

CAMBIO EN EL RIESGO DE CARCINOMA RENAL CONTRALATERAL METACRONICO: FACTORES TUMORALES Y DEMOGRAFICOS

Nueva York, EE.UU.

La incidencia de tumor metacrónico contralateral es relativamente constante en el tiempo, salvo en los varones de raza negra, quienes presentan mayor incidencia en los primeros 5 años de seguimiento.

Journal of Clinical Oncology 20(9):2370-2375, May 2002

Autores:

Rabbani F, Herr HW, Almahmeed T y Russo P

Institución/es participante/s en la investigación:

Departments of Urology and Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Nueva York, EE.UU.

Título original:

[Temporal Change in Risk of Metachronous Contralateral Renal Cell Carcinoma: Influence of Tumor Characteristics and Demographic Factors]

Título en castellano:

Cambio Temporal en el Riesgo de Carcinoma Renal Contralateral Metacrónico: Influencia de las Características Tumorales y de los Factores Demográficos

Introducción

En la última década se ha producido un cambio en el tratamiento de los pacientes con tumor renal solitario de bajo grado y un riñón contralateral normal. Mientras que anteriormente se recomendaba la nefrectomía total, actualmente se prefiere la resección parcial. El argumento en favor de este cambio es que el riesgo de desarrollar un tumor metacrónico en el riñón contralateral no es despreciable, mientras que el riesgo de recurrencia ipsilateral es bajo. Sin embargo, existen pocos datos acerca de los factores de riesgo que influyen sobre el desarrollo de tumores contralaterales, lo cual podría ayudar a seleccionar pacientes de alto riesgo para los cuales sería más adecuada la nefrectomía parcial. En el presente estudio se revisó una base de datos para determinar el riesgo temporal de desarrollar un carcinoma de células renales (CCR) contralateral metacrónico en pacientes con diagnóstico inicial de CCR, con estratificación según el estadio tumoral y los factores demográficos.

Métodos

La base de datos incluía 43• 483 casos de CCR diagnosticados entre enero de 1973 y diciembre de 1997. Luego de excluir los pacientes con CCR bilateral sincrónico y aquellos sin datos de seguimiento, la cohorte a analizar quedó conformada por 40• 049 pacientes (63% varones, 86.3% de raza blanca, edad promedio 65 años). Los datos del diagnóstico inicial fueron utilizados para calcular las tasas de incidencia específicas por edad, sexo, raza y año calendario.

El número esperado de CCR contralaterales fue calculado multiplicando esas tasas por el número de personas en riesgo cada año. El riesgo relativo (RR) de tumor contralateral se calculó como el cociente entre los casos observados y los esperados.

Resultados

Se registraron tumores contralaterales metacrónicos en 155 (0.4%) de las personas con seguimiento. El número de CCR contralaterales esperados en función del seguimiento total (166• 059 personas-año) era de 10.8, por lo que el RR general fue de 14.3. Los datos fueron estratificados por raza, sexo y duración del seguimiento.

El RR de CCR contralateral metacrónico en los primeros 2 años fue significativamente mayor en los hombres negros que en los de raza blanca (95.3 Vs. 16.0), y lo mismo sucedió con el RR entre los 2 y los 5 años de seguimiento (41.9 Vs. 8.8). El poder estadístico sólo fue suficiente para analizar el cambio de RR con el tiempo en los pacientes de raza blanca. El RR se mantuvo relativamente constante a lo largo del seguimiento, tanto en los hombres (16.0 hasta 2 años, 13.0 a más de 10 años) como en las mujeres (13.7 hasta 2 años, 13.7 a más de 10 años). En la cohorte analizada no se incluyeron 357 casos de individuos con tumores bilaterales sincrónicos. La incidencia de este tipo de tumores fue significativamente más elevada en los varones de raza negra que en los de raza blanca (2.1% Vs. 0.8%). La incidencia en las mujeres no difirió según la raza (0.9% para las de raza negra, 0.6% para las de raza

blanca).

