:** Capaces de generar un número variado pero más limitado de células diferenciadas que las generadas por las pluripotentes. Por ejemplo, *las células madre de médula ósea*.

**CM unipotentes:** Solo son capaces de generar un linaje celular. Por ejemplo, *el condroblasto, que da origen al condrocito*.

Por otra parte, con cada nuevo descubrimiento, los investigadores han creado diferencias terminológicas para estas células. Así, células del estroma de médula ósea, células estromales multipotentes, células estromales mesenquimales, unidad formadoras de colonias fibroblásticas (CFU-Fs), células precursoras estromales y células progenitoras adultas multipotentes, son algunos de los términos que se utilizan para estas células<sup>9, 10, 18</sup>.

Los cultivos de células madre mesenquimales se caracterizan (identifican) usando un panel de anticuerpos y se definen células CD45-, CD34-, CD105+, CD73+. Otras marcas que se utilizan para identificar estos cultivos incluyen CD90+, CD144+, CD29+ Stro1, CD166 y otros, sin embargo las células madre mesenquimales no poseen una marca única que sea confiable para el aislamiento y purificación, por lo tanto su caracterización todavía se debate<sup>9, 10, 29</sup>.

No obstante estas ambigüedades generales, hoy en día está bien establecido que dichas células se pueden aislar de la médula ósea y de otros tejidos y sirven como fuente para la ingeniería de tejidos<sup>9, 10, 29</sup>.

### ¿Por qué seleccionamos las células madres mesenquimales?

Las células madre mesenquimales repre-

sentan un homogéneo grupo celular similar a los fibroblastos. Las ventajas de usar estas células derivan de la capacidad que tienen de diferenciarse en varias líneas celulares como: células mesoteliales, fibroblastos, adipoblastos, mioblastos, osteoblastos y condroblastos<sup>9, 10, 18, 29</sup>.

También contarían con capacidad inmunomoduladora, capacidad de disminuir la respuesta inflamatoria tisular, son tolerogénicas, son fuente de factores tróficos y pueden secretar factores de crecimiento.

#### *¿Por qué obtener las células madre mesenquimales del tejido adiposo?*

Es importante resaltar que la fuente habitual de este tipo de células es la médula ósea, y por lo tanto la toma de una muestra de tejido adiposo presenta ventajas quirúrgicas sobre la toma de médula ósea<sup>9, 10, 18, 29</sup>.

#### *¿Por qué usar matrices biológicas?*

La malla biológica o matriz extracelular (ECM) es el estroma o estructura proteica sobre el cual se organizan las células de un órgano o tejido. Es producida por las mismas células que la componen en función de un delicado estado dinámico de interacción con su microambiente<sup>4, 8, 12</sup>. Por lo tanto preservar su composición y estructura específica durante el proceso de descelularización es indispensable para el ulterior desarrollo de las células<sup>7, 12</sup>.

La elección de los agentes de descelularización depende de muchos factores, incluyendo la celularidad del tejido, su densidad, contenido lipídico, espesor, etc. Se debe entender que cada agente empleado para descelularizar la ECM causará algún grado de alteración en la composición o microestructura de la misma<sup>8, 12</sup>. Una actualización de las técnicas de descelularización y sus posibles efectos deletéreos sobre las ECM fue publicado por Crapo y cols. en 2011<sup>7</sup>.

Estas matrices tienen la propiedad de: a) conservar el colágeno tipo I, II, III, IV y V, glucosaminoglicanos y otras proteínas como fibronectina, laminina y citoquinas<sup>29</sup>; b) presentar alto grado de tolerancia debido a su homogéneo componente de colágeno; c) servir como (scaffold) estructura, andamio o encofrado para el crecimiento, desarrollo y diferenciación de las líneas celulares y d) contendrían sustancias estimulantes de la angiogénesis<sup>4, 8, 10, 26</sup>.

Por lo tanto nos resultó un material interesante para investigar la siembra y crecimiento de las células madre de tejido adiposo<sup>2</sup>.

Como desventaja se resalta su baja resistencia mecánica debido a su rápida degradación.

En nuestro trabajo hemos logrado obtener mallas biológicas de intestino de cerdo descelula-

rizadas, esto fue comprobado por la ausencia de núcleos celulares así como de ADN en la microscopía óptica luego de teñidos con hematoxilina eosina.

Paralelamente se logró el aislamiento, desarrollo y cultivo in vitro de células madres mesenquimales de origen adiposo. La comprobación de que las células corresponden a esta estirpe se realizó por inmunohistoquímica con fluorescencia para la detección de las proteínas de membrana CD90 y CD29 y la proteína STRO 1 citoplasmática.

Si bien existen otros marcadores para caracterizar estas células usamos el CD90, CD29 y el STRO1 por ser con los que contamos en nuestro laboratorio. En la actualidad, con el uso de tres marcadores es suficiente para considerar positiva la caracterización.

Más del 50% de las células presentaron marcación positiva para CD90 y CD29 y 44% positivas para STRO1.

Si bien estos valores no son muy altos se consideran suficientes para determinar el desarrollo de las células.

Se cuantificó por microscopía óptica la cantidad de células adheridas al SIS en la totalidad de cada una de las muestras y se obtuvo un promedio de 0.23 células/10-6 cm<sup>2</sup>. Si bien no es un promedio muy alto consideramos que se puede mejorar con el incremento de la densidad de siembra y la experiencia.

#### *¿Cuáles son las posibilidades futuras?*

En la actualidad el cultivo celular junto con la ingeniería de tejidos permitiría la integración de matrices biológicas con el polipropileno para desarrollar una bioprótesis que podría disminuir las adherencias intestinales.

El polipropileno aportaría resistencia mecánica mientras que la matriz biológica junto con el cultivo celular podría disminuir las adherencias intestinales.

Finalmente pensamos que los avances en la reparación de los defectos de la pared abdominal se deberán al desarrollo de nuevos biomateriales. Las técnicas quirúrgicas ya nos han entregado casi todo su potencial, tal es así que tanto en cirugía abierta como laparoscópica, la reducción de recidivas se debió al uso de mallas sintéticas.

En casos complejos se necesitarán bioprótesis especiales o incluso la producción de tejidos artificiales producto de la ingeniería de tejidos.

#### **Conclusión**

Nuestros resultados preliminares muestran la posibilidad de que la submucosa de intestino delgado de cerdo (SIS) sea recelularizada usando células madres mesenquimales obtenidas del tejido adiposo humano.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguayo-Albasini JS, Moreno-Egea A, Torralba-Martínez JA. El laberinto de las prótesis composite en las eventraciones. *Cir Esp* 2009; 86 (3): 139-146
2. Argibay P y col. Medicina regenerativa. Delhospital ediciones. 2012.
3. Aufenacker TJ, koelemay MJW, Gouma DJ, Simons MP. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of antibiotic prophylaxis in prevention of wound infection after mesh repair of abdominal wall hernia. *Br J Surg* 2006; 93: 5-10
4. Badylak SF. Xenogeneic extracellular matrix as a scaffold for tissue reconstruction. *Transplant Immunology* 2004, 12: 367- 377
5. Bendavid R. Composite mesh (polypropylene-e-PTFE) in the intraperitoneal position. A report of 30 cases. *Hernia* 1997;1:5-8
6. Brandi CD. Tratamiento de los defectos de la pared abdominal. *Rev. Argent. Cir.* 2009 N° extraordinario.
7. Crapo PM, Gilbert TW, Badylak SF. An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials*. 2011 April; 32(12): 3233–3243.
8. Daley WP, Peters SB, Larsen M. Extracellular matrix dynamics in development and regenerative medicine. *Journal of Cell Science* 2008; 121: 255-264.
9. Deans TL, Elisseeff JH. Stem cells musculoskeletal engineered tissue. *Current opinion in biotechnology* 2009, 20:537-544.
10. Deans TL, Elisseeff JH. The Life of a Cell: Probing the Complex Relationships with the World. *Cell Stem Cell* 2010; 6 (4): 499-501.
11. Gaertner W.B, Bonsack M.E, Delaney J.P. Experimental evaluation of four biologic prostheses for ventral hernia repair. *J. Gastrointest Surg* 2007; 11: 1275-1285.
12. Gilbert TW, Sellaro TL, Badylak SF. Decellularization of tissues and organs. *Biomaterials*. 2006; 27(19):3675–3683.
13. Granat M. Reduction of peritoneal adhesions formation by colchicines: a comparative study in the rat. *Fertil Steril*. 1998; 40 (3): 369-372.
14. Hesselink VJ, Luijendijk RW, de Wilt JHW, Heide R, Jeekel J. An evaluation of risk factors in incisional hernia recurrence. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:228-234
15. Hoganson DM, Owens GE, O'Doherty EM, et al. Preserved extracellular matrix components and retained biological activity in decellularized porcine mesothelium. *Biomaterials*. 2010; 31: 6934-6940.
16. Israelsson LA, Smedberg S, Montgomery A, Nordin P; Spangen L: Incisional hernia repair en Sweden 2002. *Hernia* 2006; 10: 259-261
17. Jenkins J T, O'Dwyer P J. Inguinal hernias. *BMJ* 2008; 336: 269-272
18. Kern S, Eichker H, Stoeve J, Klüter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem cell* 2006; 24: 1294-1301.
19. Kingsnorth A, LeBlanc K. Hernias: inguinal and incisional. *Lancet* 2003; 362:1561-1571
20. Kingsnorth A. Treating inguinal hernias. *BMJ* 2004, 328: 59-60
21. Klinge U, Conze J, Krones CJ, Schumpelick V. Incisional hernia: Open techniques. *World J. Surg* 2005; 29: 1066-1072
22. Millikan K W, Cummings B, Doolas A. The Millikan modified mesh-plug hernioplasty. *Arch Surg* 2003; 138:525-530
23. Millikan KW, Doolas A. A long-term evaluation of the modified mesh-plug hernioplasty in over 2000 patients. *Hernia* 2008; 12: 257-260
24. Nasser B.A, Ogawa K, Vacanti J.P. Tissue engineering: An evolving 21st-century science to provide biologic replacement for reconstruction and transplantation. *Surgery* 2001; 130: 781- 784
25. Penttinen R, Grönroos. Mesh repair of common abdominal hernias: a review on experimental and clinical studies. *Hernia* 2008; 12: 337-344.
26. Primatesta P, Goldacre M.J. Inguinal hernia repair: incidence of elective and emergency surgery, readmission and mortality. *Inter J Epidem* 1996; 25: 835-839.
27. Rutkow I M. Demographic and socioeconomic aspect of hernia repair in the United State in 2003. *Surg Clin N Am* 2003; 83: 1045-1051
28. Sanjay P, Woodward A. A survey of inguinal hernia repair in Wales with special emphasis on laparoscopic repair. *Hernia* 2007; 11: 403-407.
29. Tuan R S, Boland G, Tuli R. Adult mesenchymal stem cells and cell-based tissue engineering. *Arthritis Res Ther* 2003, 5: 32-45.
30. Usher F. A new plastic prosthesis for repairing tissue defects of chest and abdominal wall. *Am J. Surg* 1959; 97: 629-633
31. Usher F. Hernia repair with knitted polypropylene mesh. *Surg. Gynecol Obst.* August 1963; 239-240
32. Usher F. Hernia repair with Marlex Mesh: an analysis of 451 cases. *Arch Surg.* 1962; 84:73-76
33. Usher FC, Cogan IE, Lowry TI. A new technique for the repair of inguinal and incisional hernias. *Arch Surg.* 1960; 81: 847-854
34. Usher FC, Hill J, Ochsner J. Hernia repair with Marlex mesh. *Surgery* 1959; 46: 718
35. Usher FC. New technique for repairing incisional hernias with marlex mesh. *Am J Surg* 1979; 138: 740-741

## MELANOMAS DE CABEZA Y CUELLO. UN TEMA SIEMPRE POLÉMICO (PARTE II)

Oswaldo González Aguilar\* MAAC FACS

DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA "MARÍA CURIE", BUENOS AIRES, ARGENTINA

### MANEJO TERAPEUTICO

Asienta en 3 pilares: a) el tratamiento propiamente dicho, b) el seguimiento continuo y c) el tratamiento paliativo focalizado en la calidad de vida.

Corresponde analizar pues sucesivamente A) la conducta con el primario, B) con los ganglios regionales y C) con la enfermedad diseminada y avanzada.

#### A) Conducta con el primario

Obtenido el diagnóstico por biopsia, el tratamiento definitivo de un melanoma es quirúrgico. La resección definitiva de la lesión nunca debe ser antes de las 4- 6 semanas de la exéresis diagnóstica<sup>43</sup>.

La controversia surge con el margen periférico y en profundidad que debe tener esa resección. El margen seguro de resección depende del riesgo de metástasis de cada melanoma. Por lo tanto, en melanomas finos no se justifican procedimientos extensos y en melanomas gruesos, la cirugía extensa tiene poca influencia sobre el riesgo de desarrollar metástasis.

El espesor de la lesión es el medio más objetivo para determinar el margen y tiene su antecedente en 2 ensayos clínicos randomizados controlados y en el Panel de Consenso del Instituto Nacional de Salud de los EE.UU.<sup>98</sup>. Los márgenes en el área de cabeza y cuello, pueden ocasionalmente ajustarse al sitio, por ejemplo las órbitas.

Las formas clínicas también juegan su papel. No es lo mismo el léntigo maligno descrito por Hutchinson en 1892, que el léntigo maligno melanoma. El 1º es una lesión de buen pronóstico con escasa capacidad de infiltrar y/o diseminar. Por lo tanto, su exéresis es completa con márgenes de 0.5 cm<sup>15</sup>. El estudio histológico 3-D de la pieza permitiría reducir más aún, el margen de resección, aunque la posibilidad de recurrencia local por efecto del campo donde se desarrolla está siempre latente<sup>50-51</sup>.

En circunstancias especiales, el Imiquimod tópico, la radioterapia o la criocirugía pueden ser alternativas no descartables, especialmente en lesiones faciales, pero a sabiendas que ninguna permite realizar el estudio histológico ni conocer los márgenes de resección. De cualquier forma, no hay al día de hoy, estudios randomizados y con-

trolados disponibles, que permitan esa recomendación.

Respecto al sitio, algunos trabajos se han referido al valor pronóstico de los ubicados en áreas BANS, sigla que hace referencia en idioma inglés, a los que aparecen en la región posterior del dorso (Back), brazos (Arms), cuello (Neck) y cuero cabelludo (Sculp), pero ulteriores estudios no confirman esa hipótesis<sup>68</sup>. No obstante, series aisladas consideran al cuero cabelludo y el pabellón auricular, como áreas de mayor riesgo con 3 veces mayor tasa de mortalidad que los del resto de la cara y el cuello<sup>68, 135</sup>. A su vez, el análisis sobre 27 000 pacientes de la base de datos del Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), demuestra que los sitios de menor supervivencia global y específica resultan cuero cabelludo, cuello y labios.

En **lesiones <1mm de espesor**, el riesgo de metástasis es del 5%. El ensayo randomizado de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>132</sup> comparando 1 vs. 3 cm de margen, demostró que resecciones <1 cm eran lo suficientemente seguras. Por lo tanto, estos últimos, si no se hallan en fase de crecimiento vertical, podrían ser reseca- das con hasta 0.5 cm de margen o incluso menos, aunque no hay datos precisos para sostener esta presunción<sup>113</sup>. La supervivencia a 10 años de este subgrupo de enfermos es del 90%<sup>96</sup>.

En **lesiones de 1-2 mm de espesor**, el mismo ensayo de la OMS no demostró diferencias significativas entre 1-3 cm de margen. Sin embargo, 4 pacientes a los que se les había dado 1cm de margen recidivaron, por lo que el Panel fue cauteloso con este grupo de pacientes, recomendando 2 cm, a excepción de sitios funcional y cosméticamente especiales de la cara. Por otro lado, el Intergroup Melanoma Trial<sup>6-7</sup> al comparar 2 vs 4 cm de margen en lesiones de 1-4 mm, no observó diferencias de recurrencia y supervivencia entre ambas opciones. A su vez, el Swedish Melanoma Study Group<sup>79</sup>, en otro estudio comparativo prospectivo, randomizado y multicéntrico en el que se evaluaron márgenes de 2 vs. 5 cm en melanomas de espesor 0.8-2 cm, tampoco halló diferencias significativas entre ambos grupos. Por último, un reciente metanálisis de ensayos controlados<sup>67</sup>, demuestra con claridad, que los márgenes de 1cm o más no tienen efecto sobre la mortalidad global y el intervalo libre de enfermedad en melanomas de

Parte I, Rev. Argent. Cirug., 2013;104(2): 65-75

NINGÚN CONFLICTO DE INTERESES QUE DECLARAR

\* Profesor Titular Consulto de Cirugía. UBA | Director de la Carrera de Especialistas de Cabeza y Cuello. UBA.

Correo Electrónico: cabezaycuellocurie@gmail.com

menos de 2 mm de espesor. Sin embargo, no deja del todo claro, cuál es el margen adecuado en los > 2mm. En consecuencia, márgenes > 2 cm en este grupo de pacientes resulta inapropiado.

En **lesiones de 2-4 mm**, basados en los hallazgos del Intergroup Melanoma Trial<sup>7</sup>, no surgen diferencias. Por lo tanto, es razonable y seguro dar actualmente 2 cm de margen a este lote de pacientes, en los cuales la supervivencia es del 50-90% a 10 años<sup>96</sup>.

Finalmente en **lesiones > 4 mm**, la posibilidad de metástasis regionales es del 40% y de metástasis a distancia cerca del 70%. Por lo tanto, el pronóstico de la enfermedad estará dado por la diseminación antes que por el margen dado a la resección. Márgenes >3 cm no aportan ventajas a la supervivencia de la enfermedad, aunque los datos respecto al intervalo libre de enfermedad son escasos y poco claros<sup>6, 130, 184, 185, 4, 96, 128, 129</sup>. En profundidad, debe incorporarse siempre tejido graso pero no necesariamente la fascia.

Los desmoplásicos son puros en el 90% de los casos o mixtos. En ambos, los márgenes quirúrgicos coinciden con las recomendaciones generales.

Los melanomas oculares comprometen la capa media del ojo compuesta por la úvea, los cuerpos ciliares y la retina. Dado que los ojos no cuentan con sistema linfático, la diseminación es solo local y hemática y el principal órgano de localización, es el hígado en el 93% de los casos. Históricamente el tratamiento convencional de estos últimos, era la enucleación seguida o no de radioterapia, cualquiera fuese el sitio y la extensión, aunque con resultados inciertos cuando eran comparados con tratamientos conservadores<sup>70</sup>. A partir de la década del 90, la bibliografía internacional especialmente oftalmológica, se pobló de variados trabajos interesados en reemplazar la cirugía por terapéuticas que posibilitaran la conservación del órgano, su función y evitar las secuelas que las mismas dejaban. El Co<sup>60</sup> y la braquiterapia con I<sup>125</sup> para algunos no pudo demostrar beneficios frente a la enucleación y para otros, las solo eran indicador de la agresividad tumoral<sup>2, 37, 133</sup>.

