



Revista Venezolana de

Oncología

Organo Divulgativo Oficial de la
Sociedad Venezolana de Oncología

Depósito legal: pp 19892DF538

Depósito legal: ppi 201402DC4448

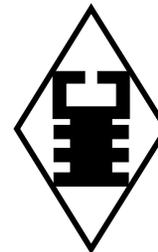
ISSN:0798-0582

ISSN:E 2343-6239

Vol. 28, No. 4

Octubre - Diciembre 2016

Indizada en LILACS, LIVECS,
REVENCYT, LATINDEX,
IMBIOMED, REDALYC



SUMARIO

EDITORIAL

Otro volumen de la revista. Ingrid Nass de Ledo 203

ARTÍCULOS ORIGINALES

Carga de enfermedad de los cánceres prioritarios en la red asistencial de Lambayeque, Perú 2013. Cristian Díaz-Vélez, Elizabeth Neciosup-Puican, Víctor Soto-Cáceres. 204

Virus Herpes Humano-8: estructura, función y neoplasias asociadas. Dimas E. Hernández. 216

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Incidencia del carcinoma ductal infiltrante en la consulta de Mastología. Julio 2013-abril 2015. Paul Ramotar, Daniela Cristina Mata González. 228

Cáncer de mama bilateral: experiencia en el Servicio Oncológico Hospitalario-IVSS. Josepmilly Peña C, José Muñoz, Leider Campos, Yanira Vuolo, Álvaro Gómez, Juan C Rodríguez, Yasmin Velásquez, Tatiana Fandiño, Carlos Pacheco. 234

CASOS CLÍNICOS

Sarcoma de Ewing extra óseo primario ginecológico a propósito de un caso. Carlos De Pace, Loretta Di Giampieto, Sunangela Escalona, Mirian Muñoz, María Foo, Arturo Cordero. 243

Tumor neuroendocrino primario de la mama revisión de casos. Vilma Muñoz, José Prince, Silvia Ramos, Ronald Castillo, Tolentino Dos Santos, José Moro, Felipe Saldivia. 248

COMUNICACIONES BREVES

Reconstrucción de grandes defectos cervicales a propósito de un caso. Eliecer Payares M, Luis Alemán, Jairo Bascetta, Milvis Fleitas, Pedro Márquez, Otto González. 253

Linfoma óseo primario de calcáneo. Descripción de caso y revisión de la literatura. Donnerys Rivas, Steven Ayesa, Emelissa Sosa, Ricardo González, Luis Yáñez, Héctor Jiménez. 258

DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA

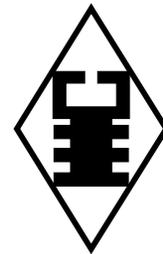
Impacto del gen de fusión ETV6/RUNX1 en leucemia linfoblástica aguda pediátrica. Rocío Silva-Cruz, Lucina Bobadilla-Morales, Jorge Román Corona-Rivera, Alfredo Corona-Rivera. 261

NOTICIAS

Principales Eventos Nacionales e Internacionales 272

Instrucciones generales para los autores V

Índice del Volumen 28 273



SUMMARY

EDITORIAL

Another volume of the journal. Ingrid Nass de Ledo. 203

ORIGINAL ARTICLES

Disease burden of priority healthcare network of Lambayeque, Peru 2013 cancers. Cristian Diaz-Velez, Elizabeth Neciosup-Puican, Victor Soto-Caceres. 204

Virus Herpes human-8: Structure, function and associated neoplasms. Dimas E. Hernandez. 216

REVIEW ARTICLES

Incidence of infiltrating ductal carcinoma in the Mastology consult July 2013-April 2015. Paul Ramotar, Daniela Cristina Mata Gonzalez. 228

Bilateral breast cancer: Experience in the Oncology Hospitality Service IVSS. Josepmilly Peña C, Jose Muñoz, Leider Campos, Yanira Vuolo, Alvaro Gomez, Juan C Rodriguez, Yasmin Velasquez, Tatiana Fandiño, Carlos Pacheco. 234

CLINICAL CASES

Sarcoma, Ewing's extra bone primary gynecological apropos of a case. Carlos De Pace, Loretta Di Giampieto, Sunangela Escalona, Mirian Muñoz, Maria Foo, Arturo Cordero. 243

Primary breast neuroendocrine tumor: Review of cases. Vilma Muñoz, Jose Prince, Silvia Ramos, Ronald Castillo, Tolentino Dos Santos, Jose Moro, Felipe Saldivia. 248