Discusión

Aunque en el presente estudio la duración media del seguimiento fue de 2.25 años, destacan los autores, el 29% de los pacientes fue seguido por más de 5 años, lo cual le confiere a la investigación la capacidad de detectar cambios de RR a largo plazo. Salvo el mayor RR de CCR contralateral metacrónico en los hombres negros seguidos por menos de 5 años, los RR fueron relativamente constantes a lo largo del tiempo. La mayor incidencia de CCR en los hombres negros no había sido informada previamente. El hecho de que la incidencia de tumores bilaterales sincrónicos fuera mayor en este grupo sugiere que el elevado RR de tumores contralaterales en los primeros 5 años podría deberse a una vigilancia más estrecha de esos pacientes mediante estudios por imágenes. Aunque podría especularse sobre la existencia de factores ambientales o genéticos que contribuyan a esta diferencia racial en el riesgo de CCR bilateral, ningún dato sugiere el involucramiento de algún factor en especial. La enfermedad quística renal adquirida es más común en los individuos de raza negra, pero es una causa infrecuente de tumores renales. Este estudio, concluyen los autores, demuestra que la incidencia de tumor metacrónico contralateral es relativamente constante en el tiempo, salvo en los varones de raza negra en los primeros 5 años de seguimiento, en los que se registra una incidencia mayor. Esta última observación no había sido informada con anterioridad, por lo que debe confirmarse con bases de datos independientes. Si tal observación se confirma, implicaría que debe continuarse el seguimiento por imágenes del riñón contralateral más allá de los 10 años de hallado el tumor inicial, con una mayor frecuencia en los primeros 5 años en los varones de raza negra.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué pacientes con tumor renal unilateral tienen mayor riesgo de desarrollar un tumor contralateral en los 5 años siguientes?

- A. Los varones de raza blanca.*
- B. Los varones de raza negra.*
- C. Las mujeres de raza blanca.*
- D. Las mujeres de raza negra.*

Respuesta Correcta

RELACION ENTRE ANTIGENOS DE HISTOCOMPATIBILIDAD Y CANCER

Nueva York, EE.UU.

La expresión ineficaz de antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad parece ser uno de los motivos esenciales por los cuales las células tumorales escapan a los mecanismos inmunes.

Science and Medicine 86-95, 2002

Autor:

Hicklin DJ y Ferrone S

Institución/es participante/s en la investigación:

Immunology Research at ImClone Systems Inc., Nueva York, EE.UU.

Título original:

[HLA Class I Antigen Loss in Cancer]

Título en castellano:

Pérdida de Antígenos de Histocompatibilidad Clase I y Cáncer

Introducción

El reconocimiento de la interacción entre las células neoplásicas y las inmunológicas y también la caracterización de los antígenos asociados a tumores (AAT) brindaron la base para el desarrollo de estrategias de inmunoterapia para el tratamiento de las enfermedades malignas.

La inducción o aumento de la actividad de linfocitos T citotóxicos ha sido uno de los objetivos esenciales desde que se aceptó la participación crucial de estas células en los mecanismos de defensa antitumoral. De hecho, numerosos estudios actualmente evalúan el impacto de vacunas de ADN que codifican AAT. Sin embargo, a pesar de los resultados sumamente alentadores en modelos animales, en el hombre la inmunoterapia sólo se ha asociado con estabilización del tumor y regresión de las metástasis en un pequeño porcentaje de pacientes. Además, en un número considerable las lesiones metastásicas recidivaron luego de una respuesta inicial aparentemente satisfactoria.

Una de las razones esenciales que permitiría explicar los hallazgos desalentadores se refiere a la posibilidad de que las células neoplásicas evadan los mecanismos inmunes de defensa destinados a su destrucción. Este escape puede atribuirse a pérdida de AAT, defectos en la expresión de antígenos de clase I del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA-A, HLA-B y HLA-C), alteraciones en el procesamiento de los antígenos, ausencia de señales accesorias de estimulación y producción de señales inmunosupresoras por las células tumorales. Cualquiera de los mecanismos comentados hace que las células malignas dejen de ser susceptibles a la destrucción mediada por mecanismos inmunológicos, fenómeno semejante al desarrollo de resistencia a las drogas quimioterápicas.

Casi con seguridad, la expresión anormal de los antígenos HLA es uno de los factores esenciales en el escape inmunológico, dado que estas moléculas son muy importantes en la presentación de los AAT a los linfocitos T citotóxicos.