Actualmente la Sociedad Americana de Braquiterapia<sup>92</sup>, recomienda en los asintomáticos <2.5 mm de altura y <10 mm de diámetro, observación hasta que adquieran mayor dimensión y colocación de placas epiesclerales de I<sup>125</sup>, en todos aquellos melanomas uveales medianos entre 2.5-10 mm de altura y <16 mm de diámetro. Ello permite controlar el tumor, al tiempo que se preserva el ojo y su función.

Aquellos otros que presentan grosera extensión extraescleral, melanomas en anillo o compromiso mayor a la mitad del cuerpo ciliar, requirieron tratamientos radicales como la enucleación o exenteración orbitaria seguida eventualmente de radioterapia.

El 90% de los melanomas de iris son circunscritos y de mejor pronóstico. No obstante, la enucleación sigue siendo el tratamiento de elección.

En el caso de los conjuntivales, la presentación es generalmente multifocal y la conducta inicial es el control del primario, mediante resección local ≤5 mm, adaptándola a la posibilidad de preservar el órgano de la visión. La crioterapia puede ser adyuvante de la cirugía. Existen localizaciones de mejor pronóstico que otras. Por ejemplo la conjuntiva bulbar, tiene mejor comportamiento que la carúncula, mientras en la conjuntiva palpebral o de los ángulos oculares, el riesgo de metástasis es 2 veces mayor.

### B) Conducta con los ganglios cervicales.

Los factores de riesgo para que un ganglio sufra micro o macrometástasis, son el espesor, el nivel de invasión >III, la presencia de ulceración, la fase de crecimiento vertical especialmente del nodular, la ausencia de reacción inflamatoria, el índice mitótico, la regresión del tumor y la edad ≤60 años. El 1º de ellos, es el más importante, dado que los <1mm de espesor, raramente desarrollan metástasis, mientras que en los de 1-4 mm el rango varía entre 8-30% y en los >4 mm se eleva al 60%<sup>17, 97</sup>. Más allá de ello, es sabido que la localización en cabeza y cuello es de un pronóstico peor que en las extremidades y el tronco. Lo más importante es pues, el status ganglionar del cuello, el cual disminuye la supervivencia media de los pacientes un 40% a 5 años.

No menos importante es el número de ganglios. La supervivencia a 10 años varía del 20 al 45% de acuerdo al número de ganglios comprometidos<sup>119</sup>.

Atento a ello, la investigación del ganglio centinela, es el más poderoso método de estadificación y pronóstico de la enfermedad, tal como lo señalan el M D Anderson CC y el Memorial Sloan Kettering CC, el Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori de Milan y otros<sup>35, 45, 75, 130</sup>, pero probablemente el que ofrece mayor cantidad de controversias en cabeza y cuello.

Tiene la ventaja de igualar la información del vaciamiento regional electivo pero con menor morbilidad, debido a que gran parte de los ganglios centinela positivos son únicos y por lo tanto, se obtiene igual rédito a un costo menor. A ello se agrega el menor tamaño de la muestra entregada a los patólogos, lo cual asegura la más exhaustiva búsqueda de las micrometástasis, contrariamente a lo que ocurre con una pieza de linfadenectomía cervical con alrededor de 20 ganglios promedio. Pero algo más importante aún, es que 80-85% sufriría una cirugía innecesaria, por lo tanto, el diagnóstico temprano de metástasis ocultas adquiere significación pronóstica en el 15-20% restante.

Algunos estudios<sup>21, 22, 31, 72, 74, 89, 90</sup>, demuestran que el procedimiento es igualmente seguro en cabeza y cuello, tiene una sensibilidad del 87- 99% y mínima morbilidad. Su indicación más apropiada es en pacientes en los cuales ni la clínica ni las imágenes sugieren la presencia de adenopatías. En 1 serie de 80 pacientes con melanomas >1mm de espesor, el 14% requirió vaciamiento cervical ante el hallazgo de micrometástasis en el ganglio centinela<sup>72, 134</sup>.

Sin embargo, la investigación del ganglio centinela en melanomas de cabeza y cuello es un verdadero desafío por hallarse asociado a mayor número de falsos negativos, menor facilidad de tinción, multiplicidad de los ganglios de la región, eventual drenaje aberrante, bilateral o contralateral al primario, múltiples ganglios centinela, posibilidad de metástasis en un ganglio no centinela, pequeño tamaño, proximidad a estructuras vulnerables cuyas secuelas no son para nada despreciables y el porcentaje de desmoplásicos, en los cuales dicha práctica es más dificultosa aún. Todo ello, ha llevado a que en la última puesta al día sobre el tema, la Sociedad Francesa de Dermatología cuestionara su uso rutinario en los melanomas de esta región, por la complejidad de su sistema linfático<sup>115</sup>.

Algunas series indican que mientras el drenaje aberrante en tronco y extremidades es de solo 15.4%, llega al 26.3% en cabeza y cuello<sup>69</sup>. A su vez, algunos Grupos demuestran, que en el 35- 44% de los casos, el ganglio centinela localiza en la región parotídea<sup>38</sup>.

El Sunbelt Melanoma Trial<sup>21, 22</sup>, que incluye melanomas  $\geq 1$ mm de espesor, comprueba mayor tasa de falsos negativos en cabeza y cuello que en tronco y extremidades, 1.3 vs 0.5% respectivamente y además menos ganglios centinelas positivos, 15 vs. 23.4 y 19.5% respectivamente.

La discordancia del drenaje linfático alcanza a la cuarta parte de estos enfermos y la forma de atenuar el número de falsos negativos, sería a través de imágenes SPECT-TC previas y el uso intraoperatorio de cámaras gamma portátiles.

No obstante, más allá de las controversias que existen en cabeza y cuello, la investigación del ganglio centinela, se ha incorporado al manejo diagnóstico y terapéutico de los melanomas, principalmente intermedios de 1-4mm con cuello negativo, sustituyendo al vaciamiento ganglionar electivo. Sin embargo el MSLT-1<sup>89, 90</sup> y Sunbelt Melanoma Trial<sup>21, 22</sup> revelaron que la identificación en cabeza y cuello es sensiblemente menor que en el tronco y extremidades. A su vez, un 55% de los que resultan negativos recurrirán antes de los 5 años, en ocasiones a distancia, debido a la alta vascularización de la región<sup>127</sup>.

La evidencia demuestra pues, que el ganglio centinela es el factor independiente más importante de predicción pronóstica y toma de de-

cisiones terapéuticas con esta enfermedad. Un centinela negativo tiene menos posibilidad de recurrencia y metástasis "en tránsito" que un centinela positivo, pero no asegura que no aparezcan ganglios positivos en el futuro. Se estima que hasta el 11% de estos casos recurren en su evolución, ya sea en forma local, en tránsito, regional o a distancia, luego de un seguimiento de 35 meses. A su vez, el Grupo del John Wayne de Santa Mónica<sup>143</sup>, ha podido demostrar que casi el 9% de los ganglios centinela que resultan negativos, también desarrollarán recurrencias, 17.1% de ellas, a distancia antes de los 3 años, el 48.7% locales o en tránsito y el 63.5% regionales. Por otro lado, el 5-12% de los pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela, tendrán otras metástasis en el cuello. Por lo tanto, el método tiene sus limitaciones.

En el área de cabeza y cuello, el cuero cabelludo, el cuello propiamente dicho, la cara y el pabellón auricular en ese orden son los sitios más frecuentes de localización y en gran parte de ellas, la 1° estación ganglionar es intraparotídea, razón por la cual, el procedimiento admite controversias:

- a) la región parotídea no es fácilmente accesible, con el consiguiente riesgo de producir lesiones y secuelas definitivas,
- b) el drenaje linfático es discordante con la linfocentelografía en un 84% de los casos y con la clínica en un porcentaje más elevado aún. Según O' Brien<sup>99, 100, 101</sup> el 34% de los melanomas de cabeza y cuello, tienen un drenaje diferente al que clínicamente se predecía y,
- c) el drenaje, en un 8 % puede ser bilateral.

A lo mencionado, se agregan factores propios del procedimiento que es necesario destacar, para no caer en el engaño del hallazgo:

- a) el ganglio más cercano al tumor no siempre corresponde al drenaje directo del tumor,
- b) el ganglio positivo no siempre es el más caliente,
- c) el ganglio que primero se visualiza puede no ser el único,
- d) un verdadero ganglio centinela, puede no ser radioactivo,
- e) no todo ganglio radioactivo es un ganglio centinela,
- f) un verdadero ganglio centinela puede no ser azul por la tinción y
- g) un ganglio teñido no siempre es el centinela.

Los ganglios de la región parotídea son peri e intraparotídeos. La biopsia de estos últimos, supone la posibilidad de dañar el nervio facial o alguna de sus ramas, transitoria o definitivamente, por lo tanto, la parotidectomía superficial, es una alternativa a tener en cuenta.

La incidencia de metástasis en los ganglios parotídeos en estadios iniciales de la enfermedad es del 2.4% al 13% y la tasa de falsos negativos del 3.1- 20%<sup>52</sup>. Vistas así las cosas, en el mejor de los escenarios habría un 5.5% de po-

sitivos y en el peor un 33%, motivo por el cual la linfadenectomía electiva en esta región no es del todo cuestionable.

La pregunta que no ha hallado aún respuesta, es si la investigación del ganglio centinela mejora verdaderamente el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global. Lo primero parece cierto tras los trabajos de Morton<sup>91</sup>.

Además, el Ensayo Multicéntrico sobre Linfadenectomía Selectiva (MSLT 1)<sup>110, 111</sup> en melanomas  $\geq 1.2-3.5$  mm, permite comprobar menor porcentaje de metástasis a distancia en el grupo operado posterior a ganglio centinela positivo que en el observado, pero no llega a un consenso sobre beneficios de supervivencia entre ambas tácticas. Por otro lado, MSLT-2 se halla aún investigando si se deben observar u operar los enfermos cuyo ganglio centinela fue positivo mediante la reacción en cadena de la polimerasa reversa transcripta (RT-PCR) y aún no se ha resuelto la controversia entre "screening" ecográfico y vaciamiento. Por lo tanto, el mapeo linfático tendría por sobre todo, valor pronóstico y definitivamente ninguno sobre la supervivencia.

Tres importantes estudios, cuestionan la investigación universal del ganglio centinela en los melanomas de cabeza y cuello. Un reciente trabajo de Carolina del Norte<sup>125</sup>, indica que el procedimiento como forma de estadificar la enfermedad, es realizado apenas en el 50% de los pacientes con espesor intermedio, siendo el sitio del primario uno de los factores a tener en cuenta para su aplicación. El área de cabeza y cuello ocupa la tercera parte de esa serie.

Igualmente reciente, es el trabajo del Grupo de Tuebingen Alemania<sup>50</sup>, que en la serie más voluminosa de melanomas de oreja E I-II ha investigado el ganglio centinela en solo el 18% de los casos, hallando mayor número de recurrencias tras centinelas negativos que positivos.

Finalmente en EEUU, el análisis de la base de datos del Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) sobre 18 500 melanomas de todo el cuerpo, da cuenta de la subutilización de la investigación del ganglio centinela, contrariando las Guías de la NCCN, con menor adhesión entre >75 años, pacientes separados, divorciados o viudos, menores de edad y melanomas de cabeza y cuello<sup>29</sup>.

Es decir, que esta práctica tiene claramente menor aplicación en cabeza y cuello que en otros sitios, a pesar de los beneficios que aporta.

Tanis<sup>127</sup> refiere 3 estrategias posibles a seguir en cuellos clínicamente e imagenológicamente negativos:

- a) esperar y ver,
- b) vaciamiento electivo,
- c) investigación del ganglio centinela.

a) La 1° estrategia se realiza en melanomas con

un espesor de 0.75-1 mm. y en aquellos que el resultado del ganglio centinela es negativo.

b) El vaciamiento electivo era recomendado en todos aquellos cuyo índice de Breslow fuese superior 1.5 mm o se hallaran ulcerados. Este criterio de tratamiento tenía como resultado que el 65-90%, terminara siendo histológicamente negativo en el estudio diferido. No obstante, el Intergroup Surgical Melanoma Trial<sup>7</sup> reconoce un subgrupo de pacientes <60 años con melanomas de espesor intermedio, no ulcerados que pueden beneficiarse del vaciamiento electivo.

Para disminuir su morbilidad se proponen el vaciamiento selectivo siguiendo el patrón predictivo de diseminación, lo cual resulta acertado en el 92%. Estudios posteriores<sup>107, 127</sup>, concluyen que la supervivencia no era estadísticamente significativa entre las 2 conductas anteriores, a pesar que la tasa de metástasis a distancia y la mortalidad era levemente menor en aquellos que recibían un vaciamiento electivo de cuello, probablemente debido a las micrometástasis no descubiertas por la sola tinción con hematoxilina-eosina.

c) La 3° opción merece 2 consideraciones:

1°) Consecuencias pronósticas de esta información. El ensayo del Intergroup Melanoma<sup>6-7</sup> es el único concerniente a vaciamiento electivo en melanomas intermedios, que incluye a los de cabeza y cuello, no demostrando diferencias significativas de supervivencia entre "esperar y ver" vs. vaciamiento electivo. Por otro lado, los beneficios observados por O'Brien<sup>101</sup>, no pudieron ser confirmados en el análisis multivariado, mientras otros<sup>57, 74</sup>, le asignan escaso o nulo impacto sobre la supervivencia. En base a lo señalado, no habría evidencia significativa que demuestre ventajas del vaciamiento electivo en melanomas de espesor intermedio.

2°) Cómo se detecta una metástasis oculta con alta seguridad y baja morbilidad.

En 1990 Donald Morton<sup>85-88</sup> introduce, primero en un Congreso de la Sociedad de Oncología Quirúrgica y 2 años después en la literatura, la linfocentelografía como modo de identificar el 1° ganglio de diseminación linfática o "centinela" de los melanomas, en forma ordenada, secuencial y no aleatoria, reflejando la necesidad del procedimiento, para relacionarlo con la extensión, el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad<sup>102</sup>.

La denominación "ganglio centinela" tiene por lo menos 2 acepciones principales<sup>20</sup>.

- a) Ganglio linfático inicial al cual drena un tumor primario,
- b) ganglio linfático al cual drena directamente un vaso linfático originado en el tumor.

El término "directamente" está significando que el tumor puede drenar a más de 1 ganglio. Uno de ellos puede recibir el trazador antes que

otro/s, pero todos tienen el riesgo de recibir células malignas. Además alcanzado ese 1º ganglio, puede saltarlo y llegar a ganglios del denominado 2º escalón. Precisamente el factor que más incide en el hallazgo de falsos negativos, es el análisis de un único ganglio como pudo demostrar el grupo de Oregon recientemente. Ello produciría retardo en tratar el cuello terapéuticamente, incidiendo en la evolución de la enfermedad<sup>83</sup>.

Otras definiciones de la literatura menos aceptadas son:

- c) el ganglio más cercano al tumor primario,
- d) el 1º ganglio identificado por linfocentelografía,
- e) el ganglio más caliente,
- f) todos los ganglios radioactivos,
- g) todos los ganglios azules ó coloreados.

Ninguna de ellas es perfecta y probablemente sea necesario aplicar criterios de todas ellas.

A ello se agrega el así llamado "ganglio intervalo" o "en tránsito" que se halla en el 3-10% de los casos, a lo largo de los vasos colectores del subcutáneo, entre el tumor primario y el ganglio centinela. Tales ganglios no son drenaje directo del tumor pero deberían ser considerados igualmente centinelas, dado que guardan similar valor pronóstico

El Sunbelt Melanoma Trial<sup>79</sup> define al ganglio centinela por la "regla del 10", como todos los ganglios teñidos y todos con  $\geq 10\%$  de radioactividad del ganglio > caliente, lo cual asegura un más completo examen de los probables ganglios involucrados por la enfermedad<sup>40, 86, 87, 88</sup>.

Certificada la presencia de micrometástasis aunque fuera única, la recomendación es el vaciamiento cervical completo. Siempre se prefiere la inmunomarcación de las mismas, dado que el 13% se detectan por ellas.

Si el mismo es positivo para metástasis se deberá proceder al vaciamiento correspondiente. La supervivencia en tal situación es del 73%, 69% y 69% a los 5, 10 y 15 años respectivamente<sup>56</sup>. Por otra parte, aquellos enfermos sometidos a vaciamiento cervical por micrometastasis en un ganglio centinela, recidivan en el 2-10%, contrariamente al 20-25% que recidivarán luego de un vaciamiento terapéutico por adenopatías clínicamente palpables.

Las indicaciones de investigar el ganglio centinela son básicamente:

- a) Melanomas con Breslow  $> 1\text{mm}$  o  $\geq 0.75\text{mm}$ , ulcerados, con regresión extensa, fase de crecimiento vertical,  $\geq$ Clark IV, o con índice mitótico  $\geq 1/\text{mm}^2$ ,<sup>95</sup>
- b) Aquellos pacientes cuyo Breslow se desconozca, incluso los biopsiados por afeitado de la lesión.
- c) Los menores de 35 años y melanomas finos, pueden beneficiarse de la investigación del ganglio centinela.
- d) Ausencia de adenopatías palpables o visibles

por algún método de localización (N0).

- e) Ausencia de enfermedad metastásica a distancia.
- f) Pacientes vírgenes de otro tratamiento quirúrgico en el cuello.

En mujeres embarazadas o en período de lactancia no hay inconveniente en utilizarlo, pero con la precaución de modificar la carga radioactiva y evitar el riesgo de reacción alérgica del colorante azul.

Estudios actuales<sup>49</sup>, dan cuenta que el 5% de los melanomas con espesor  $< 1\text{mm}$ , tienen metástasis ocultas, pero si la investigación alcanza solo a los  $> 0.75\text{mm}$ , la incidencia llegaría al 11%. Por otro lado, cada vez se le da menos valor pronóstico al Clark, a expensas del índice mitótico  $\geq 1/\text{mm}^2$ . No es recomendable investigar el ganglio centinela cuando el índice mitótico es  $< 2$  y el espesor de la lesión es  $\leq 0.5\text{mm}$ .

En síntesis, las metástasis ganglionares son el más poderoso indicador de supervivencia. Por lo tanto, el ganglio centinela positivo aunque solo refleje metástasis ocultas, el vaciamiento terapéutico en el mismo acto quirúrgico, es la indicación obligada. Si éstas se confirman histológicamente, los factores pronósticos basados en el tumor primitivo, pasan a ser secundarios en el pronóstico.

Decualquier modo, no está demostrado que la linfadenectomía cervical posterior a un ganglio centinela positivo, mejore la supervivencia global.

A su vez, aquellos enfermos con ganglio centinela negativo, deben seguirse por largo tiempo, haciendo abstracción de ese resultado. La serie del Memorial Sloan Kettering<sup>105-106</sup> confirma que no todos aquellos con ganglios centinela negativo, dejarán de desarrollar metástasis ganglionares en algún momento de su evolución. El metanálisis de 3442 pacientes realizado por Duke U. da cuenta de 20.4% de recurrencias en ganglios centinelas negativos.

Hay posibilidades que en el futuro, se demuestre que la resección de un único ganglio centinela, sea suficiente sin necesidad de extender el vaciamiento, dada la baja incidencia de otras metástasis en la pieza del vaciamiento<sup>102</sup>.