BRIEF COMUNICATIONS

Reconstruction of large cervical defects apropos of a case. Eliecer Payares M, Luis Aleman, Jairo Bascetta, Milvis Fleitas, Pedro Marquez, Otto Gonzalez. 253

Calcaneal primary bone lymphoma. Description of a case and review of the literature. Donnerys Rivas, Steven Ayesa, Emelissa Sosa, Ricardo Gonzalez, Luis Yanez, Hector Jimenez. 258

INTEREST IN ONCOLOGY

Impact of gene fusion ETV6/RUNX1 in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Rocio Silva-Cruz, Lucina Bobadilla-Morales, Jorge Roman Corona-Rivera, Alfredo Corona-Rivera, 261

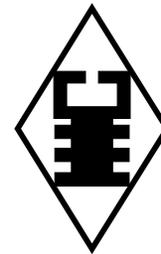
NEWS

Next National and International events. 272

General instruction for authors. V

Index of Volume 28 273

Revista Venezolana de Oncología



VOI. 28

OCTUBRE - DICIEMBRE 2016

Nº 4

EDITORIA

Dra. Ingrid Nass de Ledo

COMITÉ EDITORIAL:

Dr. Víctor Acosta Freitas
Dr. Ivo Rodríguez González
Dra. Ana Castañeda de Arcia
Dr. Yihad Khalek Méndez
Dr. Carlos F. Pacheco Soler

EDICIÓN Y PUBLICIDAD:

ATEPROCA C. A.
Tel.: +58 (212) 793-5103
Fax: +58 (212) 781-1737
E-mail: ateproca@gmail.com
<http://www.ateproca.com>

DISTRIBUCIÓN:

Sociedad Venezolana de Oncología

DEPÓSITO LEGAL:

Depósito legal: pp 19892DF538
Depósito legal: ppi 201402DC4448

ISSN:

0798-0582
E2343-6239

ÍNDICES:

Revista indexada en: LILACS - Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (<http://www.bireme.org>). LIVECS - Literatura Venezolana en Ciencias de la Salud. REVENCYT Índice y Biblioteca Elec-

trónica de Revistas Venezolanas de Ciencia y Tecnología <http://revencyt.ula.ve>. LATINDEX-Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal <http://www.latindex.org>. IMBIOMED-Índice Mexicano de Revistas Biomédicas Latinoamericanas <http://www.imbiomed.com>. Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal (REDALYC) <http://www.redalyc.org/>, Miembro de la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME)

SOCIEDAD VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA

JUNTA DIRECTIVA 2014 - 2016

PRESIDENTE:

Dr. Álvaro Gómez Rodríguez

VICEPRESIDENTE:

Dr. Gustavo Gotera González

SECRETARIA:

Dra. Carmen Umbría Rondón

DIRECTORA DE PUBLICACIONES:

Dra. María Teresa Coutinho De Sousa

DIRECTORA DE FINANZAS:

Dra. Doris Barboza Dávila

DIRECTORA DE EDUCACIÓN:

Dra. Aisa Manzo Porras

DIRECTOR DE RELACIONES INSTITUCIONALES

Dr. Alirio Mijares Briñez

DIRECCIÓN:

Torre del Colegio, piso 2, Of. C-2, Av. José María Vargas, Santa Fe Norte, Caracas 1080, Venezuela. Tel.: (212) 979-8635 - Fax: (212) 976-4941. E-mail: svotrabajoslibres@gmail.com, svoncologia@gmail.com

SITIO WEB:

<http://www.oncologia.org.ve>

ESTRUCTURA DE LA REVISTA VENEZOLANA DE ONCOLOGIA

La Revista Venezolana de Oncología es el órgano oficial de divulgación científica y de información de la Sociedad Venezolana de Oncología, y la cual consta de:

DIRECTORIO: Donde se incluye la información sobre la Directiva de la Sociedad Venezolana de Oncología y del Comité Editorial de la Revista Venezolana de Oncología.

EDITORIAL: En el cual, el editor de la Revista o, por requerimiento de este, algún miembro de la Junta Directiva o demás miembros de la Sociedad Venezolana de Oncología, emitirá su opinión sobre algún artículo de particular importancia publicado en la Revista, o cualquier otro tópico de importancia relacionado con la oncología o la medicina en nuestro país.

ARTÍCULOS ORIGINALES: Comprenden reportes completos de un trabajo investigativo, ya sea en ciencias básicas o a nivel clínico. Debe contener estudios estadísticos.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN: Comprende reportes de trabajos de revisión clínica o de oncología básica, sin datos estadísticos, pero acompañados de análisis, revisión de la literatura y conclusiones.