Importancia del polimorfismo del sistema HLA

Las moléculas HLA clase I, señalan los autores, son glicoproteínas polimórficas transmembrana que se expresan en forma constitutiva en casi todas las células nucleadas. Son heterodímeros con una cadena sumamente variable o polimórfica unida a una cadena monomórfica de menor peso molecular: beta 2 microglobulina (B2M). En el hombre hay tres *loci* en el cromosoma 6 que codifican las cadenas polimórficas del sistema HLA-A, HLA-B y HLA-C. En cambio, la B2M es codificada por un gen en el cromosoma 15. El polimorfismo del sistema HLA es central en la función de unión y presentación de péptidos.

Importancia de los péptidos de unión al HLA en la correcta expresión de antígenos de

histocompatibilidad La síntesis de las moléculas HLA es un proceso complejo cuyo resultado final es la formación de una molécula madura de HLA clase I con un péptido unido a ella. El plegamiento adecuado sólo puede tener lugar cuando el péptido está unido; de lo contrario, las partículas HLA "vacías o sin plegar" son inestables y rápidamente degradadas.

Las cadenas polimórficas y la B2M se sintetizan en los ribosomas del retículo endoplásmico (RE) donde determinadas proteínas aseguran el ensamblaje apropiado. Aun en el RE, los heterodímeros fijan péptidos de 8 a 10 aminoácidos y la molécula de HLA y péptido migra y se expresa a nivel de la

membrana para presentar el péptido antigénico a los linfocitos T específicos.

Los péptidos que se unen a las moléculas HLA derivan de proteínas degradadas en el núcleo y citoplasma de la célula, proceso controlado por los proteasomas. Los péptidos destinados a ensamblarse con las moléculas HLA son llevados hacia el RE por transportadores especiales asociados con el procesamiento antigénico, TAP. Dentro del RE, el clivaje de proteínas por enzimas especiales puede asociarse con la liberación de secuencias peptídicas.

En las células normales estos péptidos se originan a partir de proteínas normalmente expresadas por la célula. En cambio, en células malignas o infectadas se presentan tanto péptidos propios como extraños. Cada uno de ellos se une a una hendidura particular formada por los dos dominios alfa polimórficos de los antígenos HLA clase I. Cada molécula de HLA clase I puede unirse a un gran número de péptidos con secuencias estructurales compartidas pero con distinta secuencia de aminoácidos.

Se han descrito más de 600 alelos de antígenos HLA clase I y al menos unos 10 mil péptidos diferentes pueden ser presentados por cada alelo.

Reconocimiento de los antígenos HLA clase I por las células inmunes Los linfocitos T, CD8 citotóxicos, reconocen péptidos presentados en el contexto de antígenos de histocompatibilidad clase I, señalan los autores. Durante el desarrollo, las variantes de receptores de linfocitos T con capacidad de reaccionar fuertemente con péptidos propios son eliminadas de manera tal que sólo se generen linfocitos T con capacidad de reconocer proteínas extrañas. Por ejemplo, el rechazo de órganos trasplantados se debe, básicamente, al reconocimiento de péptidos alogénicos por parte de los CD8 citotóxicos. Lo mismo ocurre con células infectadas por virus y con células con transformación maligna.

Los antígenos HLA clase I también participan en la regulación de la actividad de las células asesinas naturales (NK), involucradas en la inmunidad innata. Las células NK lisan células anormales que no expresan o expresan menos antígenos HLA clase I. La actividad lítica de estas células está controlada por el balance entre señales provenientes de receptores de activación y de inhibición. Los primeros pueden depender o no de los antígenos HLA clase I. Los receptores dependientes pertenecen a la superfamilia de las inmunoglobulinas o de las lectinas tipo C, se unen a alelos específicos HLA y transmiten señales que inician la lisis celular. Los receptores inhibitorios, por el contrario, reducen la citotoxicidad en distintos subgrupos de células NK.

Expresión de HLA clase I por células tumorales

La transformación celular maligna se acompaña con frecuencia de alteración en la expresión y función de antígenos HLA de clase I.

Así, las células malignas se tornan resistentes a los mecanismos de citotoxicidad.

El desarrollo de anticuerpos monoclonales antiHLA clase I facilitó enormemente la comprensión de los mecanismos de presentación antigénica y destrucción celular. Actualmente se emplean múltiples anticuerpos monoclonales para determinar el fenotipo HLA de las células neoplásicas.