Por el contrario, en presencia de adenopatías cervicales clínica, citológica o imagenológica evidente, la conducta es siempre quirúrgica previa confirmación que el resto del cuerpo se halle libre de enfermedad. De allí entonces, que tanto el antecedente de la cirugía aplicada al primario, como el status libre de enfermedad del resto de la economía, deben considerarse antes de la toma de decisión con el cuello.

En casos favorables libres de enfermedad metastásica a distancia, ausencia de primario evidente y certeza del tratamiento adecuado empleado al mismo, el vaciamiento cervical debe ser radical modificado, dejando el radical estándar

como de necesidad, ante la presencia de ruptura capsular o invasión de estructuras vecinas. La glándula parótida debe formar parte del bloque de resección en todos aquellos melanomas ubicados por delante de la línea bicoronal y su compromiso positivo compromete a la larga, la evolución de la enfermedad. Si bien dicha glándula no es asiento de melanomas propios, se halla en el camino metastático de muchos primarios hallados o no hallados de la enfermedad, incluidos los conjuntivales, dado que como se dijo los oculares carecen de sistema linfático y su diseminación es a distancia, pero también por vecindad. Según algunos<sup>11,136,137</sup>, aquellas localizaciones parotídeas secundarias a un primario no hallado, tendrían mejor evolución que a la inversa. Los ubicados por detrás de la línea indicada, requieren incluir en la resección los ganglios retroauriculares y eventualmente los suboccipitales.

Los vaciamientos radicales extendidos, deben hallarse en el repertorio a aplicar en casos aislados. Finalmente, las resecciones "toilette", pueden justificarse solo en casos de excepción y previa información pormenorizada al paciente y su entorno. Debe recordarse que la posibilidad de recurrencia luego de estos vaciamientos, siempre está latente, principalmente en los melanomas de cabeza y cuello.

La pieza enviada a estudio patológico, debe contener no menos de 15 ganglios cervicales, tener marcados los 5 niveles del cuello y el informe debe incluir número de ganglios en cada nivel positivos sobre el total de ganglios estudiados, así como la presencia o ausencia de ruptura capsular.

En presencia de ganglios positivos, recurrencias locales únicas de tejidos blandos o enfermedad sistémica, aún en ausencia de primario evidente -primario oculto 2-9%-, el enfermo debe ser tratado apropiadamente de acuerdo al E III, a sabiendas de la alta posibilidad de de diseminación a distancia.

Los factores pronóstico, conocido el resultado del vaciamiento, dependen del número de ganglios comprometidos, la presencia de macro vs. micrometástasis y la ruptura capsular.

La supervivencia estimada de este lote de pacientes es de 30% a 10 años, como consecuencia que más del 50% de ellos desarrollarán metástasis a distancia<sup>33, 34, 119</sup>.

### *C) Conducta con la enfermedad de alto riesgo, diseminada y avanzada.*

Los pacientes en E IIB, IIC y IIIC tienen ->50% a 10 años- de riesgo de morir por la enfermedad y por lo tanto, deben ser considerados en planes de terapia sistémica.

Dicho lote de pacientes requiere atención especial. La cirugía podrá seguir teniendo su pa-

pel, pero en situaciones puntuales. En cambio, la terapia adyuvante pasa a tener mayor protagonismo en el tratamiento de la enfermedad.

En términos generales, la terapia adyuvante se ofrece a todos los enfermos de alto riesgo, aunque no hubiera evidencia de metástasis, es decir melanomas  $\geq 1.5$  mm ó con metástasis EIII-IV. El riesgo anual de recurrencia para tumores  $< 1.5$  mm de espesor es  $< 6\%$  en los primeros 5 años y desciende al 1% en los 5 siguientes. Por el contrario, los tumores  $> 1.5$  mm tienen mayor riesgo durante el 1º año, cayendo a  $< 2\%$  en los siguientes 5. La mayoría de las series indican que alrededor del 80% de las recurrencias ocurren dentro de los primeros 3 años, pero el 16% después de los primeros 3<sup>119</sup>.

En los EIV su acción es preferentemente paliativa y por lo tanto, la respuesta no debe poner en juego la calidad de vida. Los pacientes con compromiso de piel, tejidos blandos, ganglios linfáticos o pulmón tienen mayor respuesta que aquellos diseminados a otras estructuras distantes.

Estudios randomizados utilizando inmunostimulantes no específicos - BCG, corinebacterium parvum, levamisol, interferon gamma, interleukina-2, no han demostrado beneficios terapéuticos, por lo tanto su aplicación puede efectuarse solo en el marco de un ensayo de investigación<sup>43-44</sup>.

El Interferon (IFN) alfa es la 1º sustancia que ha demostrado en ensayos prospectivos y randomizados, mejorar el intervalo libre de enfermedad. De tal forma, que debe formar parte del tratamiento sistémico en enfermos con riesgo alto e intermedio de recaída. Su aplicación debe ser realizada dentro de los 60 días de la cirugía resectiva.

Las 2 formas disponibles, IFN alfa 2a y alfa 2b, aunque diferentes en su estructura molecular, son similares en eficacia y efectos colaterales. A su vez, se disponen en formas pegilatadas de prolongada vida media, lo que facilita su administración semanalmente.

Los primeros ensayos se remontan a la década del 90<sup>60</sup>. Al principio combinada con vindesina, dacarbazine, interleukina<sup>230,47,59</sup>, alcanzaron algunos resultados alentadores pero no sustentables a largo plazo.

En 3 ensayos prospectivos y randomizados, llevados a cabo con enfermos cuyo melanoma tenía  $\geq 1.5$  mm de espesor, en bajas dosis (3 000 000 UI 3 veces a la semana durante 6-18 meses), se demostró un alargamiento del intervalo libre de enfermedad y en el estudio de mayor volumen de pacientes, donde todos los enfermos fueron tratados durante 18 meses, los resultados fueron más evidentes.

Un metanálisis de 10/13 ensayos controlados demostró beneficios estadísticamente significativos del IFN en el intervalo libre de enfermedad

del 7% y supervivencia del 3% a 5 años. En el mismo no había evidencia sustentable de diferencia según la dosis y el período de tratamiento. Otros ensayos individuales en fase III con dosis intermedias y bajas, no mostraron claras evidencias de beneficio sobre el grupo de observación<sup>4</sup>.

A partir de tales resultados AJCC/UICC recomiendan ese tratamiento en todos los enfermos  $\geq$  E IIA con/ sin ulceración<sup>33,41,43</sup>. No existen iguales niveles de evidencia en enfermos de bajo riesgo.

En pacientes con metástasis regionales los mejores resultados se han alcanzado con IFN alfa-2b a altas dosis. Dos estudios randomizados y prospectivos ECOG 1684 y ECOG 1690<sup>60, 61, 62</sup>, comparando IFN a altas dosis por un año y bajas por 2 vs observación en pacientes E IIb y III, han demostrado aumento evidente del intervalo libre de enfermedad y de la supervivencia global. Pero, los beneficios sobre la supervivencia en pacientes con ganglios negativos, requieren nuevos aportes.

No obstante lo cual, en EEUU y Canadá, se ha decidido su aplicación. No ocurre lo mismo en Europa donde la toxicidad ha limitado su uso a subgrupos menores en ensayos clínicos controlados y poniendo en su conocimiento el impacto que puede sufrir la calidad de vida de esos pacientes. Alguno de esos estudios, tratados durante 36 meses a bajas dosis, reconocen solo cierto grado de ansiedad y temblor, que para nada impactan en la calidad de vida<sup>19</sup>.

Los enfermos con micrometástasis, también han demostrado similares resultados, quedando por definir cuáles de ellos se benefician de IFN alfa 2b tras un vaciamiento.

Un más reciente ensayo ECOG 1694 que compara IFN a altas dosis por 1 año con vacuna anti GM2, fue cerrado a los 2 años, al comprobar mejor comportamiento del 1º de estos tratamientos.

En cambio, los regímenes de bajas dosis de IFN o combinados con poliquimioterapia han mostrado resultados entre inciertos y no ventajosos, en similar lote de enfermos. La supervivencia estimada para este grupo de pacientes es apenas del 5%<sup>33,34,44</sup>.

El Sunbelt Melanoma es un Ensayo prospectivo y randomizado que involucra a 79 Centros a lo largo de EEUU y Canadá<sup>79</sup>, que incorpora la estadificación molecular RT-PCR, precisa los enfermos que realmente se beneficiarán del IFN alfa 2b.

#### • Quimioterapia monodroga

El agente citotóxico más estudiado es el DTIC o dacarbazina que arroja una tasa de respuestas de aproximadamente 12-15%, en estudios multicéntricos de fase III.

La temozolomida es una droga similar y puede indicarse en lugar de esta última. Las diferencias son la posibilidad de ser administrada por vía oral y cierto pasaje a través de la barrera

hematoencefálica, razones por las cuales es más atractiva en ciertos casos. La tasa de respuesta global es del 25%, aún con localizaciones metastásicas en el sistema nervioso central. Pero, esta droga es más tóxica que la dacarbazina, especialmente en pacientes previamente tratados, debiendo controlarse en especial el recuento plaquetario.

El paclitaxel es una opción, dado que la tolerancia suele ser buena, pero las tasas de respuesta no son mejores que al DTIC.

Otras drogas con menor tasa de repuesta son el cisplatino, el carboplatino y vinblastina entre otros<sup>27</sup>.

La poli quimioterapia compuesta de dacarbazine, cisplatino, carmustine y tamoxifen, conocida como régimen de Dartmouth, tuvo inicialmente mayor tasa de respuesta que la dacarbazine sola 18.5 vs 10.2, pero al igual que otras combinaciones, no se ha demostrado en nuevos estudios mayor supervivencia y en algunos ensayos se vio mayor toxicidad<sup>124</sup>.

Algunos estudios de fase III, que compararon mono vs poli quimioterapia, mostraron una tendencia al aumento de la respuesta global, aunque no en lo que a supervivencia global respecta. Lo mismo sucede con la combinación de quimioinmunoterapia (DTIC + IFN alfa2, Cisplatino + DTIC + IFN alfa2). Se sugiere considerar la poli quimioterapia o la quimioinmunoterapia, en aquellos pacientes en los que sea muy importante obtener una respuesta clínica objetiva como, por ejemplo, en tumores cercanos a los plexos nerviosos, síntomas causados por compresión tumoral, etc. La toxicidad asociada a las combinaciones es indiscutiblemente mayor que con agentes únicos.

#### D) Inmunoterapia

Una alternativa, en caso de que el paciente presente compromiso exclusivo de partes blandas y/o enfermedad pulmonar de bajo volumen, es el IFN alfa2. Las tasas de respuesta están alrededor del 15%.

La Interleuquina-2 (IL-2) junto con el DTIC, son las únicas drogas aprobadas por la FDA para el tratamiento del melanoma avanzado. Las tasas de respuesta son bajas, pero la aprobación de IL-2, está basada en que un pequeño porcentaje de pacientes alcanzaron respuesta completa y aproximadamente la mitad de ellos fueron largos sobrevivientes. Los mejores resultados se obtienen en el subgrupo de pacientes con compromiso exclusivo de partes blandas. Debido a que el uso de IL-2 puede provocar considerable edema perilesional y consiguiente hipertensión endocraneana, es obligatorio descartar la presencia de metástasis en SNC antes de iniciar el tratamiento. El uso de corticoides sistémicos debe evitarse ya que compromete la eficacia de los inmunomoduladores. La toxicidad asociada a este régimen es muy

alta, debiendo estar restringido a subgrupos seleccionados, preferentemente jóvenes, en buen estado general, con funciones orgánicas normales, en los cuales la ecuación riesgo/beneficio sugiera que vale la pena correr el riesgo inherente a este tratamiento<sup>27</sup>.

#### E) Bioquimioterapia

Es la combinación de quimioterapia con interleuquina e interferon alfa 2. Debe siempre descartarse la presencia de metástasis en el SNC. Con respecto a la toxicidad, deben hacerse las mismas consideraciones que en el caso de la IL-2, restringiendo la indicación a grupos seleccionados de pacientes. Si bien los ensayos en fase III no pudieron demostrar una diferencia significativa en supervivencia global comparados con aquellos regímenes sin IL-2, se criticó mucho el hecho que no todos los Centros tenían suficiente experiencia con este tipo de regímenes y eso podría haber enmascarado las posibles diferencias<sup>27</sup>.

#### F) Anticuerpos monoclonales

La terapia molecular está cobrando cada día mayor fuerza, desde que se sabe que entre el 30-60% de los melanomas tiene mutado el gen BRAF V600E.

El anti CTLA-4 Ipilimumab ha sido recientemente aprobado por la FDA. Si bien no ha sido aún aprobada por la agencia regulatoria nacional, se dispone de la misma a través de accesos expandidos. Esto se debe a que en un estudio de fase III realizado en pacientes que habían recibido previamente tratamiento sistémico como tratamiento de la enfermedad avanzada, se observó que aquellos que habían recibido Ipilimumab presentaron una supervivencia global significativamente mayor, comparada con los que no lo recibieron. Esto lo posiciona como la primera molécula pero no la única, que demuestra impacto favorable en la supervivencia de los pacientes portadores de melanoma avanzado. La característica más destacada en cuanto a toxicidad, debido a su mecanismo de acción, es la aparición de eventos autoinmunes<sup>27</sup>.

Por otro lado, los estudios en fase 1 de los inhibidores selectivos demuestran que Vermurafenib (PLX4032), se halla asociado a un 69% de respuestas<sup>39</sup> y en un reciente ensayo en fase 3 comparando Vermurafenib con DTIC, se pudo observar mejor resultado con el 1º, aunque el período de observación es corto y la supervivencia está aún por determinarse<sup>23,24</sup>.

En perspectiva, la asociación de Interleuquina-2 con ipilimumab, ha sido aprobada por la FDA en el melanoma metastático, obteniéndose un 16% de respuesta objetiva y remisión completa en el 6%<sup>39</sup>.

#### Terapia radiante

Está indicada solo en casos donde la cirugía es rechazada por el paciente, imposible de realizar por comorbilidades propias del mismo o insuficiente. Es raramente utilizada como tratamiento inicial del tumor primario.

Ha sido sugerida en el postoperatorio de los vaciamientos terapéuticos del cuello, como forma de disminuir la incidencia de recurrencias, en cuellos histológicamente positivos. Las recomendaciones del National Comprehensive Cancer Network<sup>96</sup> incluyen radioterapia hipofraccionada postoperatoria en tales casos, aunque parten de observaciones retrospectivas no controladas.

No obstante, es prudente reservar la radioterapia postoperatoria, para los casos en que haya ruptura capsular, presencia de múltiples adenopatías metastásicas, recurrencias tempranas o diseminación perineural como ocurre en los desmoplásticos. Las tasas de recurrencia en tales situaciones asciende al 50%<sup>66</sup>.

El grupo del John Wayne de Santa Mónica<sup>120</sup>, demostró en 227 pacientes con melanomas de cabeza y cuello con ganglios positivos, que la tasa de supervivencia libre de recurrencia a 5 años era 69 vs. 87% para pacientes con/sin enfermedad extranodal, 96 vs 81% para pacientes con ganglios no palpables/ palpables y 82 vs 91% para pacientes con 1-3 vs >3 ganglios positivos, resaltando a la ruptura capsular de los ganglios como la única variable estadísticamente significativa predictiva de recurrencia. Los resultados demuestran que la única justificación de radioterapia postoperatoria se halla en la ruptura ganglionar comprobada.

En enfermedad macroscópica puede irradiarse con margen de 3 cm a dosis de 70 Gy fraccionados en 2 Gy 5 veces a la semana. Cuando hay enfermedad microscópica, 60 Gy es una dosis aceptable. Para optimizar la dosis se recomienda terapia con electrones.

En las metástasis "en tránsito" que resultan irresecables, extensas ó múltiples para un abordaje quirúrgico, la terapia radiante con electrones de 6-8 MeV en dosis de 50-60 Gy resulta también aceptable, alcanzando tasas efectivas de control. Con igual fin, algunas vacunas polivalentes de células melanocíticas, han producido un 17% de respuesta objetiva y hasta 13% de remisión completa en el John Wayne de Santa Mónica<sup>48-84-85</sup>.

Las metástasis regionales que resultan irresecables o en las que la cirugía ha dejado márgenes escasos o no ha logrado ser curativa, la dosis convencional de 1.8- 2Gys diarios con un acumulativo de 50- 54 Gy resulta suficiente.

En metástasis óseas también se han observado beneficios paliativos. En tal sentido, la tasa de respuesta es 67-85%<sup>43</sup>. Las indicaciones precisas son: dolor, riesgo de fractura y compre-

sión del canal medular a dosis media de 35 Gy como suficiente. Cuando la expectativa de vida es limitada y no hay amenaza de estabilidad estructural, la dosis individual puede llegar a los 8 Gys. En presencia de compresión medular, la alternativa a la radioterapia es la descompresión y estabilización de la columna.

Aquellos enfermos con por lo menos 1 metástasis cerebral tienen una expectativa de vida de apenas 3-5 meses. Ahora bien, en metástasis cerebrales únicas, tanto la cirugía como la radiación estereotáxica (gamma knife), han demostrado su efectividad con una elevación de la supervivencia de 4 a 10 meses<sup>43,44</sup>. Cuando ellas son múltiples la dosis puede ser de 30 Gy en 10 sesiones durante 2 semanas. El complemento con dexametasona atenúa la sintomatología.

Como síntesis de lo indicado, la radioterapia debe enfocarse en el estadio de la enfermedad y las recurrencias. En el E III C con múltiples adenopatías y/o ruptura capsular de las mismas, en las metástasis "en tránsito" múltiples y en el E IV metastático a distancia. Sobre la recurrencias, en el mismo sitio del primario y en satelitosis.

En los melanomas mucosos, la radioterapia convencional postoperatoria se halla más controvertida aún. Aunque siempre se los consideró radioresistentes, las técnicas de hipofraccionamiento y las nuevas modalidades de intensidad modulada y 3D conformada, hacen sugerir su uso adyuvante cuando la resección ha sido con margen inadecuado y sin compromiso cartilaginoso u óseo. El reciente estudio del Grupo francés GETTEC<sup>10</sup> indica un mayor control locorregional con el uso de radioterapia postoperatoria 55 vs. 30% de recurrencias, pero mayor tasa de metástasis a distancia 40 vs 20%.

A su vez, la utilización de la radioterapia mediante bomba de protones como abordaje no quirúrgico de la enfermedad, ha arrojado algunos resultados alentadores, pero en reducido número de pacientes y con alto riesgo de complicaciones, incluido el alto riesgo de ceguera. Otros grupos<sup>32</sup>, la recomiendan solo en localizaciones diferentes a la boca. Por lo tanto, todo indica que la tendencia es utilizar tratamientos combinados en búsqueda de mejores resultados.

No es aconsejable concomitantemente a planes de IFN, porque si bien éste es sensibilizador de la radioterapia, su toxicidad en forma conjunta puede ser inmanejable. No obstante, puede considerarse una vez concluido el tratamiento con IFN.

Como elección de tratamiento de las metástasis, las prioridades se hallan bien establecidas en las recomendaciones de la Guía Suiza *Tabla IV-1*<sup>33</sup>.