CASOS CLÍNICOS: Comprende reportes de casos clínicos, acompañados de análisis y revisión de la literatura.

COMUNICACIONES BREVES: Comprenden reportes cortos sobre casos clínicos o sobre un tópico muy específico en oncología, acompañados de un análisis breve.

DE INTERÉS EN ONCOLOGÍA: Serán realizados por requerimiento del editor, e incluye revisión de temas de actualidad y de importancia clínica, acompañados de análisis y conclusiones. Deberán ser preparados bajo las mismas normas que los artículos originales.

CARTAS AL EDITOR: Comunicaciones breves, preguntas y controversias basados en el material publicado recientemente en la revista. Máximo 2 hojas y 5 referencias bibliográficas.

NOTICIAS: Incluye información sobre eventos científicos, reuniones, congresos, jornadas, etc. Información sobre nuevos miembros de la Sociedad y noticias relacionadas con la oncología. Deben ser enviados con 3 meses de anticipación a la publicación del número correspondiente.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES: Se publicará en todos los números de la Revista, las indicaciones generales para la realización y entrega de manuscritos.

ÍNDICE: Anualmente se publicará un índice de autores y artículos publicados del volumen que finaliza.

La Revista Venezolana de Oncología se distribuye en forma gratuita a los miembros de la Sociedad Venezolana de Oncología. Para suscripciones, comuníquese con la Sociedad Venezolana de Oncología. Las separatas tendrán un costo adicional y deben ser requeridas al ser notificados que el manuscrito fue aceptado para su publicación. Para mayor información comunicarse con la sede de la Sociedad.

Es indispensable que actualice su dirección y se mantenga al día con la Sociedad. Realice sus pagos a través de la cuenta N°: 015-3-04257-8 de Banesco, a nombre de la Sociedad Venezolana de Oncología y envíe su comprobante por fax.

Actualice sus datos a través de la página Web de la Sociedad Venezolana de Oncología (www.oncologia.org.ve) o envíelos a la Sede de la Sociedad a través del correo electrónico: (E-mail: svotrabajoslibres@gmail.com)

INSTRUCCIONES GENERALES PARA LOS AUTORES

La REVISTA VENEZOLANA DE ONCOLOGÍA, es el órgano oficial de divulgación científica de la Sociedad Venezolana de Oncología (S.V.O.), cuyo objetivo fundamental es la publicación de los trabajos presentados en los congresos nacionales de oncología patrocinados por la Sociedad, o por sociedades científicas afines, ya sean trabajos originales, trabajos de revisión, presentación de casos clínicos, descripción de técnicas o cartas al editor. Asimismo, también publica temas y revisiones de oncología básica o clínica que contribuyan, en forma significativa, en el desarrollo de la oncología.

NORMAS GENERALES DE PUBLICACIÓN

Se aceptarán artículos inéditos relacionados con cualquier aspecto de la oncología y ciencias afines.

Los manuscritos deben ser enviados a la sede de la Sociedad Venezolana de Oncología, enviando el original y una copia. Asimismo, debe enviar copia del trabajo en CD o disquete de 3.5", identificando, en forma clara, el nombre del archivo (utilizar solamente formato Word 2003 o superior). Los artículos pasarán a ser propiedad intelectual de la Revista, una vez sean publicados.

Debe dirigir una carta solicitando la publicación de dicho manuscrito, la cual debe incluir: aceptación de todas las normas de publicación de la revista; información acerca de publicaciones previas del manuscrito, ya sea total o parcial, así como su envío a cualquier otra revista médica. Una declaración de relaciones financieras u otras que pudieran producir un conflicto de intereses. Una declaración que refleje que el manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores. El nombre, la dirección, el teléfono, fax y la dirección electrónica (E-mail) del autor responsable de comunicarse con los demás autores para las revisiones del trabajo antes de su publicación.

La Revista Venezolana de Oncología se guía por los Requisitos Uniformes para Manuscritos enviados a Revistas Biomédicas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. [Rev Venez Oncol. 2001;13:(2)] [www.icmje.org - www.oncology.com.ve].

Los manuscritos serán realizados en computadora, preferiblemente en formato Word, en doble espacio, en una sola cara, sobre papel blanco bond base 20, tamaño carta, con márgenes de 2,5 cm a los lados, numeradas. Se recomienda su división en: Resumen, Summary, Introducción, Métodos, Resultados, Discusión, Agradecimientos y Referencias Bibliográficas. La primera página deberá contener exclusivamente

el título del trabajo, nombre completo y dirección del autor(es), así como el cargo y la Institución donde se desempeñan. Todas las páginas deben estar numeradas.