Mediante inmunohistoquímica se analizó la expresión de moléculas HLA clase I en células tumorales removidas quirúrgicamente. De esta manera se comprobó que el panorama de las células malignas, en relación con la expresión de HLA clase I, es más complejo de lo que se suponía. De hecho, se han identificado numerosas anomalías en la expresión de HLA clase I en células neoplásicas: pérdida total o selectiva de un haplotipo, pérdida selectiva de productos génicos particulares y pérdida selectiva de un alelo. Varios fenotipos pueden coexistir en una misma célula tumoral, a consecuencia de lo cual el patrón de expresión de HLA clase I es sumamente heterogéneo.

La frecuencia con que las células anormales pierden antígenos HLA clase I oscila entre un 16% a 50%, y es mayor en células de cáncer de mama y de próstata en comparación con las de carcinoma de cabeza y cuello y de melanoma.

Mutaciones de la B2M y de los TAP

La base molecular en la pérdida de expresión de antígenos HLA clase I es diversa. Sin embargo, las mutaciones en el gen de la B2M y de los TAP parecen ser algunos de los mecanismos más comunes. Las primeras han sido descritas más a menudo en carcinoma de colon y en melanoma. Debido a que la falla ocurre a nivel postranscripcional, la B2M aunque se exprese en las células malignas no es funcional. En cambio, los defectos en la maquinaria que interviene en el procesamiento antigénico -como alteraciones en el gen de los TAP- se asocian con menor expresión de moléculas clase I en la membrana celular por falla en el ensamblaje entre las cadenas polimórficas y la B2M.

No obstante, la evidencia a la fecha sugiere que las anomalías señaladas participarían más en las metástasis que en los tumores primarios, lo cual supone una asociación entre dichas alteraciones y la

progresión del tumor. Las mutaciones se han relacionado con marcadores de pronóstico adverso en melanoma y cáncer de cuello uterino, aunque no en cáncer de mama, colon, pulmón u ovario. En algunas neoplasias -como melanoma ocular- la expresión anormal de moléculas de clase I se asoció con pronóstico más favorable.

Papel de la inmunoterapia en la selección inmune

La evidencia clínica y experimental sugiere que las células tumorales que no expresan HLA clase I surgen por presión inmunológica. Se ha observado que algunos tumores recurrentes tienen pérdida progresiva de antígenos HLA clase I después de la aparición de linfocitos T citotóxicos contra AAT. El fenómeno avalaría el hecho de que la presión inmunológica aplicada sobre las células tumorales conduce finalmente a la falta de expresión adecuada de moléculas clase I. Este mecanismo, que participaría tanto en los tumores primarios como en las metástasis, se ha documentado en pacientes con melanoma maligno que recibieron inmunoterapia basada en células T específicas para AAT. Las células de lesiones recidivantes se caracterizaron por la pérdida total de expresión de HLA clase I, causada por mutaciones del gen de la B2M. Sorprendentemente, las células de melanoma que no expresaron HLA clase I tampoco fueron lisadas por las NK. Esta y otras observaciones similares apuntan a la aparición, por selección, de clones de células neoplásicas con expresión defectuosa de HLA clase I.

Se ha observado que las anomalías en la expresión de estas moléculas se correlacionan con el curso clínico de la enfermedad independientemente de factores pronósticos conocidos. Esto sugiere que el rastreo y monitoreo de moléculas de clase I en células malignas podría utilizarse en la selección de pacientes pasibles de beneficiarse con la inmunoterapia basada en linfocitos T. Los distintos métodos disponibles para identificar células tumorales con expresión defectuosa de HLA clase I permitirán conocer el efecto de citoquinas o el impacto de diversos inmunógenos en inmunoterapia. Por último, que la presentación antigénica en células neoplásicas obedezca a alteraciones genéticas abre la posibilidad de utilizar con éxito inmunoterapia para otros mecanismos efectores no restringidos por la expresión de HLA clase I, como citotoxicidad dependiente de complemento y citotoxicidad dependiente de anticuerpos, entre otros.