#### *Melanoma, reemplazo hormonal y embarazo*

No existen estudios fehacientes que demuestren que el embarazo modifica desfavorable-

TABLA IV-1

Modalidades de tratamiento de las metástasis de melanoma		
Nº y sitio de la Mts	1º, 2º y 3º elección	Evidencia
Pocas mts en tránsito	Resección	III
	Rt	IV
Varias mts en tránsito	Perfusión en miembros	IV
	Resección + Qt/Inmunoter.	IV
Ganglios locoregionales	Rt +Qt/Inmunoter.	IV
	Vac. Radical	III
	Rt	IV
Mts única SNC	IFN	IV
	Resección	III
Mts única de pulmón	Rt estereotáxica	III
	Resección	III
Mts múltiples	QT/Inmunoter	IV
	Qt/Inmunoterapia	IV
Mts ósea dolorosa	Rt	III

mts, metástasis; Rt, radioterapia; QT, quimioterapia

mente el curso del melanoma, aunque los datos son insuficientes a la fecha. De cualquier forma durante el embarazo o previo a él, la pareja debe conocer la evolución de su enfermedad de acuerdo al Breslow y al tratamiento aplicado, para tomar los recaudos sociales y familiares necesarios. En todo caso, lo aconsejable sería diferir el embarazo por 2 años, período en el cual, se produce el mayor número de recurrencias. Por lo tanto, la edad de la menarca, el período de vida menstrual y la edad de la menopausia, son todas ajenas a la evolución de la enfermedad. Tampoco hay evidencia negativa respecto al uso de anticonceptivos orales o terapia hormonal de reemplazo.

Los melanomas uveales constituyen situaciones especiales, como ya se mencionó. Por lo tanto, en los casos avanzados se recomiendan protocolos especiales<sup>43</sup>.

#### *Seguimiento*

Dado que el 90% de las metástasis ocurren dentro de los primeros 5 años, todos los pacientes tratados de un melanoma deben ser instruidos sobre el autoexamen de su cuerpo.

Aquellos con melanomas "in situ" y los <1mm solo deben controlarse una vez concluido el tratamiento. En cambio, cuando el melanoma ha sido invasivo, debe seguirse cada 3 meses durante los primeros 5 años. A partir del 5º y hasta el 10º año, los intervalos pueden ser de 6 meses. En todos los casos es necesario buscar otros mela-

TABLA IV-2

Recomendaciones de seguimiento (en meses) <sup>42</sup>

E y Espesor	Ex. Físico 1-5 años	Ex. Físico 6-10 años	Eco cervical 1-5 años	Nivel sérico proteína S100** 1-5 años	Imágenes*** 1-5 años
I < 1mm	6	12	no	no	no
I-II, > 1 mm	3	6-12	6	3-6	no****
III*	3	6	3-6	3-6	6
IV	Individual				

\* E III incluye todas las formas de mts locales y regionales. E IIC (> 4 mm + ulceración debe ser seguido como E III, dado que el pronóstico es similar.

\*\* La proteína S100 es el único parámetro apropiado para detectar recurrencias.

\*\*\* Eco abdominal + Rx torax ó TAC ó RNM ó PET.

\*\*\*\* Los pacientes que reciben terapia adyuvante deberían hacer imágenes cada 6-12 meses.

nomas, posibles recurrencias locales o regionales. No se justifica el uso de imágenes en los primeros, aunque sí la fotografía de lunares u otras lesiones atípicas sospechosas.

En pacientes con EIB-III, el seguimiento debe poner énfasis en el sector locoregional del primario, cada 3-6 meses los 3 primeros años y luego cada 4-12 meses los 2 años siguientes<sup>95,96</sup>. Cada 3-12 meses deberá agregarse una radiografía de tórax, LDH y hemograma.

Las recurrencias locales ocurridas 6 meses después de la resección primaria, tienen similar connotación pronóstica que las recurrencias regionales y deben tratarse como todos los EIII de la enfermedad. La resección quirúrgica, de ser posible es el tratamiento de elección, seguido de IFN en ensayos clínicos.

En las últimas décadas han cobrado protagonismo las terapias alternativas, frente a la desesperación de algunos enfermos y su entorno. Entre las publicadas en PubMed figuran, la música, religión, relajación, homeopatía, masajes, hipnosis, vitaminas, dieta y acupuntura entre otras. Esta última ha sido condenada como forma de manejar las náuseas y vómitos de la quimioterapia y el control del dolor postquirúrgico. No obstante, no se descarta que algunos enfermos expresen algún grado de esperanza y optimismo con la evolución de la enfermedad.

En síntesis, el seguimiento de la enfermedad adecuadamente tratada tiene varios objetivos:

- I- Confirmar que el enfermo se halla libre de enfermedad.
- II- Detectar la presencia de precursores u otros melanomas, aunque éstos resultan más finos que los primeros.
- III- Documentar la evolución de la enfermedad.
- IV- Dar soporte emocional y psicosocial al paciente y su entorno.
- V- Monitorear la terapia adyuvante cuando corresponda.

Ninguno de los marcadores tumorales desarrollados al día de hoy, como la proteína S100, la proteína MIA (Melanoma Inhibitory Activity) o mRNA tirosinas, tienen suficiente sensibilidad y especificidad como para aconsejar su utilización en la práctica clínica<sup>165</sup> Scottish Intercollegiate.

Por lo tanto, son de valor las recomendaciones de las Guías Alemana, Escocesa y Americana<sup>41, 43, 44, 119</sup> *Tabla IV-2* haciendo la salvedad que ni los hemogramas, hepatogramas, marcadores tumorales, ecografía, TAC, RNM, LCD tiene aplicación en los enfermos asintomáticos.

#### EXPERIENCIA PERSONAL

##### Descripción de la muestra

Entre 1994 y 2009 han sido atendidos 343 enfermos portadores de melanomas de cabeza y cuello.

Fueron incluidos en este análisis, todos los pacientes con melanomas cutáneos E I- II- III, de las mucosas, submucosas de la vía aerodigestiva superior, conjuntivales y uveales en E I-II, que hubieran sido tratados quirúrgicamente y tuvieran un seguimiento mínimo de 3 años o hasta su muerte. Fueron excluidos los cutáneos E IV, los léntigos de Hutchinson, los extracutáneos E III, los comunicados hasta 1993<sup>46</sup>, los asociados a otros primarios de igual o diferente estirpe y aquellos con performance status Zabrud 3-4, quedando para el análisis 309 pacientes evaluables.

La base de datos incluyó datos epidemiológicos, sitio, variedad clínica, espesor, nivel de invasión, estadio, investigación del ganglio centinela, condición virgen recidivada del primario, vaciamiento cervical, quimio o radioterapia adyuvantes, sitio de recurrencia y tratamiento de la misma, intervalo libre de enfermedad y supervivencia.

De ellos, 157 pertenecían al género femenino, con una relación 1.03/1 respecto al mascu-

lino. Un lote de 43 pacientes corresponden a la actividad extrahospitalaria, 11 de ellos tratados en otros Hospitales del GCBA y el resto en el medio privado. La edad media de la muestra fue 61.23 años (21-93) con una mediana de 62. El pico etario se registró en la 7ª década de la vida, el 55% era >60 años.

Casi el 82% -253 pacientes- de la muestra correspondió a melanomas cutáneos y el resto (56) a no cutáneos.

Algo más de la mitad de los melanomas se hallaban en la cara (51.5%), seguidos en menor proporción por los extracutáneos (18.1%), los de cuero cabelludo (12.6%), cuello (10%) y pabellón auricular (7.8%).

Entre los 253 cutáneos, hubo predominio de los extensivos superficiales -99 pacientes (32%)-, seguidos de los nodulares con 81 (26.2%) y el léntigo maligno melanoma con 68 (22%). Un total de 5 pacientes eran amelanóticos. El 7.1% se hallaba ulcerado.

Entre los no ulcerados, 81 pacientes (26.2%) tenían nivel de invasión 1, 52 (18.1%) nivel 4, 48 (15.5%) nivel 3, 44 (14.2%) nivel 2 y 24 (7.8%) nivel 5.

Entre los cutáneos, 112 (36.2%) pacientes eran de espesor intermedio, 93 (30.1%) fino y 48 (15.5%) grueso.

Se investigó el ganglio centinela de 18 melanomas cutáneos de espesor intermedio tratados fuera de la Institución.

El sitio dominante entre los mucosos fue el paladar con 39.2% y senos paranasales con 16%. Solo 1 de los mucosos, se ubicaba en la orofaringe. Los oculares con 24/56 representaron el (42.8%) de los extracutáneos. De estos últimos, 19 eran uveales y 5 conjuntivales.

La amplia mayoría -280 (90.6%) de los melanomas en estudio eran vírgenes de tratamiento. El resto (29), había recibido alguna terapia previa, generalmente quirúrgica.

La mayoría de la muestra -152 (48.2%) correspondía a Estadio III, seguido por los Estadios I en 85 (27.5%) pacientes y II en 72 (23.3%).

## Métodos

La extensión de la cirugía fue solo local con margen suficiente en  $\frac{3}{4}$  partes -230 (74.4%) pacientes de la muestra total y extendida a estructuras vecinas en 79 (25.6%). En los no cutáneos, fue variable desde la simple resección local en 13/56 (23.2%) pacientes, a la enucleación ocular en 14/56 (25%), exenteración orbitaria en 5/56 (9%), maxilectomía superior en 20/56 (35.7%), resección craneofacial en 3 y amputación nasal en 1.

En igual proporción, los pacientes recibieron o no vaciamiento cervical, 50.2 vs 49.8%.

Como tratamiento adyuvante 190 (61.5%) pacientes recibieron quimioterapia (Qt) y 19 -6.1%

radioterapia (Rt).

En aquellos enfermos que recidivaron más de una vez, se consideró a los fines estadísticos, solo la primera. Los enfermos recidivados perdidos al seguimiento, fueron considerados muertos a partir del último registro médico y aquellos que permanecieron libres de enfermedad en el último registro, fueron considerados vivos hasta ese momento. Se distinguieron las muertes específicas de las producidas por causa ajena. A los óbitos perioperatorios, se les dio 1 mes de supervivencia.

El seguimiento medio de la muestra fue 50 meses (1- 120), con una mediana de 49 y un DS de 28.7. El 23.5 % fue seguido <24 meses y el 57.4% >48.

Se analizaron las variables edad, género, sitio de la lesión, investigación del ganglio centinela, estadio, condición virgen o recidivada de la misma, extensión de la resección, vaciamiento cervical, quimio y/o radioterapia adyuvantes, todas ellas enfrentadas a los eventos recurrencia y muerte.

Para ello se utilizó el Programa PAWS v.18. Las variables categóricas fueron analizadas por  $\chi^2$  de Pearson o prueba exacta de Fischer según correspondiera, el análisis multivariado por regresión logística binaria y la supervivencia por el test de Kaplan – Meier. La morbimortalidad fue medida por la escala Stroc.

## Resultados

La morbilidad quirúrgica resultó ser Stroc 1 en 32, 2 en 21, 3 en 17, 4 en 5, lo cual representa el 13.2% y la mortalidad 0.003%.

Un total de 120/309 (38.8%) pacientes desarrollaron recurrencias, locales en 9, regionales en 44 y a distancia en 67.

La mitad de las recidivas se presentaron antes de los 19 meses. A los 24 meses se había producido el 58,3% de las recidivas -70/120-. Tomando en cuenta la muestra total, a los 24 meses había un 22,7% de recidivados.

El análisis univariado para recurrencia demostró significación estadística a favor del sexo femenino con  $p:0.027$ , los cutáneos y dentro de éstos el léntigo maligno melanoma, los no ulcerados, los situados en la cara, los Clark I, Breslow <1mm, E I, todos con  $p:0.001$  y los reseccionados solo localmente con  $p:0.009$ . En el multivariado, solo el sitio conservó la significación estadística en favor de la cara y en detrimento del cuero cabelludo con  $p:0.020$ . La condición virgen o recidivados de los enfermos, no resultó significativa para este evento  $p:0.380$ . Igualmente, la investigación del ganglio centinela en la pequeña muestra de 18 enfermos, demostró que no se produjo significación estadística de recidivas entre (+) y (-), a pesar que el 3.6% modificara su estadio.

Al cierre de la observación se habían pro-

ducido 155 muertes. De ellas, 112 se debieron a la enfermedad y el resto a causas ajenas a la misma, lo cual incluye un óbito perioperatorio, resultando una supervivencia global del 58% a 10 años y libre de enfermedad del 52% en igual período.

Independiente en los no cutáneos, 41/56 (73.2%) pacientes habían fallecido, 35/41 (85.3%) de ellos por causa específica y el resto por causa ajena a la enfermedad. Esto incluye 1 óbito perioperatorio. Solo 2/41 (4.8%) muertes se produjeron después de los 60 meses. La supervivencia media fue de 33.8% y la libre de enfermedad 29% a 5 años.

El análisis univariado para supervivencia demostró significación estadística a favor del género femenino, de los cutáneos, del léntigo maligno melanoma, de los no ulcerados, de los situados en la cara, de los Clark 1, de los de espesor <1mm, del estadio I, de los que no recibieron vaciamiento, Qt ni Rt y de los que no recidivaron con  $p:0.001$ , de los vírgenes de tratamiento  $-p:0.026$  y de los resecaos localmente con margen sin extensión a estructuras vecinas  $p:0.006$ . La edad  $60 > < 60$  años, no resultó significativa para la supervivencia con  $p:0.160$  y el mismo comportamiento se evidenció en la investigación del ganglio centinela entre (+) y (-)  $p:0.524$ . En el multivariado solo el sitio con  $p:0.016$ , el espesor  $p:0.004$  y el estadio con  $p:0.048$  conservaron significación estadística.

Cabe destacar que en las curvas referidas a vaciamiento, radio y quimioterapia se observa en todo el grupo un detrimento significativo de la supervivencia de aquellos que recibieron estas terapéuticas contra los que no las recibieron, seguramente porque se aplicaron en estadios avanzados. Si se compararan por estadios, por ejemplo vaciamiento en E III no habría diferencia entre quienes si y entre quienes no recibieron un vaciamiento.

## Discusión

En términos generales, hay pocas diferencias entre los resultados alcanzados en la serie propia y los expresados en la bibliografía.

Existen sí, importantes diferencias en el diagnóstico, tratamiento y evolución de cutáneos y no cutáneos. Uno de los rasgos más destacados, es la prevención y el diagnóstico temprano de los primeros, gracias a campañas permanentes y contrariamente ausentes en los segundos. Esa es la razón, por la que se observa mayor supervivencia en ellos, contra el pronóstico sombrío de los no cutáneos, en los cuales la diseminación a distancia es una constante que conspira contra la supervivencia deseada.

Si bien los análisis univariados de recurrencia y supervivencia reflejan resultados comparables a los de las mayores series de la bibliografía, en el multivariado de la serie analizada, solo el

sitio conservó la significación estadística en favor de la cara con menor tendencia a las recurrencias y en detrimento del cuero cabelludo con mayor. En el multivariado para supervivencia queda demostrado, que el sitio, el espesor y el estadio, fueron las 3 variables con significación estadística independiente. A su vez, las referidas a vaciamiento, radio y quimioterapia tienen un sesgo impuesto por haber aplicado tales terapéuticas a estadios avanzados. Si se hubiera comparado por estadios, probablemente los resultados no hubieran sido similares.

Por último, las curvas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en la muestra total, no son muy distintas porque los pacientes que recidivaron son los que pocos meses después fallecieron.

Dado que la investigación del ganglio centinela se pudo realizar en un reducido lote de pacientes de la actividad extrahospitalaria, no se pueden obtener resultados valederos como se desearía. No obstante, no se produjeron diferencias significativas de supervivencia ni recurrencia entre quienes resultaron (+) y (-), a pesar que el 3.6% modificara su estadio. Ello demuestra que contando con linfocentelografía, elementos de tinción y detector de radiación gamma, a gran escala es un procedimiento adecuado y eficaz, mas allá de las controversias que su uso sistemático tiene en cabeza y cuello.

Otro dato destacable es que solo el 44% de los cutáneos fallecidos, tuvieron por causa la enfermedad. Esto contrasta con el 85% dentro de los extracutáneos, lo que demuestra la diferente biología de unos y otros. Además, la supervivencia libre de enfermedad del 52% a 10 años alcanzada por los cutáneos, contrasta con el 31.5% a 5 años de los extracutáneos.

La rareza de los melanomas no cutáneos es tal, que resultan pocos los tratados por un único Centro. Razón por la cual, no son habituales los trabajos prospectivos y/o randomizados, que permitan sacar conclusiones con cierto grado de evidencia sobre el manejo de estos tumores.

Solo el estadio, el nivel de invasión, la angioinvasión y las metástasis a distancia fueron las variables independientes de evolución en la serie del Memorial Sloan Kettering CC<sup>105, 106</sup>.

Sin embargo, si bien el AJCC los estadifica en I- II y III, según se hallen localizados, regional o a distancia diseminados, este último grupo prefiere dividir a los primeros en 3 niveles de invasión, según no exista o sea mínima, llegue a la lámina propia o involucre músculo esquelético, cartílago o hueso, llegando a ser éste el único factor predictivo independiente de supervivencia del E I, que por cierto, resulta ser la forma más frecuente de presentación.

Tanto la quimio como la radioterapia, han sido propuestas por diferentes grupos como mo-

dos de mejorar los resultados de la cirugía, ya sea como tratamiento inicial o como adyuvante<sup>82</sup>. Pero algunos deben ser interpretados con espíritu crítico.

Un grupo coreano<sup>1</sup> dice recientemente que la quimioterapia prolonga la supervivencia de estos enfermos. Pero la serie es de solo 32 pacientes, de los cuales solo el 50% recibió quimioterapia adyuvante. Además, no indica el tipo de selección realizada por estadios y el mismo autor reconoce que la muestra es pequeña, retrospectiva y requiere nuevos ensayos para confirmar los resultados. Probablemente los mayores avances se logren en el melanoma uveal avanzado con Fotemustine y Treosulfan asociado a Gemcitabine como recomienda la Guía Interdisciplinaria Europea de 2010<sup>43</sup>. En la serie propia solo 1 paciente de los que recibieran quimioterapia postoperatoria superó los 60 meses y se halla libre de enfermedad. El resto falleció antes de los 14 meses.

Más controversial aún resulta la radioterapia postoperatoria. Desde hace tiempo se sabe que los melanomas extracutáneos no son radiosensibles y solo puede utilizarse conjuntamente con cirugía. Pero recientemente el Grupo de Emory U<sup>78</sup>, en una serie de apenas 30 pacientes, en la cual solo el 50% recibió cirugía seguida de radioterapia, demuestra que no hubo diferencias de supervivencia entre ambos grupos. A resultados parecidos llega el Grupo del Princess Margaret en 61 pacientes con melanomas solo mucosos<sup>5</sup>, otros autores<sup>32, 94</sup> y los propios resultados, en los cuales todos los enfermos irradiados fallecieron dentro de los 24 meses. Si bien puede lograrse inicialmente un mayor control locoregional, la supervivencia no muestra cambios significativos.

Más evidentes resultan la serie multicéntrica de Krengli<sup>65</sup> en la que se mejora el control local a 3 años sin beneficios evidentes en la supervivencia y el análisis multiinstitucional del grupo francés GETEC<sup>10</sup>, al demostrar en 160 pacientes que la radioterapia puede igualmente mejorar el control local de la enfermedad, pero aumenta la frecuencia de metástasis a distancia, que en definitiva son las que matan al paciente.