Las figuras deberán ser dibujadas profesionalmente y fotografiadas o realizadas en computadora, numerándose de acuerdo a como han sido citadas en el texto. Las fotografías y microfotografías deberán ser reproducciones nítidas, el tamaño no será mayor de 20 cm x 25 cm (8 x 10 pulg.). No deberán montarse, llevarán una etiqueta en la parte posterior en la que se indique el número de la figura, el autor y la parte superior de la misma. Se indicará la magnificación de las microfotografías. Las fotografías a color serán costeadas por los autores.

Las fotografías o los gráficos no llevarán leyenda incorporada; esta deberá colocarse aparte, a doble espacio.

Los cuadros se numerarán según sean citados en el texto; llevarán un encabezamiento descriptivo. No se usarán líneas internas horizontales o verticales. Colocar materia explicativa y abreviaturas no estándares en notas al pie.

El ordenamiento general de los manuscritos debe ser el siguiente:

Título: breve, atractivo, preciso, honesto, concordante con la Nomenclatura Internacional de las Enfermedades (O.M.S.), con un máximo de 12-15 palabras.

Autores: nombres y apellidos; el primer lugar corresponderá al redactor del trabajo; el orden de los demás autores corresponderá con su contribución. Deberá incluir la dirección completa del autor principal y su dirección electrónica.

Resumen: La segunda página debe contener un resumen estructurado, no mayor de 240 palabras; y el cual, debe contener el propósito de la investigación, procedimientos básicos, hallazgos principales y conclusiones principales. El resumen debe ser realizado en español e inglés.

Palabras clave: Debajo del resumen se debe incluir de 3 a 10 palabras clave para ayudar a su indexación. (En español e inglés). Usar los términos de la lista de los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) de BIREME (<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>), si no hay un término adecuado en esa lista, usar un término común.

Introducción: Establecer el propósito del artículo y resumir la justificación del estudio u observación.

Método: Describir claramente como se seleccionaron los sujetos de investigación, sus características, el cómo y por qué se realizó el estudio en una manera

particular. Como se colectaron los datos. Identificar los métodos, aparatos y procedimientos. Identificar y describir brevemente los métodos estadísticos.

Resultados: Presentarlos en una secuencia lógica en el texto, cuadros e ilustraciones.

Discusión: Enfatizar los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones subsiguientes; implicaciones de sus hallazgos y limitaciones. Relacionar sus conclusiones con otros trabajos y con los objetivos del estudio.

Agradecimientos: Enumerar todos los colaboradores que no llenen los criterios de autoría.

Referencias: De acuerdo con las normas del ICMJE (febrero 2014).

Las referencias bibliográficas deben citarse en el texto, entre paréntesis y en números arábigos sucesivos. Numere los primeros seis autores seguidos de et al. No deben utilizarse más de 60 referencias para los artículos originales, más de 40 referencias para los artículos de revisión, más de 30 referencias para los casos clínicos y comunicaciones breves, más de 5 referencias para las cartas al editor.

Artículos en revistas:

Nass de Ledo I, Marcano D, Quintero AR. Tumores

del antro maxilar. Resultados con radioterapia. Rev Venez Oncol. 2000;12(1):9-18.

Libros y monografías:

Veronesi U. Cirugía oncológica. Buenos Aires (Argentina): Editorial Médica Panamericana S.A.; 1991.

Capítulo de un libro:

Bernardello ET, Margossian J, Otero D, Müller G, Bustos J. El modelo de Gail. Hipótesis de riesgo y prevención. En: Hernández G, Bernardello ET, Pinotti JA, Barros AC, editores. Tratamiento Conservador en cáncer de mama. Caracas: McGraw-Hill Interamericana de Venezuela S.A.; 2001. p. 18-24.

Unidades: Se usa el Sistema Internacional (SI) de unidades de medida para las unidades y abreviaturas de unidades. Ejemplos: s para segundo, min para minuto, h para hora, L para litro, m para metro. [www.oncologia.org.ve]

Abreviaturas: Deben evitarse las abreviaturas o usarse lo menos posible. Si se van a usar, deben ser definidas cuando se mencionen por primera vez. No deben aparecer abreviaturas en el título, y si fuera posible, tampoco en el resumen.

La Revista Venezolana de Oncología se publica, sobre papel libre de ácido, en forma trimestral en la Editorial Ateproca C.A., en Caracas, Venezuela. La Revista es arbitrada, por lo que los manuscritos enviados, serán revisados por especialistas independientes del Comité Editorial antes de ser publicados. Los manuscritos enviados no serán devueltos. Se les notificará, en forma oportuna, si han sido aceptados para su publicación.