Las células tumorales tienen la capacidad inherente de mutar y alterar la expresión antigénica, lo que les permite evitar los mecanismos inmunes normales de defensa. Tal vez este sea uno de los principales obstáculos con los que tropezó la intervención inmune antitumoral. Sin embargo, concluyen los expertos, la investigación futura seguramente brindará nuevas estrategias para el tratamiento de pacientes con neoplasias.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de los siguientes tumores se asocia con mayor pérdida de la expresión celular de antígenos de histocompatibilidad (HLA) clase I?

- A. Cáncer de colon.*
- B. Melanoma.*
- C. Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.*
- D. Carcinoma de mama y próstata.*

Respuesta Correcta

LA EDAD NO CONSTITUYE CONTRAINDICACION PARA LA TERAPIA CONSERVADORA EN EL CARCINOMA DUCTAL IN SITU

Boston, EE.UU.

La influencia de la edad al momento diagnóstico del carcinoma ductal in situ no es concluyente debido a los hallazgos clínicos y patológicos limitados.

Journal of Clinical Oncology 20(11):2736-2744, Jun 2002

Autor:

Vicini FA y Recht A

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Radiation Oncology, William Beaumont Hospital, Royal Oak; Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

Título original:

[Age at Diagnosis and Outcome for Women with Ductal Carcinoma In-Situ of the Breast: A Critical Review of the Literature]

Título en castellano:

Edad al Momento Diagnóstico y Evolución de Mujeres con Carcinoma Ductal In Situ de Mama: Revisión Crítica de la Bibliografía

Introducción

Las pacientes con edad inferior al rango comprendido entre los 35 y los 45 años al momento diagnóstico de cáncer de mama invasivo experimentan peor pronóstico respecto de las de mayor edad. Sin embargo, el impacto de la edad en el tratamiento mediante lumpectomía y radioterapia (RT) o por medio de mastectomía en mujeres con carcinoma ductal in situ (CDIS) de mama todavía no fue ampliamente analizado. Información reciente de varias instituciones indica que las pacientes con CDIS más jóvenes tratadas mediante lumpectomía y RT presentan mayor riesgo de recurrencia local que las de mayor edad. Sin embargo, se ignora si el fenómeno se debe al comportamiento biológico de la neoplasia, a factores asociados con el tratamiento o a ambas posibilidades. En la presente exposición los autores revisan la bibliografía referida a la edad en la respuesta a la lumpectomía con radioterapia y a la mastectomía.

Impacto de la edad en las características clínicas y patológicas del CDIS

En 117 pacientes del William Beaumont Hospital, el 69% de las menores de 45 años presentó tumores de grado nuclear 3, con valores del 60% y del 39% en los grupos de hasta 45 años y de mayores de 60 años, respectivamente. Asimismo, la necrosis nuclear fue más común en las neoplasias de las más jóvenes (72%, 62% y 44%). Las menores de 45 años también tendieron a presentar subtipo comedo con mayor frecuencia, aunque la diferencia no fue significativa. Por otra parte, los grupos de Van Zee y Bijker no encontraron correlación estadísticamente significativa entre la edad y los factores histológicos del tumor. Imamura y colaboradores encontraron que las menores de 39 años presentaron mayor distancia máxima de diseminación intraductal comparadas con pacientes de mayor edad. Asimismo, la actividad proliferativa en las más jóvenes con CDIS de alto grado fue significativamente superior. Por último, las enfermas de menor edad también podrían experimentar mayor carga tumoral residual de acuerdo con los márgenes quirúrgicos.

Edad y resultados luego de la terapia de conservación de mama

Uno de los estudios más importantes que evaluó la relación entre el tratamiento y la edad al momento del diagnóstico fue el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24. Las participantes fueron tratadas mediante lumpectomía, RT y placebo o con lumpectomía, RT y 20 mg diarios de tamoxifeno durante 5 años. Las menores de 49 años evidenciaron mayor riesgo de recurrencia en la mama ipsilateral. En el grupo placebo, la tasa de recurrencia local en las más jóvenes ascendió al 16%, con valores del 6.5% en el grupo de mayor edad. En el grupo tamoxifeno las tasas respectivas alcanzaron el 11% y el 5.2%. La administración de tamoxifeno redujo en un 38% la incidencia de tumor ipsilateral en las menores de 50 años y en un 22% en las mayores de 50 años. La presencia de márgenes quirúrgicos positivos y de comedonecrosis, así como el método de detección también se asociaron con mayor riesgo de recurrencia en esta experiencia.