El uso de la bomba de protones como tratamiento inicial, ha demostrado algún beneficio, pero solo en 14 pacientes con gran toxicidad y alto riesgo de ceguera definitiva<sup>142</sup>.

En cambio, el Grupo del Memorial<sup>139</sup>, muestra resultados favorables con regímenes hipofraccionados de radioterapia de intensidad modulada y 3D conformada, pero solo en 27 pacientes sin compromiso óseo ni cartilaginosa.

De cualquier forma, la evidencia existente indica que la cirugía sigue siendo el tratamiento ideal y la radioterapia no ha logrado mejorar el control locoregional de la enfermedad ni la supervivencia Nivel III, que la radioterapia como tratamiento inicial ha sido propuesta pero a la fecha su

comparación con la cirugía no demuestra beneficios Nivel IV y que con Grado D de recomendación, su aplicación se limita a enfermos con residuos patológicos postquirúrgicos<sup>3, 4</sup>.

En consecuencia, los melanomas mucosos deben ser resecados con el debido margen. Este resulta ser el factor de máximo impacto en el pronóstico de estos tumores, lo cual no es fácil de obtener en cabeza y cuello, pero con una morbilidad que en la serie analizada fue superior al 50% y una mortalidad del 1.7%. Sin embargo, las técnicas actuales permiten aplicar algunas veces amplias resecciones incluidas las craneofaciales, que en otras épocas resultaban impracticables por su morbimortalidad y otras por necesidad, cuando estos tumores se presentan sangrantes.

A pesar de todo, la diseminación hemática temprana, los hace vulnerables a localizaciones a distancia, comprometiendo la supervivencia a valores de 35-20% a 5 años y la curabilidad a menos del 10%, todo lo cual indica el pobre pronóstico de la enfermedad. El FDG<sup>18</sup> Pet Scan es un avance importante en la localización de metástasis a distancia no evidenciables por otros medios.

Dicha situación se reproduce en la serie analizada, en la cual de las 38 recurrencias registradas, el 26% fueron regionales y el 57.8% a distancia, todas ocurrieron dentro de los primeros 5 años y el 95% de ellas falleció dentro de igual período.

Los melanomas oculares tienen una clínica particular dependiente del tamaño y localización del tumor. Entre los métodos auxiliares de diagnóstico, corresponde citar las biomicroscopía ultrasónica, la fluoresceinoangiografía y el estudio microvascular con verde indocianina, todo ello como complemento de la TAC y la RNM. No obstante, al diagnóstico clínico se llega generalmente por la observación. La biopsia resulta muchas veces innecesaria, pero lo que no debe faltar es la investigación local y a distancia que brindan las imágenes.

Los melanomas uveales comprometen la capa media del ojo compuesta por la coroides, el iris y los cuerpos ciliares. Dado que los ojos no cuentan con sistema linfático propio, la diseminación es hemática siendo el hígado, el principal receptor, seguido por el pulmón, huesos, piel, riñón y cerebro en menor proporción. Solo si la diseminación es por vecindad o exteriorización del tumor a planos cutáneos, podrían ser regionalmente metastáticos. Así ocurrió en 12/19 melanomas uveales tratados. Por tal razón, el pronóstico de estos melanomas es a corto plazo sensiblemente peor, aunque no diferente de los mucosos o cutáneos que han desarrollado metástasis en dichos órganos.

Históricamente el tratamiento convencional fue la enucleación seguida o no de radioterapia, cualquiera fuese el sitio y la extensión, aunque con resultados inciertos cuando eran comparados con

tratamientos conservadores<sup>70</sup>. A partir de la década del 90, la bibliografía internacional especialmente oftalmológica, se pobló de trabajos interesados en reemplazar la cirugía por terapéuticas que posibilitaran la conservación del órgano, su función y las secuelas que las mismas dejaban. El Co<sup>60</sup> y la braquiterapia con I<sup>125</sup>, para algunos no pudo demostrar beneficios frente a la enucleación y para otros, las numerosas recurrencias solo fueron indicación de la agresividad tumoral<sup>2,37,133</sup>. Algunos de ellos señalaban que se requeriría randomizar por lo menos 1000 melanomas para demostrar con un poder del 80%, la superioridad de la enucleación sobre la radioterapia.

No obstante, actualmente la Sociedad Americana de Braquiterapia<sup>92</sup>, propone en los asintomáticos <2.5 mm de altura y diámetro <10 mm, observarlos hasta que adquieran mayor dimensión y colocación de placas epiesclerales de I<sup>125</sup>, en todos aquellos melanomas uveales medianos entre 2.5-10 mm de altura y <16 mm de diámetro. Ello permite controlar el tumor al tiempo de preservar la visión. Aquellos otros que presentan grosera extensión extraescleral, melanomas en anillo o compromiso mayor a la mitad del cuerpo ciliar, requieren la enucleación o exenteración orbitaria seguida eventualmente de radioterapia, tal como ocurriera en la totalidad de los pacientes presentados. El 90% de los melanomas de iris son circunscritos y de mejor pronóstico, pero también en ellos, la enucleación sigue siendo el tratamiento de elección. En el caso de los conjuntivales, la presentación es generalmente multifocal y la conducta inicial es el control del primario, mediante resección local ≤5 mm, adaptándola a la posibilidad de preservar el ojo. Así se procedió en solo 1 de los pacientes de esta serie, en quien su evolución se hallaba anticipada por las metástasis cervicoparotídeas que presentaba. Existen no obstante sitios, de la conjuntiva de mejor pronóstico que otros. Por ejemplo la conjuntiva bulbar, tiene mejor comportamiento que la carúncula, la conjuntiva palpebral o la de los ángulos oculares, en las cuales el riesgo de metástasis es mayor. En casos seleccionados, la crioterapia puede ser de aplicación electiva, pero en los restantes es solo adyuvante de la cirugía.

El análisis univariado de recurrencia demostró que las localizaciones rinosinusal y conjuntival fueron las únicas influyentes en el desarrollo de recurrencias con significación estadística y respecto a la supervivencia, igualmente el sitio de origen del melanoma y el estadio tuvieron significación en el multivariado. La supervivencia a 5 años, se mantiene en el rango de diferentes series y no muestran cambios significativos con respecto a los hallados en nuestro medio hace casi 20 años.

Los anticuerpos monoclonales están siendo cada día en mayor proporción de casos avanzados. Entre ellos, los inhibidores selectivos imatinib,

ipilimumab (CTLA-4) y Vermurafenib (PLX4032), se hallan asociados a un 69% de respuestas y este último ha demostrado en estudios fase 3, mejores resultados que DTIC<sup>39</sup>.

Por lo señalado, corresponde decir que es poco lo que se ha avanzado en el tratamiento de la enfermedad extracutánea. Se han desarrollado nuevos esquemas combinados de abordaje, especialmente en estadios avanzados, pero los resultados igualmente siguen siendo poco alentadores. Probablemente las imágenes que aporta el FDG<sup>18</sup> Pet Scan en la detección temprana de metástasis y la calidad de vida por el avance de la implantología, representen el mayor avance de este período. El máximo objetivo como es el diagnóstico temprano logrado en los melanomas cutáneos, no se ha visto reflejado en los extracutáneos. Por solo citar algunos ejemplos, el 0.1% de la población presenta nevus mucosos<sup>80</sup> y el 6% tiene nevus coroideos, de los cuales 1/5000 desarrollarán un melanoma. Sin embargo, no hay campañas de concientización, orientadas a estomatólogos, oftalmólogos y población general.

## Conclusiones

El manejo de los melanomas es multidisciplinario, lo cual genera diferentes controversias en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad.

El estudio histopatológico es una etapa esencial. El ideal es que los informes surjan de patólogos entrenados en esta patología. Un buen informe facilita el tratamiento adecuado del paciente, mientras uno insuficiente puede hacerle perder la posibilidad de curar la enfermedad.

La clínica es el paso inicial en el manejo acertado de estos tumores. El diagnóstico diferencial con otras lesiones pigmentadas benignas es el punto de partida y la detección temprana de cambios en lesiones preexistentes, debe estar en la mente del médico generalista para no dejar pasar la oportunidad de la curación. Una vez certificado el diagnóstico, la estadificación correcta, posibilita el adecuado manejo de la enfermedad.

La evidencia existente demuestra que márgenes >2cm no ofrecen beneficios en la supervivencia global ni en el intervalo libre de enfermedad, que las metástasis en tránsito si son pequeñas y escasas, pueden researse con margen quirúrgico suficiente, no impidiendo la investigación del ganglio centinela.

Los melanomas mucosos deben ser igualmente reseados con el debido margen. Este resulta ser el factor de máximo impacto en el pronóstico de estos tumores, lo cual no es fácil de obtener en cabeza y cuello. La resección ósea debe formar parte del bloque quirúrgico, si se halla involucrada por el proceso. A pesar de todo, la diseminación hemática temprana, los hace independientemente vulnerables a diseminación a distancia, compro-

metiendo la supervivencia a valores de 35-10% a 5 años y 12-5% a 10. Las metástasis regionales se presentan casi en el 20% y a distancia en el 55% con una tasa de curabilidad < al 10% de los casos, todo lo cual habla del pobre pronóstico de este subsitio.

Los melanomas oculares al no contar con sistema linfático, diseminan por vía local y hemática. Por ello, su pronóstico es a corto plazo sensiblemente peor. Históricamente el tratamiento convencional, ha sido la enucleación seguida o no de radioterapia, cualquiera fuese el sitio y la extensión, aunque con resultados inciertos. A partir de los 90, se proponen tratamientos alternativos en base a  $Co^{60}$  y la braquiterapia con  $I^{125}$  pero nunca han sido demostrados sus beneficios frente a la enucleación. Algunos sostienen que se requeriría randomizar por lo menos 1000 melanomas oculares para demostrar con un poder del 80%, la superioridad de la enucleación sobre la radioterapia.

Las metástasis ganglionares son el más poderoso indicador de supervivencia. Por lo tanto, frente a un ganglio centinela positivo, aunque solo refleje metástasis ocultas, el vaciamiento terapéutico, es de aplicación obligada. Por otra parte, aquellos enfermos con ganglio centinela negativo, deben seguirse por largo tiempo. Está demostrado que, no todos aquellos con ganglios centinela negativo, dejarán de desarrollar metástasis ganglionares en algún momento de su evolución. Por el contrario, en presencia de adenopatías cervicales clínica, citológica o imagenológicamente evidentes, la conducta es siempre quirúrgica previa confirmación que el resto del cuerpo se halle libre de enfermedad. De allí entonces, que tanto el antecedente de la cirugía aplicada al primario, como el status libre de enfermedad del resto de la economía, deben considerarse antes de la toma de decisión con el cuello. En casos favorables libres de enfermedad metastásica a distancia, ausencia de primario evidente y certeza del tratamiento adecuado empleado al mismo, el vaciamiento cervical debe ser radical modificado, dejando el radical estándar como de necesidad, ante la presencia de ruptura capsular o invasión de estructuras vecinas. La glándula parótida debe formar parte del bloque de resección en todos aquellos melanomas ubicados por delante de la línea bicoronal. Si bien dicha glándula no es asiento de melanomas propios, se halla en el camino metastático de muchos primarios hallados o no, de la enfermedad. Los ubicados por detrás de la línea indicada, requieren incluir en la resección los ganglios retroauriculares y eventualmente los suboccipitales. Los vaciamientos radicales extendidos, deben hallarse en el repertorio a aplicar en casos aislados. Finalmente, los vaciamientos "toilette", pueden justificarse solo en casos de excepción. Debe recordarse que la posibilidad de recurrencia luego de estos vaciamientos, siempre está latente, principalmente en los

melanomas de cabeza y cuello.

Al día de hoy el tratamiento universal con IFN en los E II-III no se halla generalizado. Si bien los resultados indican beneficios en el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia, la toxicidad sigue siendo un obstáculo no menor para su recomendación general. Su acción más significativa se halla en los ulcerados. La dacarbazina sigue siendo la quimioterapia estándar de elección en el EIV, aunque la respuesta sea de corta duración. Los agentes alquilantes orales como el telozolomide, tiene similar respuesta que el DTIC. Los regímenes de poliquimioterapia no mejoran la supervivencia comparados con la monoquimioterapia y no son recomendados por el momento. El anti CTLA-Ipilimumab ha sido recientemente aprobado por la FDA. Si bien no ha sido aún aprobada por la agencia regulatoria nacional, se dispone de la misma a través de accesos expandidos. Al respecto se observó que, aquellos que habían recibido Ipilimumab presentaron una sobrevida global significativamente mayor. Esto lo posiciona como la primera molécula pero no la única, que demuestra impacto favorable en la supervivencia de los pacientes portadores de melanoma avanzado. La característica más destacada en cuanto a toxicidad, debido a su mecanismo de acción, es la aparición de eventos autoinmunes.

La radioterapia debe enfocarse en el estadio de la enfermedad y las recurrencias. En el E III C con múltiples adenopatías y/o ruptura capsular de las mismas, en las metástasis "en tránsito" múltiples y en el E IV metastático a distancia. Sobre la recurrencias, en el mismo sitio del primario y en satelitosis. En los melanomas mucosos, la radioterapia convencional postoperatoria se halla más controvertida aún. No obstante, las técnicas de hipofraccionamiento y las modalidades de intensidad modulada y 3D conformada, hacen sugerir su uso adyuvante cuando la resección ha sido con margen inadecuado y sin compromiso cartilaginoso u óseo. A su vez, la utilización de la radioterapia mediante bomba de protones como abordaje no quirúrgico de la enfermedad, tiene alto riesgo de complicaciones, incluido ceguera. No es aconsejable concomitantemente a planes de IFN, porque si bien éste es sensibilizador de la radioterapia, su toxicidad en forma conjunta puede ser inmanejable.

El seguimiento de la enfermedad adecuadamente tratada tiene varios objetivos: I -confirmar que el enfermo se halla libre de enfermedad, II -detectar la presencia de precursores u otros melanomas, III-documentar la evolución de la enfermedad, IV - dar soporte emocional y psicosocial al paciente y su entorno y V -monitorear la terapia adyuvante cuando corresponde.

La experiencia personal demuestra conclusiones diferentes para los melanomas cutáneos y no cutáneos.

La morbilidad quirúrgica global de la muestra resultó ser del 13.2% y la mortalidad 0.003%.

Se produjeron 120/309 (38.8%) recurrencias, locales en 9, regionales en 44 y a distancia en 67. La mitad de ellas antes de los 19 meses. A los 24 meses se había producido el 58.3% de las recidivas. Tomando en cuenta la serie total, a los 24 había un 22.7% de recidivados. El análisis multivariado para recurrencia demostró que, solo el sitio conservó significación estadística en favor de la cara y en detrimento del cuero cabelludo.

Al cierre de la observación se habían producido 155 muertes. De ellas, 112 se debieron a la enfermedad y el resto a causas ajenas a la misma, resultando una supervivencia global del 58% a 10 años y libre de enfermedad del 52% en igual período. En el análisis multivariado, solo el sitio, el espesor y el estadio conservaron significación estadística.

En los melanomas no cutáneos, la morbilidad operatoria resultó del 51.7% y la mortalidad 1.7%.

El 67.8% de ellos desarrolló recurrencias dentro de los 5 años y el 95% falleció en igual período.

El análisis univariado para recurrencia en este subgrupo de pacientes demostró, que solo los sitios rinosinusal o conjuntival, influyeron desfavorablemente en el evento recurrencia.

Al cierre de la observación el 75% habían fallecido, 85.7% de ellos por causa específica y el resto por causa ajena a la enfermedad.

La supervivencia global a 5 años de los no cutáneos resultó 34.6% y la libre de enfermedad 31.9%. En el análisis multivariado, solo el sitio y el estadio, conservaron significación estadística.

Urden nuevos paradigmas de tratamiento para la enfermedad extracutánea, cuya evolución no se ha modificado sustancialmente, a diferencia de lo ocurrido con los cutáneos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahn H. J., Na. H., Park Y. H., Cho. S. Y., Lee B. C., Lee G. H. et al. Role of chemotherapy in malignant mucosal melanoma of the head and neck. *Oral Oncol* 2010; 46(8): 607- 611.
- Augsburger J. J., Gamel J. W., Lauritzen K. and Brady L. W., Cobalt-60 plaque radiotherapy vs. enucleation for posterior uveal melanoma. *Am J Ophthalmology* 1990; 109: 585- 592.
- Australian Cancer Network. The management of cutaneous melanoma. Clinical practice guidelines. National Health and Medical Research Council . v. 1999.
- Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party. Clinical Practice for de management of melanoma in Australia and New Zealand. Cancer Council Australia and Australian Cancer Network, Sydney and New Zealand Guidelines Group, Wellington 2008.
- Bachar G., Loh K. S., O'Sullivan B., Goldstein D., Wood S., Brown D., and Irish J. Mucosal melanomas of the head and neck: the Princess Margaret Hospital experience. *Head Neck* 2008; 30: 1325- 1331.
- Balch CM, Urist MM, Karakousis CP et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1–4 mm): results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg* 1993; 218: 262–7.
- Balch C. M., Soong S., Ross M. I. Long-term results of a multi-institutional randomized trial comparing prognostic factors and surgical results for intermediate thickness melanomas (1.0 to 4.0 mm). *Intergroup Melanoma Surgical Trial. Ann Surg Oncol* 2000; 7: 87- 97.
- Balch C. M., Soong S. J., Gershenwald J. E., Thompson J. F., Reintgen D. S., Cascinelli N., et al. Prognostic factors analysis of 17600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J. Clin Oncol* 2001; 19: 3622- 3634.
- Balch C. M., Buzaid A. C., Soong S. J., Atkins M. B., Cascinelli N., Coit D. G., Fleming I. D. et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3635- 3648.
- Benlyazid A., Thariat J., Temam S., Malard O., Florescu C., Choussy O. et al. Postoperative radiotherapy in head and neck mucosal melanoma: a GETTEC study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136(12): 1219- 1225.
- Berzina A., Azarjana K., Pjanova D. and Rivosh A. Prognostic factors and epidemiological characteristics of cutaneous and mucosal head and neck melanoma. *Estomatologija* 2011; 13(2): 49-54.
- Blum A., Schlagenhauff B., Stroebel W., Breuninger H., Rassner G. and Garbe C. Ultrasound examination of regional nodes significantly improves early detection of loco-regional metastases during the follow-up of patients with cutaneous melanoma. Results of a prospective study of 1288 patients. *Cancer* 2000; 88: 2534- 2539.
- Bono A., Tomatis S., Bartoli C., Tragni G., Radaelli G., Maurichi A. And Marchesini R. The ABDD system of melanoma detection. *Cancer* 1999; 85: 72- 77.
- Borst A. and Schwipper V. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Facial PI Surg* 2011; 27(3): 237- 242.
- Bosbous M. W., Dzwierzynski W. W. and Neuburg M. Staged excision of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma: a tenyear experience. *Plast Reconstru Surg* 2009; 124: 1947- 1955.
- Brandwein M. S., Rothstein A., Lawson W., Bodian C. and Urken M L. Sinonasal melanoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 290- 296.
- Cadeli A. and Dabbs K. Predictors of sentinel lymph node metastasis in melanoma. *J Can Chir* 2010; 53(1): 32-36.
- Cancer Society of New Zealand Position Statement on skin cancer and early detection. [http:// www.cancernz.org.nz/CSNZ PS Skin.pdf](http://www.cancernz.org.nz/CSNZ PS Skin.pdf). 2007.
- Caraceni A., Gangeri L., Martini C., Belli F., Brunelli C., Baldini M. et al. Neurotoxicity of Interferon – alfa in melanoma therapy. *Cancer* 1998; 83: 482- 489.
- Chakera A. H., Hesse B., Burak Z., Ballinger J. R., Britten A., Caraco C. et al. EANM- EORTC General Recommendations for sentinel Node Diagnostics in Melanoma Guidelines. Springer Ed. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009.
- Chao C. and McMasters K. M. Update on the use of sentinel node biopsy in patients with melanoma: who and how. *Curr Op Oncol* 2002; 14: 217- 220.
- Chao C., Wong S. L., Edwards M. J. et al. Sentinel lymph node biopsy for head and neck melanomas. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 21-26.
- Chapman P. B., Einhorn L. H., Meyers M. L., Saxman S., Destro A. N., Panageas A. S., Begg C. B., Agarwala S. S., Schuster L. M., Ernstoff M S, Houghton A. N. and Kirwoos J M Phase III multicenter trial of the Dartmouth regimen versus dac abazine in poatients with metastatic melanoma. *J*