En caso de que el manuscrito fuese publicado por otra revista nacional o internacional, el Comité Editorial notificará a la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME), quien tiene previsto como sanción la no publicación de futuros artículos del autor involucrado.

Envíe sus manuscritos a la siguiente dirección:

Revista Venezolana de Oncología

Torre del Colegio, piso 2, Of. C-2,

Av. José María Vargas, Santa Fe Norte,

Caracas 1080, Venezuela.

Tel.: (212) 979-8635 - Fax: (212) 976-4941 - e-mail: svotrabajoslibres@gmail.com

OTRO VOLUMEN DE LA REVISTA

INGRID NASS DE LEDO

EDITORA

Los conocimientos científicos se hacen públicos en congresos, foros, simposios y en jornadas de actualización, por tanto, el objetivo fundamental de nuestra revista es ser la fuente prioritaria de difusión y publicación de esos conocimientos.

En general, las funciones de una revista en todo el mundo pueden resumirse como memoria de la ciencia y como medio de divulgación de los resultados de la investigación para la comunidad científica y para la sociedad, es por ello que son el reflejo del funcionamiento de las instituciones investigadoras y de las personas que las conforman, pero también son el signo de la salud científica de un país o región.

La obligación principal de un editor es garantizar que los manuscritos que aspiran a ser publicados sean evaluados de la forma correcta: con objetividad, sin molestias y sin prejuicios; para ello contamos con el trabajo del equipo editorial, la revisión por pares y los asesores externos.

Escribir y publicar no es una tarea fácil requiere de tiempo, interés y dedicación, siempre hemos dicho que un trabajo no está completo hasta que no se haya publicado; no nos cansamos de insistir en que se cumplan las recomendaciones para la realización, informe, edición y publicación de trabajos académicos en revistas médicas, y las instrucciones generales a los autores, ambos publicados en nuestra página Web.

Pertenece a varios índices bibliográficos importantes y la Revista ha incrementado su presencia en la red de redes, con acceso abierto a los trabajos de investigación que se incluyen en sus páginas.

Amigo lector te invitamos a publicar tus trabajos científicos en la Revista, recordemos que nuestro órgano divulgativo oficial nació en 1989 dentro del marco del IV Congreso Venezolano de Oncología, tenemos 28 volúmenes publicados en forma ininterrumpida, con este el número 4 y el suplemento del XVII Congreso Venezolano de Oncología, culminamos la labor editorial de este año.

CARGA DE ENFERMEDAD DE LOS CÁNCERES PRIORITARIOS EN LA RED ASISTENCIAL DE LAMBAYEQUE, PERÚ 2013

CRISTIAN DÍAZ-VÉLEZ, ELIZABETH NECIOSUP-PUICAN, VÍCTOR SOTO-CÁCERES

OFICINA DE INTELIGENCIA SANITARIA. HOSPITAL NACIONAL ALMANZOR AGUINAGA ASENJO. CHICLAYO. UNIVERSIDAD SAN MARTÍN DE PORRES-FILIAL NORTE. CHICLAYO, PERÚ

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la carga de enfermedad de los cánceres prioritarios según sexo, ciclo de vida y procedencia en la Red Asistencial de Lambayeque 2013. **MÉTODO:** Diseño de corte transversal, en pacientes con cáncer prioritario incluidos en el Sistema de Gestión Hospitalaria y subsistema de vigilancia de mortalidad hospitalaria, excluyéndose a los no asegurados y sin diagnóstico definitivo. Se usó la guía para aplicación de la metodología de estimación de la carga de enfermedad de Essalud (2007). Se usó estadística descriptiva y para cálculo de años de vida perdido por muerte prematura (AVP) se usó el software DISMOD II y los años de vida ajustados por discapacidad (AVD) el software Gesmor®. **RESULTADOS:** Los AVP fueron 1 930,44 años, siendo leucemias y mieloma múltiple 622,77 (32,26 %), cáncer de mama 411,86 (21,34 %), pulmón y bronquios 275,11 (14,25 %). Los AVD fueron 2 849,92 años, siendo el cáncer ginecológico responsable del 72,56 %, encabezado por cáncer de mama 42,05 % (1 198,53 años) y cáncer de cuello uterino 30,51 % (869,79 años); además cáncer de próstata 14,83 % (422,68 años). Los años de vida de salud perdidos (AVISA) fueron 4 780,36 años, siendo el cáncer ginecológico 55,19 % (2 630,72 años) encabezado por cáncer de mama 33,68 % (1 610,39 años), seguido por cáncer de cuello uterino 21,51 % (1 028,35 años). **CONCLUSIÓN:** Los AVISA es mayor en el cáncer de mama, seguido del cáncer de cuello uterino.