Por otra parte, el ensayo European Organization for Research and Treatment of Cancer incluyó mujeres sometidas a escisión microscópica completa de la lesión combinada con RT o sin ella.

Los factores asociados con riesgo superior de recurrencia local comprendieron edad menor de 40 años, detección sintomática del tumor, patrón de crecimiento sólido y cribiforme, márgenes positivos y tratamiento mediante escisión local. Durante el seguimiento de 5 años, las más jóvenes tratadas mediante escisión local y RT presentaron una tasa de recurrencia local del 23%, comparada con el 12% en

pacientes mayores. Las tasas en los grupos que no recibieron RT ascendieron al 45% y al 18%, respectivamente. Por otra parte, una base de datos de enfermas tratadas mediante lumpectomía y RT en 11 instituciones norteamericanas y europeas incluye la información de 422 neoplasias. Con un seguimiento medio de 9.4 años, las tasas de fracaso local ascendieron al 31% en menores de 39 años, 13% entre los 40 y los 49 años, 8% entre los 50 y los 59 años, y 6% en las mayores de 60 años. También se comprobaron diferencias significativas en el riesgo de desarrollar recurrencia local invasiva o no invasiva de acuerdo con la edad. Las tasas de recurrencia local invasiva en los 4 grupos anteriores ascendieron al 15%, 4%, 4% y 6%, respectivamente, mientras que las de recurrencia local no invasiva alcanzaron el 19%, 9%, 4% y 1%.

El tipo de márgenes pareció modular el impacto de la edad. La incidencia cruda de fracaso local en las menores de 39 años ascendió al 11% con márgenes negativos, 80% con márgenes positivos, 67% con márgenes cerrados y 40% con márgenes desconocidos. Por otra parte, Van Zee y colaboradores actualizaron la experiencia de pacientes con CDIS sometidas a terapia de conservación de mama en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Entre 1970 y 1990, 171 mujeres fueron tratadas mediante lumpectomía sola o combinada con RT. Los factores significativamente asociados con menores tasas de recurrencia comprendieron mayor edad, subtipo no comedo, bajo grado nuclear, márgenes negativos y empleo de RT. En otro orden, el grupo del William Beaumont Hospital recientemente publicó su experiencia en el tratamiento de pacientes con CDIS en quienes se conservó mama.

Entre 1980 y 1993, 146 mujeres fueron tratadas mediante lumpectomía y RT. La tasa de fracaso local ipsilateral en 10 años ascendió al 26% en las menores de 44 años, con valores del 9% en las de mayor edad. El riesgo de recurrencia local se asoció con menor edad, tipo de márgenes, cantidad de focos de CDIS, cancerización de lóbulos a menos de 5 mm del margen y ausencia de calcificaciones patológicas. En esta experiencia, los factores del tratamiento modificaron el impacto de la edad en los resultados. Así, en las pacientes sometidas a reescisión, el volumen total de la escisión fue el factor más importante asociado con la respuesta al tratamiento. Por otra parte, otros estudios no encontraron que la edad incrementara de manera significativa el riesgo de recurrencia local. Finalmente, existe información limitada respecto de la influencia de la edad al momento diagnóstico en las tasas de fracaso local de la mastectomía en pacientes con CDIS. No existen análisis sistemáticos sobre la influencia de la edad, extensión del CDIS, márgenes, índice mitótico, grado nuclear, índice proliferativo en la recurrencia posterior a la mastectomía. Sin embargo, algunas experiencias revelaron que la mayoría de las pacientes que experimentaron fracaso local tenían menos de 50 años.

Conclusión

El impacto de la menor edad al momento diagnóstico en el tratamiento del CDIS es inconcluyente debido a la evidencia clínica y patológica limitada. Sin embargo, la información disponible indica que en las pacientes más jóvenes este tipo de neoplasia con mayor frecuencia contiene factores patológicos pronósticos adversos. En consecuencia, estas mujeres podrían tener mayor carga de tumor residual luego de la escisión inicial.

Los autores consideran que la evaluación de mayor cantidad de pacientes con seguimientos prolongados y revisión patológica completa de los casos ayudará a establecer la importancia del factor edad y a generar recomendaciones terapéuticas firmes en las mujeres más jóvenes.