- Clin Oncol 1999; 17: 2745- 2751.
24. Chapman P. B., Hauschild A., Robert C. et al Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl J. Med* 2011DOI: 10.1056/NEJMoa1103782.
  25. Clemente C. G., Mihm M. C., Bufalino R., Zurrida S., Collini P. and Cascinelli N. Prognostic value of tumor infiltrating lymphocytes in the vertical growth phase of primary cutaneous melanoma. *Cancer* 1996; 77: 1303- 1310.
  26. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanomas in Australia and New Zealand. Ocular and Periocular melanoma: supplementary document.
  - 27 - Concenso Nacional Intersocietario sobre Melanoma Cutáneo. Academia Nacional de Medicina 2011
  28. Conley J. The melanocyte and melanoma. *Laryngoscope* 1990; 100: 1310-1312.
  29. Cormier J. N., Xing Y., Ding M., Lee J. E., Mansfield P. F., Gershenwald J. E., Ross M. I. and Du X. L. Population-based assessment of surgical treatment trends for patients with melanoma in the era of sentinel lymph node biopsy. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 6054- 6062.
  30. Dorval T., Négrier S., Chevreau C., Avril M-F., Baume D, Cupissol D. et al. Randomized trial of treatment with cisplatin and interleukin-2 either alone or in combination with interferon- alfa-2a in patients with metastatic melanoma. *Cancer* 1999; 85: 1060- 1066.
  31. Doting E., De Vries M, Plukker J., Jager P., Post W., Suurmeijer A. and Hoekstra H. Does Sentinel Lymph Node Biopsy in Cutaneous Head and Neck Melanoma Alter Disease Outcome? *Journal of Surgical Oncology* 2006;93:564-570.
  32. Douglas C. M., Malik T., Swindell R., Lorrigan P., Slevin N. J. and Homer J. J. Mucosal melanoma of the head and neck: radiotherapy or surgery. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 39(4): 385-392.
  33. Dummer R., Panizzon P. H., Bloch G., Updated Swiss Guidelines for the Treatment and Follow- Up of Cutaneous Melanoma. *Dermatology* 2005;210: 39-44.
  34. Dummer R., Hauschild A., Guggenheim M., Jost L. and Pentheroudakis G Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v194- 197.
  35. Eicher S. A., Clayman G. L., Myers J. N. and Gillenwater A. M. A. prospective study of intraoperative lymphatic mapping for head and neck cutaneous melanoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 241- 246.
  36. Ernstoff M. S. Been there, don't done that- Melanoma in the age of molecular therapy. *N Engl J Med* 2011. 10.1056/NEJM1105792.
  37. Fish G. E., Jost B. F., Snyder W., Fuller D. G. and Birch D. G. Cataract extraction after brachytherapy for malignant melanoma of the choroid. *Ophthalmology* 1991; 98: 619- 622.
  38. Fisher S. R., Reintgen D. S. and Seigler H. F. Juvenile malignant melanoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1988; 98: 184- 189.
  39. Flaherty K. T., Puzanov I., Kim K. B. et al. Inhibition of mutated activated BRAF in metastatic melanoma. *N Eng J Med* 2010; 363: 809- 819.
  40. Gannon C. J., Rousseau D. L., Ross M. I., Johnson M. M., Lee J. E., Mansfield P. F. et al. Accuracy of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy after previous wide local excision in patients with primary melanoma. *Cancer* 2006; 107: 2647- 2652.
  41. Garbe C., Bütner P., Bertz J., Burg G., d'Hoedt B. and Drepper H. Primary cutaneous melanoma. Identification of prognostic groups and estimation of individual prognosis for 5093 patients. *Cancer* 1995; 75: 2484-2491.
  42. Garbe C., Dirk Schadendorf, Wilhelm Stolz, Matthias Volkenandt, Uwe Reinhold, Rolf-Dieter Kortmann, Christoph Kettelhack, Bernhard Frerich, Ulrich Keilholz, Reinhard Dummer, Günther Sebastian, Wolfgang Tilgen, Gerold Schuler, Andreas Mackensen, Roland Kaufmann, Axel Hauschild. Short German Guidelines: Malignant Melanoma. *JDDG* 2008; 6 Suppl 1: 10-14.
  43. Garbe C. Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. *Diagnosis and Treatment of Melanoma. European Consensus-based Interdisciplinary Guideline.* 2010.
  44. Garbe C., Peris K., Hauschild K., Saiag P. et al. *European Dermatology Forum. Diagnosis and Treatment of Melanoma.* 2012.
  45. Gómez Rivera F., Santillan A., McMurphey A. B., Paraskevopoulos G., Roberts D. B., Prieto V. G. and Myers J. N. Sentinel node biopsy in patients with cutaneous melanoma of head and neck: recurrence and survival study. *Head Neck* 2008; 30(10): 1284- 1294.
  46. González Aguilar O. Pardo H., Pereyra A., Delgado Marín D., Carrizo G, Simkin D. O. y De la Cruz F. Exenteración orbitaria en la resección de tumores malignos de cabeza y cuello. *Rev. Argent. Cirugía* 2010; 98( 5-6): 122-131.
  47. Gröhn P., Kumpulainen E., Nuortio N., Hakala T., Vuoristo M. S., Korpela M et al. A. phase II study of metastatic melanoma treated with a combination of interferon alfa 2b, dacarbazine and nimustine. *Eur J. Cancer* 1992; 28(2-3): 441- 443.
  48. Hsueh E. C., Nathanson L., Foshag L. J., Essner R., Nizze J. A. Stern S L and Morton D. L. Active specific immunotherapy with polyvalent melanoma cell vaccine for patients with in-transit melanoma metastases. *Cancer* 1999; 85: 2160- 2169.
  49. Jaber J. J., Clark J. I., Muzaffar K., Ruggiero F. P., Feustel P. J., Frett M. J. and Zender C. Evolving treatment strategies in thin cutaneous head and neck melanoma: 1 institution's experience. *Head Neck* 2001; 33: 7-12.
  50. Jahn V., Breuninger H., Garbe C. and Moerhle M. Melanoma of the ear: prognostic factors and surgical strategies. *Br J Dermatol* 2006; 154: 310-318.
  51. Jahn V., Breuninger H., Garbe C., Maassen M. M. and Moerhle M. Melanoma of the nose: prognostic factors, three dimensional histology and surgical strategies. *Laryngoscope* 2006; 116:1204- 1211.
  52. Jansen L., Schraffordt Kooops H., Nieweg O., Edwina Doting M., Kaptejn A., Balm A., Vermey A., Plukker J., Hoefnagel C, Piers A., Kroon B. Sentinel Node Biopsy for Melanoma in the Head Neck Region. *Head Neck* 2000;22:27-33.
  53. Jensen J., Gray R., Waif N., Roarke M., Casey W., Kreymerman P., Pockaj B. Can Lymphatic Drainage of Head and Neck Melanoma Be Predicted. *J Surg Oncol* 2011;103: 751-755.
  54. Jethanamest D., Vila P. M., Sikora A. G. and Morris L. G. Predictors of survival in mucosal melanoma of the head and neck. *Ann Surg Oncol* 2011; 45: 134- 150.
  55. Jiveskog S., Ragnarsson-Olding B., Platz A. and Ringborg U. N-ras mutations are common in melanomas from sun-exposed skin of human but rare in mucosal membranes or unexposed skin. *J Invest Dermatol* 1998; 111; 757- 761.
  56. Johnson T., Sondak V., Bichakjian Ch, Sabel M. The role of sentinel node biopsy for melanoma. Evidence assessment. *J. Acad Dermatol* 2006;54:19-27.
  57. Kane W., Yugueros P., Clay R., Woods J. Treatment Outcome for 424 Primary Cases of Clinical Stage I Cutaneous Malignant Melanoma of the Head and Neck. *Head & Neck* 1997; 29; 457- 465.
  58. Kao G. F., Helwig E. B. and Graham J. H. Balloon cell malignant melanoma of the skin. *Cancer* 1992; 69: 2942- 2952.

59. Keilholz U., Conradt Ch., Legha S. S., Khayat D., Scheibenbogen C., Thatcher N. et al. Results of interleukin-2-based treatment in advanced melanoma: a case record-based analysis on 631 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2921-2929.
60. Kirkwood J M Preclinical studies, experimental therapeutics, and clinical management of advanced melanoma. *Curr Op Oncol* 1992; 4: 368- 379.
61. Kirkwood J M, Strawderman M I, and Ernstoff M S Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncologic Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14: 7-17.
62. Kirkwood J M, Ibrahim J G, and Sondak V K High and low dose Interferon alfa-2b in high risk melanomas: first analysis of Intergroup Trial E1690/S9111/C9190. *J. Clin Oncol* 2000; 18: 2444- 2458.
63. Kirkwood J M, Ibrahim J G and Sosman J A High dose Interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM2-KLH/QS 21 vaccine in patients with resected stage IIB -III melanoma: Results of Intergroup Trial 694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2370- 80.
64. Koopal S.A., Tiebosch A T, Piers D A, Plukker J M, Schraffordt Koops H. and Hoekstra H. J. Fozen section analysis of sentinel lymph nodes in melanoma patients. *Cancer* 2000; 89: 1720- 1725.
65. Krenkli M, Masini L, Johannes H, Kaanders M, Maingon P, Bing O, Zouhair A, Ozyar E, Roelandts M, Amichetti M, Bosset M, and Mirimanoff R O\_ Radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract: analysis of 74 cases. a rare cancer network study Int *J Rad Oncol Biol. Phys* 2006; 65(3): 751-759.
66. Lee R J, Gibbs J F and Proulx G M Nodal basis recurrence following lymph node dissection for melanoma implications for adjuvant radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 467- 474.
67. Lens M B, Nathan P and Bataille V Excision margins for primary cutaneous melanoma. Updated pooled analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2007; 142(9): 885- 891.
68. Leong S P L, Accortt N A, Essner R, Ross M, Gershenwald J E, Pockaj B et al. Impact of sentinel node status and other risk factors on the clinic outcome of head and neck melanoma patients. *Arch Otolaryngol head neck Surg* 2006; 132: 370-373.
69. Lieber KA, Standiford SB, Kuvshinoff BW and Ota DM Surgical management of aberrant sentinel lymph node drainage in cutaneous melanoma. *Surg* 1998; 124: 757- 762.
70. Liarikos S, Rapidis A D, Roumeliotis A and Angelopoulos A P Secondary orbital melanomas : analysis of 15 cases. *J Cranio-maxillofacial Surg* 2000; 28: 148- 152.
71. Limawarut V, Leibovitch I., Franzco S T and Franzco D S Periocular squamous cell carcinoma. *Ci Exp Ophthalmol* 2007; 35: 174- 185.
72. Lin D, Kashani-Sabet M and Singer M I Role of the head and neck surgeon in sentinel lymph node biopsy for cutaneous head and neck melanoma. *Laryngoscope* 2005; 115: 213- 217.
73. Loree T R and Spiro R H Cutaneous melanoma of the head and neck. *Am J Surg* 1989; 158: 388- 391.
74. Loree T R, Tomljanovich P I, Cheney R T, Hicks W L and Rigual N R Intraparotid sentinel lymph node biopsy for head and neck melanoma. *Laryngoscope* 2006; 116: 1461- 1464.
75. Maccauro M, Villano C, Aliberti G, Ferrari L, Castellani M R, Patuzzo R, Tshering D, Santinami M and Bombardieri E Lymphoscintigraphy with intraoperative gamma probe sentinel node detection: clinical impact in patients with head and neck melanomas. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 49: 245- 251.
76. Marin R C, Scoggins C R and Ross M I Is incisional biopsy of melanoma harmful? *Am J Surg* 2005; 190: 913- 917.
77. Martin R C, Scoggins R C, Ross M I et al. Is incisional biopsy of melanoma harmful ? *Am J Surg* 2005; 190: 913- 918.
78. McLean N, Tighiouart M and Muller S Primary mucosal melanoma of the head and neck. Comparison of clinical presentation and histopathology features of oral and sinonasal melanoma. *Oral Oncol* 2008; 44(11): 1039- 1046.
79. McMasters K M, Noyes R D, Reintgen D S, Goydos J S., Beitsch P D, Scott Davidson B, Sussman J J, Gershenwald J E And Ross M I Lessons learned from the Sunbelt Melanoma Trial. *J Surg Oncol* 2004; 86: 212- 223.
80. Medina J E, Ferlito A, Pellitteri P K, Shaha A, Khafif A, Devaney K. O., Fisher S. R., O'Brien Ch., et al, Current management of mucosal melanoma of the head and neck *J Surg Oncol* 2003; 83: 116- 122.
81. Melanoma. Treatment Guidelines American Cancer Society and National Comprehensive Cancer Network. Versión IV. 2008.
82. Meleti M, Leemans C R, de Bree R., Vescovi P, Sesenna E and van der Waal I. Head and neck mucosal melanoma: experience with 42 patients with emphasis on the role of postoperative radiotherapy. *Head Neck* 2008; 30(12): 1543- 1551.
83. Miller M W, Vetto J T, Monroe M M, Weerasinghe R, Andersen P E and Gross N D False-negative sentinel lymph node biopsy in head and neck melanoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 137: 203-209.
84. Morton D L 3th International Conference on Head and Neck Cancer 1992 vol III.
85. Morton D L, Foshag L J, Hoon D S B, Nizze J A, Wanek L A, Chang C C et al. Prolongation of survival in metastatic melanoma after active specific immunotherapy with a new polyvalent melanoma vaccine. *Ann Surg* 1992; 216(4): 463- 482.
86. Morton D L and Chan A D Current status of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for melanoma: is it standard of care? *J Am Coll Surg* 1999; 189(2): 214- 223.
87. Morton D L, Thompson J F, Essner R, Stern S L, Nieweg O M, Roses D. F., et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma. A multicenter trial. *Ann Surg* 1999; 230(4): 453- 465.
88. Morton D L and Ollila D W Critical review of the sentinel node hypothesis. *Surg* 1999; 125(5): 815- 819.
89. Morton D L, Cochran A J, Thompson J F, Elashoff R, Essner R and Glass E C Sentinel node biopsy for early-stage melanoma: accuracy and morbidity in MSLT-I, an international multicenter trial. *Ann Surg* 2005; 242: 302-313.
90. Morton D L, Thompson J F, Cochran A J, et al. Interim results of the Multicenter Selective lymphadenectomy Trial (MSLT-1) in clinical stage I melanoma. *ASCO* 2005.
91. Morton D L, Thompson J F, Cochran A J et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med* 2006; 355: 1307-1317.
92. Nag S, Quivey J M, Earle J D, Folowill D, Fontanesi J. And Finger P T The American Brachitherapy Society Recommendations for brachitherapy of uveal melanomas. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2003; 56 (2): 544- 555.
93. Naasan A., Al-Nafussi A. and Quaba A. Cutaneous malignant melanoma in children and adolescents in Scotland, 1979-1991. *Plast Reconstr Surg* 1996; 98: 442- 446.
94. Narasimhan K., Kucuk O, Lin H S, Heilbrun L K, Carron M,