PALABRAS CLAVE: Carga enfermedad, cáncer, prioridad, seguro social

SUMMARY

OBJECTIVE: To determine the burden of the disease priority in the cancers by sex, the life cycle and the origin in the Lambayeque Care Network (RAL) 2013. **METHOD:** A cross sectional design, in the patients with cancer priority included in the Management System hospital and the surveillance subsystem hospital mortality, we excluding the non-insurances patients, and the patients without the definitive diagnosis. The guide was used to apply the methodology of the estimating the burden of disease Essalud (2007). We used the statistics descriptive and calculation of the years lost due to premature mortality (YLL) the DISMOD II software and the years of the disability adjusted life (ADL) used the software life Gesmor® statistics were used. **RESULTS:** The AVP were 1 930.44 years, and the leukemia and the multiple myeloma 622.77 (32.26 %), the breast 411.86 (21.34 %), lung and the bronchus 275.11 (14.25 %) cancer. The AVD were 2 849.92 years, being responsible for the gynecologic cancer 72.56 %, led by the breast cancer 42.05 % (1 198.53 years) and the cervical 30.51 % (869.79 years) cancer; the prostate cancer plus 14.83 % (422.68 years). Life years lost health (DALYs) were 4 780.36 years, with gynecologic cancer 55.19 % (2 630.72 years) headed by breast 33.68 % (1 610.39 years) cancer, followed by cancer 21.51 % cervix (1 028.35 years). **CONCLUSION:** The DALY is higher in the breast cancer, followed by the cervical cancer.

KEY WORDS: Cargo disease, cancer, priority social security.

Recibido: 01/05/2016 Revisado: 13/06/2016

Aceptado para publicación: 01/07/2016

Correspondencia: Dr. Cristian Díaz Vélez. Tel: 998697613. E-mail: cristiandiazv@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer es uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial. Se estima que en el mundo se diagnostican aproximadamente 12,7 millones de casos nuevos de cáncer cada año, sin que se produzca una mejora sustancial en el control del cáncer, se prevé que para el año 2030, esta cifra anual se elevará a 21,3 millones de casos nuevos ⁽¹⁾.

En el año 2008, según GLOBOCAN, los datos de morbilidad para el mundo, muestran que el tumor maligno con más alta incidencia, considerando ambos sexos, fue mama con 39 por 100 000 mujeres, seguido por el cáncer de próstata con 28 por 100 000 hombres, cáncer de pulmón con 23 por 100 000 habitantes, cáncer colorrectal con 17,3 por 100 000 habitantes y carcinoma cérvico-uterino con 15,3 por 100 000 mujeres ⁽²⁾.

En relación con la mortalidad la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en el 2005 se produjeron 7,6 millones de defunciones por cáncer y que en los próximos 10 años morirán 84 millones más, si no se emprenden acciones preventivas. Más del 70 % de todas las muertes por cáncer se produjeron en países con ingresos económicos bajos y medios, países donde los recursos disponibles para la prevención, diagnóstico y tratamiento son limitados o inexistentes. Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), un tercio de las muertes a nivel mundial se producen en la región de las Américas donde el número de muertes aumentará de 1,2 millones en 2008 hasta 2,1 millones en 2030 por efecto del envejecimiento poblacional y por el cambio de los estilos de vida, así como por la exposición a contaminantes ambientales, cancerígenos y radiación solar ⁽³⁻⁵⁾.

En el Perú el cáncer se ha convertido en la segunda causa de muerte, según el Ministerio de

Salud, de un total de 109 914 casos notificados en el período 2006 - 2011, los cánceres más frecuentes fueron cérvix (14,9 %), estómago (11,1 %), mama (10,3 %), piel (6,6 %) y próstata (5,8 %). En niños (menores de 15 años) fueron los del sistema hematopoyético y retículo-endotelial (44,2 %). Con respecto a mortalidad se encontró una tasa ajustada de mortalidad de 107 por 100 000 habitantes evidenciándose además variaciones geográficas en la sierra (cáncer de estómago), selva (hígado y cuello uterino) y en la costa (pulmón, mama y próstata) ⁽⁶⁾.