- Venkatramanamoorthy R. and Mathog R. Sinonasal mucosal melanoma: a 13-year experience at a single institution. *Skull Base* 2009; 19(4): 255-262.
95. NCCN Treatment Guidelines for patients. V.IV; 2008.
  96. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Melanoma. V 4; 2011.
  97. Nguyen Ch. L., McClay E. F., Cole D. J., O'Brien P. H., Gillanders W. E., Metcalf J. S. et al. Melanoma thickness and histology predict sentinel lymph node status. *Am J Surg* 2001; 181: 8-11.
  98. NIH Consensus conference. Diagnosis and treatment of early melanoma. *JAMA* 1992; 268: 1314-19.
  99. O'Brien C. J., Gianoutsos M. P. and Morgan M. J. Neck dissection for cutaneous malignant melanoma- *World J Surg* 1992; 16: 222-226.
  100. O'Brien C. J., Uren R. F., Thompson J. F., Howman-Giles R B, Petersen-Schaefer K, Shaw H M, Quinn M J and McCarthy W. H. Prediction of potential metastatic site in cutaneous head and neck melanoma using lymphoscintigraphy. *Am J Surg* 1995; 170: 461-466.
  101. O'Brien C. J. 4th International Conference on Head and Neck Cancer 1996 vol IV.
  102. Ochaíta P., Bittini Copano A., Marco C., Escat Cortes J., Lecona Echevarría M., Pérez Santos S. Mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela en el melanoma cutáneo. *Actas Dermosifiliogr* 2001; 92: 1-8.
  103. Ostergaard J, Boberg-Ans J., Prause J. U. and Heegaard S. Primary basal cell carcinoma of the caruncle with seeding to the conjunctiva. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243: 615-618.
  104. Panje W. R. and Morán W. J. Melanoma of the upper aerodigestive tract: a review of 21 cases. *Head Neck Surg* 1986; 8: 309-312.
  105. Patel S. G., Coit D. G., Shaha A. R., Brady M. S., Boyle J. O., Singh B., Shah J. P. and Kraus D. H. Sentinel lymph node biopsy for cutaneous head and neck melanomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 285-291.
  106. Patel S. G., Prasad M. L., Escrig M., Singh B., Shaha A. R., Kraus D. H., Boyle J. O., Huvos A. G., Busam K. and Shah J. P. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck* 2002; 24: 247-257.
  107. Peralta E. A., Yarrington C. T. and Glenn M. G. Malignant melanoma of the head and neck: Effect of treatment on survival. *Laryngoscope* 1998; 108: 220-223.
  108. Pope D. J., Sorahan T., Marsden J. R., Ball P. M., Grimley R. P. and Peck I. M. Benign pigmented nevi in children. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1201-1206.
  109. Prasad M. L., Patel S. G., Huvos A. G., Shah J. P. and Busam K. J. Primary mucosal melanoma of the head and neck. A proposal for microstaging localized, stage I (lymph node-negative) tumors. *Cancer* 2004; 100: 1657-1664.
  110. Reintgen D. The role of elective lymph node dissection in malignant melanoma: Who should undergo this nodal staging procedure?. *J Am Coll Surg* 1999; 189(2): 224-232.
  111. Reintgen D., Pendas S., Jacob J. et al. National trials involving lymphatic mapping for melanoma: The Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial, the Sunbelt Melanoma Trial and the Florida Melanoma Trial. *Sem Oncol* 2004; 31: 363-373.
  112. Ringborg U., Andersson R., Eldh J., Glaumann B., Hafström L., Jacobsson H. et al. Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0,8 to 2 mm. *Cancer* 1996; 77: 1809-1814.
  113. Roberts D.L.L., Anstey A. V, Barlow R. J. and Coxà N. H. , Newton Bishop J. A. ,Corrie P. G., Evans J., Gore M. E., Hall P. N. and Kirkhamà N. U.K. guidelines for the management of cutaneous melanoma. *British Journal of Dermatology* 2002; 146: 7-17.
  114. Robertson D. M., Campbell R. J. and Weaver D. T. Residual intrascleral and intraretinal melanoma: a concern with lamellar sclerouvectomy for uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1991; 112(5): 590-592.
  115. Roche M., Duvernay A., Dalac S., Malka G., Zwetyenga N. and Trost O. Sentinel node procedure in head and neck cutaneous melanoma. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2011; 112(1): 6-10.
  116. Saltman B. E., Ganly I., Patel S. G., Coit D. G., Brady M. S., Wong R. J. et al. Prognostic implication of sentinel node biopsy in cutaneous head and neck melanoma. *Head Neck* 2010; 32(12): 1686-1692.
  117. Scoggins CH R., Ross M. I., Reintgen D. S., Noyes D., Goydos J. S., Beitsch P. D. et al and The Sunbelt Melanoma Trial. *Ann Surg* 2006; 243: 693-700.
  118. Scolyer R. A., Thompson J. F., Stretch J. R., Sharma R. and McCarthy S. W. Pathology of melanocytic lesions: new, controversial, and clinically important issues. *J Surg Oncol* 2004; 86: 200-211.
  119. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 72 Cutaneous Melanoma. A national clinical Guideline. V. 2003.
  120. Shen P., Wanek L. A. and Morton D. L. Is adjuvant radiotherapy after positive lymph node dissection in head and neck melanomas? *Ann Surg Oncol* 2000; 7(8): 554-559.
  121. Sober A. J., Chuang T. Y., Duvic M., Farmer E. R., Grichnik J. M., Halpern A. C., Ho V., Holloway V., Hood A. F., Johnson T. M, Lowery B J and the Guidelines/Outcomes Committee. Guidelines of care for primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 579-586.
  122. Solit D. B. and Rosen N. Resistance to BRAF inhibition in melanomas. *New Engl J med* 2011; 364(8): 772-774.
  123. Stadelmann W. K., McMasters K., Digenis A. G. And Reintgen D. S. Cutaneous melanoma of the head and neck: advances in evaluation and treatment. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105(6): 2105-2126.
  124. Stark J. J., Dillman R. O., Schulof R., Wiemann M. C., Barth N. M. Honeycutt P. J. et al. Interferon-alfa and chemohormonal therapy for patients with advanced melanoma. *Cancer* 1998; 82: 1607-1681.
  125. Stizenberg K. B., Thomas N. E., Beskow L. M., and Ollila D. W. Population-based analysis of lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy utilization for intermediate thickness melanoma. *J Surg Oncol* 2006; 93: 100-107.
  126. Straume O. and Akslen L. A. Independent prognostic importance of vascular invasion in nodular melanomas. *Cancer* 1996; 78: 1211-1209.
  127. Tanis P. Nieweg O., van der Brekel M. Balm A. Dilemma of clinically node-negative head and neck melanom: outcome of "watch and wait" policy, elective lymph node dissection, and centinela node biopsy – a sistematic review. *Head & Neck* 2008; 2: 380-389.
  128. The Cancer Council Australia. National Cancer Prevention Policy 2007-09.
  129. The Royal Australian College of General Practitioners. Guidelines for preventive activities in general practice. 5th Edition 2002. South Melbourne, RACGP.
  130. The Sentinel Lymph node Working Group. Impact of sentinel node status and other risk factors on the clinical outcome of head and neck melanoma patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 370-373.
  131. US Preventive Service Task Force. Screening for skin cancer: recommendations and rationale. *Am J. Prev Med* 2001; 20(3 Supp): 44-46.
  132. Veronesi U., Cascinelli N., Adamus J. et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med* 1988; 318: 1159-62.

133. Vrabc T. R., Augsburger J. J., Gamel J. W., Brady L. W., Hernandez C., and Woodleigh R. Impact of local tumor relapse on patient survival after cobalt 60 plaque radiotherapy. *Ophthalmology* 1991; 98: 984- 988.
134. Wagner J. D., Park H. M., Coleman J. J. Love Ch and Hayes J. T. Cervical sentinel lymph node biopsy for melanomas of the head and neck and upper thorax. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 313- 321.
135. Wanebo H. G., Cooper P. H., Young D. V., Harpole D. H. and Kaiser D. L. Prognostic factors in head and neck melanoma. Effect of lesion location. *Cancer* 1988; 62: 831-837.
136. Wang X., Heller R., VanVoorhis N., Wayne Cruse C., Glass F., Fenske N., Berman C. et al. Detection of submicroscopic lymph node metastases with polimerasa chain reaction in patients with malignant melanoma. *Ann Surg* 1994; 220(6): 768- 774.
137. Wang B. Y., Lawson W, Robinson R. A., Pérez Ordonez B. and Brandwein M Malignant melanomas of the parotid. Comparison survival for patients with metastases from known vs. unknown primary tumor sites. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 635- 639.
138. Whiteman D. C., Watt P., Purdie D. M., Hughes M. C., Hayward N. K. and Green A. C. Melanocytic nevi, solar keratoses and divergent pathway to cutaneous melanoma. *J Nat Cancer Inst* 2003; 95: 806- 812.
139. Wu A. J., Gomez J., Zhung J. E., Gomez D. R., Wolden S. L., Zelefsky M. J. et al. Radiotherapy after surgical resection for head and neck mucosal melanoma. *Am J Clin Oncol* 2010; 33(3): 281- 285.
140. Yoel J., Abulafia J., Ludmer B. y Simkin D. Melanomas malignos de cabeza y cuello. *Pr. Méd. Argent* 1969; 56(17): 768- 772.
141. Yu L. L. Flotte T. J., Tanabe K. K., Gadd M. A., Cosini A. B., Sober A. J. et al. Detection of microscopic melanoma metastasis in sentinel lymph nodes. *Cancer* 1999; 86: 617- 627.
142. Zenda S., Kawashima M. Nishio T., Kohno R., Nihei K., Onozawa M. et al. Proton beam therapy as a nonsurgical approach to mucosal melanoma of the head and neck : a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(1): 135- 139.
143. Zogakis T. G., Essner R., Wang H-J, Turner R. R., Takasumi Y. T., Gaffney R. L., Lee J. H. and Morton D. L. Melanoma recurrence patterns after negative sentinel lymphadenectomy. *Arch Surg* 2005; 140: 865- 872
-

## MALFORMACIÓN ARTERIOVENOSA GIGANTE FACIAL DEL ADULTO. RESECCIÓN Y RECONSTRUCCIÓN CON COLGAJOS LIBRES.

Patricio Lynn, MAAC, Víctor Trouchat, MAAC, Manuel R. Montesinos MAAC, FACS,  
Daniel L. Debonis, MAAC, FACS.

DIVISIÓN CIRUGÍA ONCOLÓGICA. HOSPITAL DE CLÍNICAS "JOSÉ DE SAN MARTÍN".  
UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES.

### Resumen

**Antecedentes:** La malformación arteriovenosa (MAV) en cabeza y cuello sintomática en el adulto es un enfermedad infrecuente y potencialmente fatal.

**Objetivo:** Describir el manejo quirúrgico y resultado de dos casos de pacientes tratados por MAV avanzada del adulto en la mejilla.

**Lugar de aplicación:** Hospital universitario de tercer nivel.

**Diseño:** Retrospectivo observacional.

**Población:** Dos pacientes adultos varones con MAV sintomática en la mejilla.

**Método:** Revisión de historias clínicas e informes patológicos.

**Resultados:** Ambos pacientes se presentaron con grandes masas y habían sido tratados previamente con embolizaciones sin éxito. Ambos eran estadio Schobinger III. Se realizó una resección amplia y reconstrucción con colgajos libres: anterolateral de muslo en un caso, y de peroné y anterolateral de muslo en el otro. Evolucionaron sin complicaciones con aceptable resultado estético. Se encuentran libres de enfermedad a 50 y 30 meses de seguimiento.

**Conclusiones:** El tratamiento quirúrgico requiere un equipo multidisciplinario con experiencia para una extensa resección, agresiva reposición de sangre y fluidos, y una reconstrucción compleja con colgajos libres.

### Abstract

**Background:** Symptomatic adult arteriovenous malformation (AVM) in the head and neck is an unfrequent and potential life threatening disorder.

**Objective:** To describe surgical management and outcome of two cases of surgically treated advanced cheek AVM.

**Setting:** Third level university hospital.

**Design:** Retrospective observational.

**Population:** Two adult male patients with symptomatic AVM of the cheek.

**Method:** Review of clinical records and pathological reports.

**Results:** Both patients presented with great masses and had been previously treated with unsuccessful embolizations. They were Schobinger III stage. It was undertaken wide surgical resection and reconstruction with free flaps: antero lateral thigh flap in one case and fibular and anterolateral thigh flap in the other. Evolution was uneventful with acceptable cosmetic result. They are lesion free at 50 and 30 months of follow-up.

**Conclusions:** Surgical treatment requires an experience and multidisciplinary team for extensive resection, aggressive blood and fluid reposition, and complex reconstruction with free flaps.

---

Recibido el 09/05/13 . Aceptado el 10/06/13

Correspondencia: Manuel R. Montesinos e-mail: mrmontesinos5@hotmail.com

Dirección: Av. Córdoba 2351. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

## Introducción

Las malformaciones arteriovenosas (MAV) en cabeza y cuello son alteraciones congénitas frecuentes. La mayoría son asintomáticas, de tamaño reducido y tienden a involucionar en la pubertad.

Sin embargo, raramente algunas pueden persistir en la edad adulta, mostrar un crecimiento progresivo que involucra estructuras adyacentes y tornarse sintomáticas.

Los tratamientos conservadores resultan inefectivos y requieren entonces un agresivo tratamiento quirúrgico y una adecuada técnica de reconstrucción.

El objetivo de esta presentación es describir dos casos clínicos de MAV gigante en mejilla en pacientes adultos y los resultados de su tratamiento quirúrgico.

### Caso 1

Paciente masculino a quien se le diagnosticó una MAV en la región maxilar derecha a los 11 años de edad en un hospital pediátrico.

Presentó varios episodios de hemorragia gingival espontánea que fueron tratados con sesiones de embolización. A pesar de estos tratamientos, la lesión tuvo un crecimiento progresivo.

A los 32 años se le practicó una resección parcial de la lesión y una ligadura bilateral de las arterias carótidas externas. Un mes más tarde presentó amaurosis del ojo derecho como consecuencia de un síndrome de robo vascular, por lo que se debió realizar un by pass carótido-carotídeo derecho con prótesis.

Dos años más tarde consultó por progresión en el crecimiento de la MAV, que ocupaba toda la mejilla derecha y producía episodios de hemorragia gingival recurrentes y de difícil control, amaurosis del ojo derecho y trastornos visuales en el ojo izquierdo (*Figura 1*).



Preoperatorio del paciente del caso 1.

La tomografía computada, la angiografía y la angiografía digital mostraron una extensa MAV que comprometía la mejilla derecha y el maxilar superior derecho. Fue estadificado como Clase III de la clasificación de Schobinger. El 30 de junio de 2008 se le realizó una amplia resección de la lesión, incluyendo en continuidad una porción extensa de espesor total de la mejilla derecha, una maxilectomía parcial y parotidectomía derechas.

La reconstrucción se realizó con un colgajo libre microquirúrgico anterolateral de muslo; se realizó una anastomosis arterial término-terminal a la carótida externa y otra anastomosis venosa término-lateral a la yugular interna.

El tiempo quirúrgico fue de 16 horas, y se requirió la transfusión de 8 unidades de sangre.

Presentó una evolución favorable y fue dado de alta al duodécimo día del postoperatorio. En la actualidad se encuentra asintomático, sin traqueostomía, con alimentación oral y conservando la visión del ojo izquierdo sin cambios, con 50 meses de seguimiento (*Figura 2*).

### Caso 2

Paciente masculino a quien se le diagnosticó a los 16 años una MAV en la porción derecha de la mandíbula por una importante gingivorragia. En dicha oportunidad se le realizó la ligadura de la carótida externa derecha.

Desde entonces continuó con episodios de hemorragia que fueron tratados con embolizaciones, sin obtener resultados favorables. A los 18, 20 y 22 años se le practicaron sesiones de cementoplastia en la mandíbula, a pesar de lo que continuaron los episodios de hemorragias frecuentes.

Consultó en el Hospital de Clínicas a los 28 años por aumento de la MAV y episodios mensuales de hemorragia (*Figura 3*).

La tomografía computada, angiografía y angiografía confirmaron un compromiso ex-



Postoperatorio del paciente del caso 1

tenso de la rama horizontal derecha de la mandíbula y de todo el espesor de la mejilla por una MAV (Figura 4). Fue estadiado como Clase III de la clasificación de Schobinger.

El 5 de abril de 2010 se le realizó una resección completa de la MAV, incluyendo la hemimandibulectomía derecha y partes blandas de la mejilla.

Para la reconstrucción fueron necesarios 2 colgajos libres microquirúrgicos: un colgajo osteocutáneo de peroné para la reconstrucción mandibular y del interior de la cavidad oral, y un colgajo anterolateral de muslo para la parte externa de la mejilla.

El hueso fue fijado con placa de titanio de reconstrucción 2.4, con 12 tornillos. Se practicó una anastomosis término-terminal a la arteria carótida externa y dos anastomosis venosas término-laterales a la yugular interna.

El colgajo anterolateral de muslo requirió una anastomosis arterial a la arteria cervical transversa y una anastomosis venosa término-terminal a la yugular externa.

El tiempo quirúrgico fue de 20 horas y se transfundieron 9 unidades de glóbulos rojos.

Evolucionó favorablemente y fue dado de alta al undécimo día de postoperatorio.

En la actualidad, a los 30 meses de la intervención, se encuentra sin episodios de hemorragia y con alimentación oral (Figuras 5, 6, 7 y 8).

## Discusión

La MAV sintomática en la cara del adulto es una situación infrecuente, que afecta generalmente a jóvenes sin otra patología agregada. Los episodios reiterados de hemorragia, luego de medidas conservadoras, ponen en riesgo la vida de los enfermos.

En la literatura científica es posible encontrar reportes de casos aislados<sup>4, 5</sup>, y series de pacientes adultos y pediátricos, con diferentes niveles de extensión y tratamientos<sup>1, 2, 3</sup>. Todo esto revela lo inusual de los casos aquí presentados.

Si bien las embolizaciones pueden inducir una remisión transitoria de la sintomatología, el posterior reclutamiento de nuevos vasos por parte de la MAV produce una reaparición de los síntomas y un crecimiento de la lesión.

Debido a ello existe consenso en que el tratamiento más efectivo es la resección quirúrgica amplia de la lesión, incluyendo las estructuras cercanas comprometidas<sup>1, 2</sup>. Sin embargo, debido a la importancia estética y funcional del territorio facial, es necesario contar también con procedimientos plásticos adecuados.

Actualmente los colgajos libres son los ideales para este tipo de reconstrucciones, ya que se trata de pacientes jóvenes, sin enfermedades crónicas asociadas, por lo que pueden tolerar in-

FIGURA 3



Preoperatorio del paciente del caso 2

FIGURA 4



Angiografía del paciente del caso 2

FIGURA 5



Postoperatorio del paciente del caso 2

FIGURA 6



Postoperatorio del paciente del caso 2.

tervenciones prolongadas. Debido a no existir resecciones oncológicas, es posible encontrar vasos receptores de buena calidad para las anastomosis, inclusive para emplear dos colgajos libres. En una serie de pacientes con dos colgajos libres existió coincidencia entre los vasos más utilizados y los empleados en el caso 2<sup>o</sup>.

En conclusión, los casos aquí presentados permiten afirmar que el tratamiento de las MAV faciales del adulto sintomáticas pueden ser tratadas satisfactoriamente por un equipo multidisciplinario con experiencia quirúrgica para una extensa resección, adecuado manejo hemodinámica intra y postoperatorio, y una reconstrucción compleja con colgajos libres.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bhandari PS, Sadhotra LP, Bhargava P, Bath AS, Mukherjee MK, Maurya S. Management strategy for facial arteriovenous malformations. *Indian J Plast Surg* 2008; 41: 183-189.
2. Kang GC, Song C. Forty-one cervicofacial vascular anomalies and their surgical treatment—retrospection and review. *Ann Acad Med Singapore* 2008; 37 (3): 165-179.
3. Kohout MP, Hansen M, Pribaz JJ, Mulliken JB. Arteriovenous malformations of the head and neck: natural history and management. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102: 643-654.
4. Legré R, Coubier R, Zanaret M, Gras R, Kreitman B. Surgical excision of giant venous angioma of the face under extracorporeal circulation: a propos of a case by a multidisciplinary team. *Ann Chir Plast Esthet* 1991; 36 (4): 297-301.
5. Thomas WO. Facial arteriovenous malformation managed with ablative surgery and dual rotational flap reconstruction. *South Med J* 1994; 87 (11): 1178-1182.
6. Yazar S, Wei FC, Chen HC et al. Selection of recipient vessels in double free flap reconstruction of composite head and neck defects. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115 (6): 1553-1561.

FIGURA 7



Radiografía de frente postoperatoria del paciente del caso 2

FIGURA 8



Radiografía panorámica postoperatoria del paciente del caso 2.

## SCHWANNOMA DE GLOsofaríngeo. CAUSA INFRECUENTE DE TUMOR PARAFARíngeo.

Manuel R. Montesinos\*, MAAC, FACS, Paula C. Ferro\*\*, MAAC,  
Alejandro Iotti\*\*.

### RESUMEN

**Antecedentes:** Los schwannomas parafaríngeos son tumores infrecuentes, benignos, de lento crecimiento que usualmente se desarrollan en el nervio vago o en la cadena simpática cervical.

**Objetivo:** Describir la presentación clínica, diagnóstico preoperatorio, manejo quirúrgico y evolución de una paciente con un schwannoma parafaríngeo originado en el nervio glossofaríngeo.

**Lugar de aplicación:** Práctica privada.

**Diseño:** Retrospectivo observacional.

**Población:** Mujer con un schwannoma sintomático de glossofaríngeo.

**Método:** Revisión de historia clínica e informe patológico.

**Resultados:** Una mujer de 34 años consultó por molestias respiratorias altas, odinofagia y disfagia de tres meses de evolución. En el examen físico fue observado un tumor submucoso en la pared derecha de la orofaringe, desplazando la amígdala derecha y al paladar blando. Los estudios radiológicos preoperatorios mostraron una masa en el espacio para faríngeo derecho, sugestivo de schwannoma, con desplazamiento posterolateral de la arteria carótida. Se realizó una resección quirúrgica por un abordaje cérvico-parotídeo. Durante la manipulación del tumor ocurrió una bradicardia extrema. En el postoperatorio hubo una leve debilidad facial derecha, dificultad para deglutir con microaspiraciones, lo cual mejoró durante los siguientes meses con rehabilitación especializada. El diagnóstico patológico fue schwannoma.

**Conclusiones:** Puede sospecharse un schwannoma de glossofaríngeo extracraneal cuando un tumor parafaríngeo produce un desplazamiento posterolateral de la arteria carótida en los estudios por imágenes. El diagnóstico preoperatorio permite una adecuada advertencia preoperatoria sobre las secuelas esperadas por su resección quirúrgica.

**Palabras clave:** schwannoma glossofaríngeo, tumor parafaríngeo

### ABSTRACT

**Background:** Parapharyngeal schwannomas are infrequent, benign, slow growing tumors that usually arise from the vagus nerve or the cervical sympathetic chain.

**Objective:** To describe clinical presentation, preoperative diagnosis, surgical management and outcome of a patient with a parapharyngeal schwannoma originated from the glossopharyngeal nerve.

**Setting:** Private practice.

**Design:** Retrospective observational.

**Population:** One female patient with symptomatic glossopharyngeal schwannoma.

**Method:** Review of clinical record and pathological report.

**Results:** A 34-year-old woman was referred with a three months history of nasal breathing complaint, odynophagia, and dysphagia. On physical examination, a submucosal tumor was observed in the right wall of the oropharynx, displacing the right tonsil and the soft palate. Preoperative radiographic cross-sectional images showed a right parapharyngeal space mass, suggestive of a schwannoma, with posterolateral displacement of the carotid artery. Surgical excision of the lesion was undertaken via a right cervical-parotid approach. An extreme bradycardia episode occurred while handling the tumor. Postoperatively, there was mild right facial weakness, swallowing complaint with microaspirations, which improved over the following months with specialized rehabilitation. Pathologic diagnosis was schwannoma.

**Conclusions:** Extracranial glossopharyngeal schwannoma can be suspected when a parapharyngeal tumor produces a posterolateral displacement of the carotid artery, determined by cross-sectional imaging. Preoperative diagnosis allows effective preoperative counseling regarding the expected sequelae of surgical resection.

**Key words:** glossopharyngeal schwannoma, parapharyngeal tumour.

Recibido 02/04/13 Aprobado 10/06/13

\* Especialista en Cirugía de Cabeza y Cuello. Profesor Adjunto de Cirugía.

\*\* Especialista en Cirugía Plástica.

\*\*\* Especialista en Patología.

Correspondencia: Dr. Manuel R. Montesinos e-mail: mrmontesinos5@hotmail.com

Dirección: Av. Santa Fe 1877 1 B (1123) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

## Introducción

La ubicación de tumores primarios de cabeza y cuello en el espacio parafaríngeo o, más apropiadamente, máxilo-vértebro-faríngeo, es una situación muy poco frecuente. Representan el 0.5 % de la patología oncológica de cabeza y cuello, ocurren en adultos y son en su mayoría benignos. Crecen hacia fuera en la región parotídea, o hacia adentro desplazando la pared de la orofaringe y el velo del paladar<sup>1</sup>.

El espacio parafaríngeo está dividido en dos compartimentos por los músculos que se insertan en la apófisis estiloides: uno pre-estileo, hacia delante, y otro retro-estileo, hacia atrás.

Los tumores más frecuentes en el compartimento pre-estileo son los originados en el lóbulo profundo de la parótida.

En el espacio retro-estileo se presentan tumores neurogénicos, originados generalmente en el nervio vago o neumogástrico y en el simpático cervical.

El nervio glossofaríngeo también se aloja en ese espacio pero excepcionalmente presenta un neurilemoma o schwannoma en dicha localización, y sólo se encuentran publicados algunos casos aislados<sup>3</sup>.

Debido a lo infrecuente de dicha circunstancia y a las características especiales de su diagnóstico, tratamiento y secuelas, los autores han considerado de interés la presentación del siguiente caso atendido en la práctica extrahospitalaria.

## Presentación de caso

Se trata de una mujer de 34 años, sin antecedentes de importancia, que consultó por pre-

sentar una molestia respiratoria alta, odinofagia y dificultad deglutoria, de aproximadamente tres meses de evolución.

En el examen físico presentaba una tumoración submucosa en la orofaringe derecha, con desplazamiento del velo del paladar hacia la izquierda. No se constataron lesiones mucosas, ni adenopatías cervicales, como tampoco alteraciones de las glándulas salivales ni tiroides.

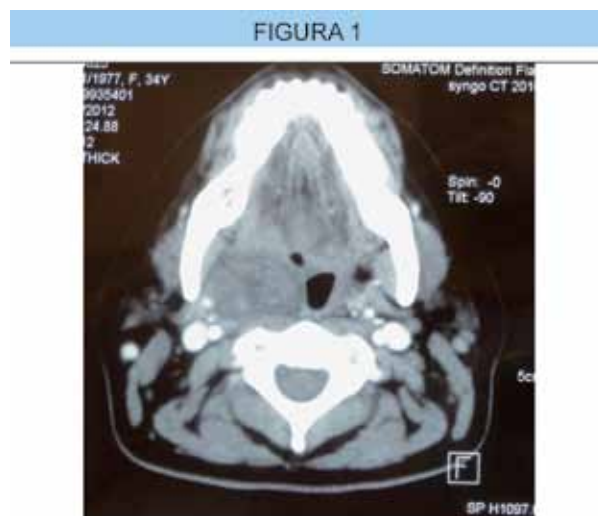
La tomografía computada (29-10-12) mostraba "una tumoración sólida en el espacio parafaríngeo derecho, con diámetro longitudinal de 4.6 cm, transversal de 3.7 cm, y anteroposterior de 2.5 cm. Presenta un tenue realce con la administración de contraste, con áreas hipodensas centrales y pequeña calcificación en su interior. Genera compresión de la pared faríngea derecha, asimetría de la luz y obliteración del seno piriforme derecho. Existe desplazamiento lateral y posterior de la carótida interna." (Figura 1).

La resonancia magnética nuclear (6-11-12) mostraba "una formación sólida ovalada que ocupa todo el espacio parafaríngeo derecho, con diámetro longitudinal de 47 mm, transversal de 36 mm y anteroposterior de 24 mm. Muestra señal heterogénea con focos de necrobiosis central y refuerzo con la administración de gadolinio principalmente central. Dicha imagen muestra bordes bien definidos y provoca desplazamiento de las estructuras vecinas, sin signos de infiltración, y desplaza a la carótida primitiva e interna en sentido posterior, sin alteración de su calibre" (Figura 2).

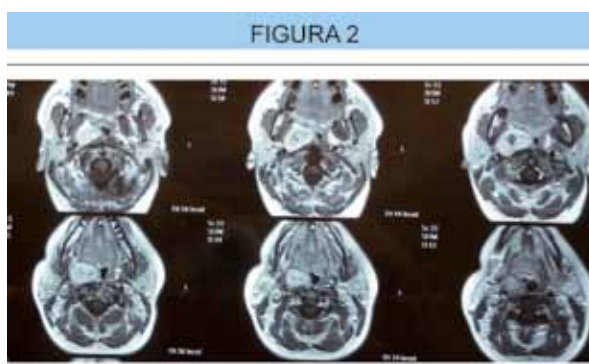
Los diagnósticos diferenciales presuntivos fueron tumor del lóbulo profundo de la parótida, tumor neurogénico o adenopatías.

Con diagnóstico de tumor de espacio parafaríngeo de posible origen neurogénico fue intervenida con anestesia general el 14-12-12.

Se realizó un abordaje externo a través de una incisión preauricular derecha con prolongación cervical, similar a la empleada para la parotidectomía. Previa identificación y reparo del tronco



Tomografía computada con contraste endovenoso de paciente de 34 años con schwannoma de glossofaríngeo que se ubica por delante del paquete vascular.



Resonancia magnética nuclear con gadolinio de paciente de 34 años con schwannoma de glossofaríngeo.

del nervio facial se procedió a la disección del espacio parafaríngeo. Resultó útil la compresión digital desde la cavidad oral hacia fuera para poner en evidencia el tumor, que se presentaba blanquecino, duro, algo lobulado, y con buen plano de separación de los tejidos vecinos. Fue abordado entre el vientre posterior del digástrico y el estilohioideo. Se repararon y respetaron los vasos carotídeos, ubicados en un plano posterior al tumor.

Durante las maniobras de extracción se registró una bradicardia extrema que obligó a interrumpir momentáneamente el procedimiento. Luego de su tratamiento farmacológico, se continuó hasta la extirpación completa. La biopsia por congelación confirmó la benignidad de la lesión, por lo que se dio por terminado el acto quirúrgico.

La evolución postoperatoria fue favorable desde el punto de vista general. Presentó paresia facial inferior transitoria, y una marcada disglucia con episodios de aspiración al intentar la alimentación oral. No presentó disfonía, ni síndrome de Claude Bernard-Horner. El examen de la cavidad oral fue normal, tanto en la movilidad de la lengua como en la del velo del paladar. Presentó dificultad deglutoria con microaspiraciones, por lo que se le practicó una gastrostomía percutánea, con la que mantuvo una alimentación adecuada mientras realizó ejercicios de rehabilitación.

El examen anatomopatológico informó una pieza de 4 x 3.2 x 2.4 cm, 16 gr., homogénea; la microscopía reveló una proliferación de células ahusadas con núcleos ondulantes y con una extensa hialinización y fibrosis.

Se realizó inmunomarcación para actina, desmina, vimentina, proteína S-100, citoqueratina Ae1-Ae3 y factor de proliferación Ki67. Se observó positividad difusa con proteína S-100 y negatividad para los demás marcadores

(Figura 4). El Ki67 fue positivo en aproximadamente 3 % (actividad proliferativa baja). El diagnóstico anatomopatológico final fue schwannoma.

## Discusión

Los schwannomas de cabeza y cuello suelen ser neoplasias benignas y de lento crecimiento. Recientemente se ha comunicado que la presencia de neurofibromatosis NF1 y el tamaño tumoral se asocian con malignidad<sup>2</sup>.

El nervio de origen de los schwannomas se confirma en el postoperatorio según sea el síntoma neurológico que presente, ya que la extirpación de dichos tumores muy frecuentemente lesiona al nervio en el cual asienta. Sin embargo, existen algunos detalles en las imágenes que permiten realizar una predicción en el preoperatorio<sup>3,4</sup>.

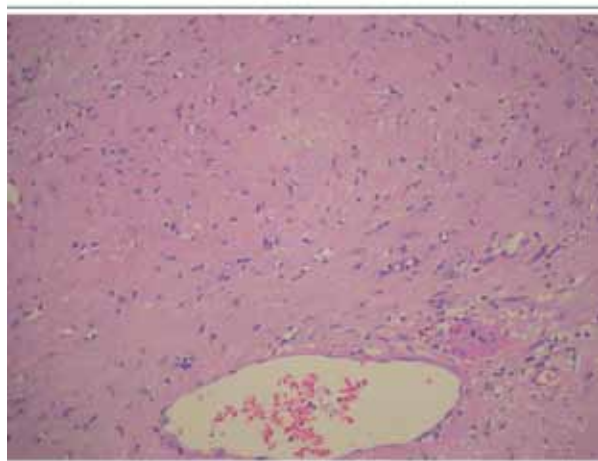
Los originados en el simpático cervical desplazan los vasos carotídeos hacia delante, ya que dichas estructuras tienen una ubicación constante prevertebral. Los tumores del nervio neumogástrico separan la carótida del vena yugular, debido a que el décimo par se ubica entre ambos vasos.

En el caso aquí presentado existía desplazamiento de los vasos hacia atrás, debido a que a esa altura del cuello el nervio glossofaríngeo se ubica delante del paquete vasculo nervioso. Este hallazgo ya ha sido comunicado como característico de esta patología<sup>3</sup>.

Además, el episodio de bradicardia durante el acto operatorio, que coincidió con maniobras de tracción sobre el tumor, se explica por el estímulo del nervio aferente del corpúsculo carotídeo que se une la porción cervical del glossofaríngeo.

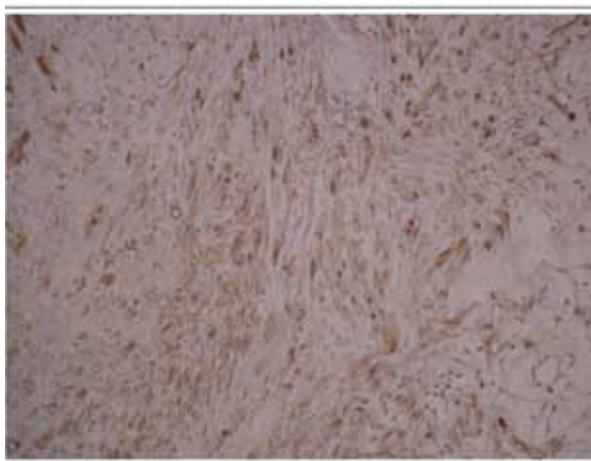
La vía de abordaje cérvico parotídea permite un adecuado acceso al tumor y el control vas-

FIGURA 3



Células ahusadas con áreas de hialinización. HE 200X

FIGURA 4



Positividad difusa con proteína S100. Inmunohistoquímica 200X.

cular. Esto último no es posible por una vía intraoral.

La secuela postoperatoria es especialmente compleja, ya que consiste en cierta hipoestesia del velo del paladar y base de la lengua, y disfunción de los músculos constrictores de la faringe. En el caso aquí presentado el estudio de video deglución evidenció un retardo en la deglución y la retención de líquido a la altura de la valécula, con episodios de microaspiración. La gastrostomía permitió una rápida reinserción de la paciente en su vida familiar, y los ejercicios de deglución permitieron mejorar y ampliar progresivamente la dieta oral.

### Conclusiones

El schwannoma de glosofaríngeo es una infrecuente causa de tumor del espacio parafaríngeo.

Es posible sospecharlo por tener una ubicación ventral a los vasos carotídeos y vena yugular en los estudios por imágenes preoperatorios.

La vía cervicoparotídea permite un acceso suficiente para su extirpación.

Por su aferencia del corpúsculo del seno carotídeo

pueden originarse bradicardias extremas durante su disección.

El paciente debe ser advertido de que la secuela de la extirpación es una dificultad deglutoria por parálisis de los músculos constrictores de la faringe homolaterales, de lenta recuperación.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Doménech Juan I., Monner Dieguez A., Cisa Lluís E., Marí Roig A., de Frías B., Jiménez R. Schwannoma parafaríngeo: a propósito de un caso. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* 2004; 26: 245-8.
2. Lynn P., Montesinos MR., Falco JE., De Lafuente M., Debonis DL. Schwannomas de cabeza y cuello. Análisis de variables asociadas a su malignidad. *Rev Argent Cirug* 2009; 97 (5-6): 141-5.
3. Nagamine WH., Conneely MF., Petruzzelli GJ., Haccin-Bey L. Glossopharyngeal schwannoma of the suprahyoid carotid space: case report and discussion of the relationship to the carotid artery. *Laryngoscope*. 2009; 119 (4): 653-6.
4. Saito DM., Glastonbury CM., El-Sayed IH., Eisele DW. Parapharyngeal space schwannomas: preoperative imaging determination of the nerve of origin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 1; 133 (7): 662-7.

Buenos Aires  
Sheraton Hotel  
& Convention Center

del 03 al 06  
de NOVIEMBRE  
2014

# 85 CONGRESO ARGENTINO DE CIRUGIA

Tema principal: *Complicaciones de la Cirugía*

58 CONGRESO ARGENTINO DE CIRUGIA TORACICA

41 JORNADAS ARGENTINAS DE ANGIOLOGIA Y CIRUGIA CARDIOVASCULAR

39 CONGRESO ARGENTINO DE COLOPROCTOLOGIA

23 JORNADAS NACIONALES DE INSTRUMENTADORES QUIRURGICOS

15 JORNADAS NACIONALES DE MEDICOS RESIDENTES DE CIRUGIA GENERAL

02 JORNADAS DE CIRUGIA PLASTICA Y REPARADORA

#### Invitados Internacionales\*

Dr. Reid Adams (USA)  
Dr. Joseph Amarel (USA)  
Dr. Horacio Asbun (USA)  
Dr. Christophe Aubé (Francia)  
Dr. Ulrich Bark (Alemania)  
Dr. Jacques Bejthiri (Francia)  
Dr. Oswaldo Borrás Gaona (Colombia)  
Dr. Camilo Boza (Chile)  
Dr. Owen Korn Bruzzane (Chile)  
Dr. Pierre Clavien (Suiza)  
Dr. Sebastián de la Fuente (USA)  
Dr. Alban Denys (Suiza)  
Dr. Steve Eubanks (USA)  
Dr. Abe Fingerhut (Francia)  
Dr. Robert Fitzgibbons (USA)  
Dr. Gerald M. Fried (Canada)  
Dr. Manoel Galvão (Brasil)  
Dr. Paulo Hermon (Brasil)  
Dr. Nicolás Jarafe (Chile)  
Dr. Gregory Jurkovich (USA)  
Dr. Keith Lillemo (USA)  
Dr. Marcel Machado (Brasil)  
Dr. Jorge Mera (USA)  
Dr. Mario Morino (Italia)  
Dr. Claudio Navarrete (Chile)  
Dr. Rodrigo Oliva Pérez (Brasil)  
Dr. Timothy Pawljack (USA)  
Dr. Carlos Pellegrini (USA)  
Dr. Antonio Pinna (Italia)  
Dr. Gregory W. Randolph (USA)  
Dr. David Rattner (USA)  
Dr. Sergio Roll (Brasil)  
Dr. Danny Rosin (Israel)  
Dr. Gustavo Salinas (Perú)  
Dr. Marcel Sanhueza (Chile)  
Dr. Alain Sauvanet (Francia)  
Dr. Nathaniel J. Soper (USA)  
Dr. Eduardo M. Targarona (España)  
Dra. Patricia Turner (USA)  
Dr. Juergen Weitz (Alemania)

FECHA LIMITE  
PARA ENTREGA DE TRABAJOS:  
15 DE JUNIO DE 2014

Asociación Argentina de Cirugía

INFORMES E INSCRIPCIÓN:  
Asociación Argentina de Cirugía  
Marcelo T. de Alvear 2415 - 1122 - Capital Federal - Argentina  
Tel: 4822-6469/2985/4825-3649 | Fax: 0034 11-46226458  
e-mail: congreso@aac.org.ar | Sitio web: www.aac.org.ar

\* Cálculo de Invitados (COMPRIMACIONES) al 01 abril de 2014

**Impresión realizada por:**  
GM - Mansilla E., Mansilla N., Irrera M. S/H  
Cdo. Rivadavia 3330 - (B1874FUH) Pcia. de Buenos Aires  
Tel./Fax: 4205-2497/6644 L. Rot.  
e-mail: [info@graficagm.com.ar](mailto:info@graficagm.com.ar) Website: [www.graficamansilla.com.ar](http://www.graficamansilla.com.ar)  
Impreso Enero 2014