En el Registro Hospitalario de cáncer de la Red Asistencial de Lambayeque reportó en el 2007-2010 que el cáncer de mama, seguido de cáncer de piel, cáncer de próstata, cáncer de cérvix, cáncer de estómago, cáncer de glándula tiroides, cáncer de colon ⁽⁷⁾, y en el período 2007-2012 refiere que se presentó una tasa de mortalidad por cáncer de 1 067,39 por 100 000 asegurados, siendo de los cánceres prioritarios el cáncer de mama el que presentó la mayor tasa con 293,32 x 100 000 asegurados ⁽⁷⁾. Y según el informe anual de mortalidad hospitalaria a nivel de la Red Asistencial Lambayeque en el año 2013 el 25 % de defunciones fueron por cáncer.

En estudios realizados en la Red Asistencial de Lambayeque sobre comportamiento del cáncer se encontró entre 2000-2009, el cáncer de mama el más frecuente (30,37 %), seguido del cáncer de próstata (25,83 %), cuello uterino (24,56 %) y de estómago (19,24 %) ⁽¹²⁾; y la mortalidad entre 1999-2008 en el Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo asociada a cáncer es 22,56 %; siendo el cáncer de estómago el más frecuente seguido de cáncer de próstata y cáncer de pulmón ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

En el plan de atención integral del cáncer se refiere que son responsables de 30 335 consultas médicas, significando 1 % del total de consultas realizadas en EsSalud, de ellos el cáncer de mama fue 30 % (5 613 consultas) seguido cáncer de cuello uterino con 11 % (1 957consultas)

y en tercer lugar cáncer de piel con 6 % (715 consultas) ⁽¹¹⁾.

La epidemiología de cáncer ha sido ampliamente estudiada, principalmente en términos de mortalidad. Pero el aumento de la sobrevivida en muchos cánceres hace necesario tener en cuenta las consecuencias no mortales de la enfermedad (discapacidad debido a la propia enfermedad o al tratamiento, y el empeoramiento de la calidad de vida del paciente), surge el concepto de carga global de enfermedad constituye el conjunto más completo y coherente de estimaciones de mortalidad y la morbilidad por edad, sexo y región ⁽¹²⁾.

El concepto de años de vida ajustados por discapacidad (AVISA) o en inglés *disability adjusted life years (DALY)* como una nueva medida de utilidad para cuantificar las pérdidas de vida sana, ya sea por mortalidad prematura o por el tiempo vivido con una pobre salud ⁽¹³⁾. La carga global de la enfermedad se puede considerar como un indicador de brecha entre el estado de salud actual y el estado de salud ideal, donde vive el individuo hasta la vejez libre de enfermedad y discapacidad ⁽¹⁴⁾. Estas medidas permiten la comparación con diferentes realidades y también se han utilizado para medir los posibles impactos de las intervenciones de salud.

Según el boletín epidemiológico 2010, refiere que el número de AVISA por cáncer fue de 418 960 que constituyó el 8 % de la carga de enfermedad nacional ubicándola en el quinto lugar. Los cánceres con mayor carga son: estómago, leucemias y cuello uterino ⁽¹⁵⁾. En el informe de estimación de carga de enfermedad 2010 se encontró que duplicó los AVISA con respecto al 2006, y el AVP disminuyó de 67 % a 40 % ⁽¹⁶⁾.

A nivel local Díaz-Vélez C, y col., refieren que entre el 2008 y 2010 se ha obtenido cambio en la predominancia de los componentes siendo actualmente AVD pero los AVISA aumentaron en 13 % con respecto al 2008, similar ocurre a

nivel nacional, que podría ser explicado por la mejora en las condiciones de tratamiento, pero no las preventivas ⁽¹⁷⁾.

La incidencia, prevalencia, y otros indicadores de frecuencia no son los indicadores sanitarios más precisos para evaluar el impacto de las enfermedades y la necesidad de intervenir. La carga enfermedad pretende estimar en todo su contexto el impacto de la enfermedad o daño, por ello, los sistemas de salud, utilizan actualmente este indicador para identificar de manera más integral a través de los (AVISA), dejando en otro plano la simple medición de frecuencias.

Si bien EsSalud ha desarrollado algunos estudios sobre carga de enfermedad del cáncer población asegurada (2006 y 2010) lo que ha permitido que sea considerado como la segunda prioridad sanitaria en el Plan Estratégico 2012-2016 y que los cánceres de mama, cuello uterino, estómago y próstata sean considerados como los cánceres prioritarios ⁽¹¹⁾.

A la fecha en la Red Asistencial Lambayeque solo se tiene información de incidencia y mortalidad, no existe un estudio de carga de enfermedad que nos permita a nivel de Red conocer nuestra realidad local, por lo tanto lo que nos trazamos como objetivo fue determinar la carga de enfermedad de los cánceres prioritarios según sexo, ciclo de vida y procedencia en la Red Asistencial de Lambayeque en el año 2013.

MÉTODO

Diseño y tipo de estudio: no experimental de corte transversal. Población: estuvo constituido por todos los pacientes con algún cáncer prioritario atendido en la Red Asistencial de Lambayeque (RAL) en el año 2013. Muestra: estuvo constituido por los pacientes con cáncer prioritario atendido por morbilidad y/o mortalidad en la Red Asistencial Lambayeque en el año 2013.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

Pacientes que tengan códigos CIE-10 de C16, C18, C34, C90-C92, C50, C53 y C61 como primer diagnóstico de atención registrados en el Sistema de Gestión Hospitalaria.

Pacientes fallecidos reportados por el subsistema de vigilancia de mortalidad hospitalaria.

Criterios de exclusión

Pacientes que no tengan diagnóstico definitivo.

Paciente no asegurado.

Técnica de recolección de datos: se usó la guía para aplicación de la metodología de estimación de la carga de enfermedad de Essalud del año 2007⁽⁸⁾.

Medición de los años de vida perdidos por muerte prematura (AVP): en el cálculo de AVP se utilizaron la base de datos del subsistema de vigilancia de mortalidad a nivel de la Red Asistencial Lambayeque, la cual fue sometida a los siguientes procedimientos:

Se revisó las causas básicas de defunción y corrección aplicando las reglas de codificación de la CIE-10.

Se evaluó la calidad de registros, según edad, sexo y causa básica de defunción.

Cálculo de años de vida perdidos, utilizando como límite la esperanza de vida de la lista estandarizada de la OMS *West* nivel 26, de *Coale* y *Demeny*; y según la dirección de epidemiología la esperanza de vida en el Perú es de 74,4 años (www.dge.gob.pe)

Aplicación de la tasa de descuento 0,3 y ponderador de edades 1: basado en estudios de evaluación económica, en la que se considera que las pérdidas de salud son más importantes cuanto más cercanas estén al tiempo presente.

Estimación de AVP, según grupos de edad, procedencia y sexo.

Estimación de los años vividos con discapacidad (AVD): El cálculo del componente AVD requirió

de información epidemiológica sobre incidencia de enfermedad y determinación de parámetros de edad de inicio, duración y discapacidad según grupo de enfermedad. Para la estimación de incidencia se utilizó la información procedente de los siguientes subsistemas de vigilancia:

Perfiles epidemiológicos de consulta externa, hospitalización y emergencia.

Base de datos de la vigilancia de prioridades sanitarias y enfermedades de notificación obligatoria.

Se aplicaron los estimadores de edad de inicio, duración y discapacidad, calculados para nuestro país en el estudio de carga de enfermedad y lesiones en el Perú del año 2004⁽¹⁴⁾.

El procesamiento de las bases de datos de morbilidad y mortalidad se realizó utilizando el software *GesMor*[®], diseñado para la elaboración de estudios de carga de enfermedad.

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

El procesamiento de las bases de datos de morbilidad y mortalidad se realizó utilizando el software DISMOD II y Gesmor dando como resultados en Cuadros, y Figuras de sectores y barras simples, dobles y compuestas para comparación de datos.

Se usó estadística descriptiva con cálculo de frecuencia, tasas, incidencia, prevalencia. Para el cálculo de carga de enfermedad los datos se analizaron con el software de DISMOD II y los años de vida ajustados por discapacidad (AVD) se calcularon utilizando el software Gesmor basado en Excel[®].

RESULTADOS

AÑOS DE VIDA PERDIDOS POR MUERTE PREMATURA

Las defunciones del 2013, habiéndose presentado 1 374 en la Red Asistencial de

Lambayeque, de las cuales 316 (22,9 %) fueron por causa básica algún cáncer, y 148 (10,7 %) son cánceres prioritarios. El mayor número de casos correspondieron a leucemias y mieloma múltiple (27 casos) y pulmón y bronquios (27 casos) seguido de estómago (22 casos).

La mayor proporción de los AVP en los cánceres prioritarios en la Red Asistencial Lambayeque-Essalud son: leucemias y mieloma múltiple 622,77 (32,26), seguido de cáncer de mama 411,86 (21,34 %), pulmón y bronquios 275,11 (14,25 %), colon 211,39 (10,9 5%), estómago 187,55 (9,72%), cuello uterino 158,56 (8,21 %) y próstata 63,2 (3,27 %) (Figura 1).

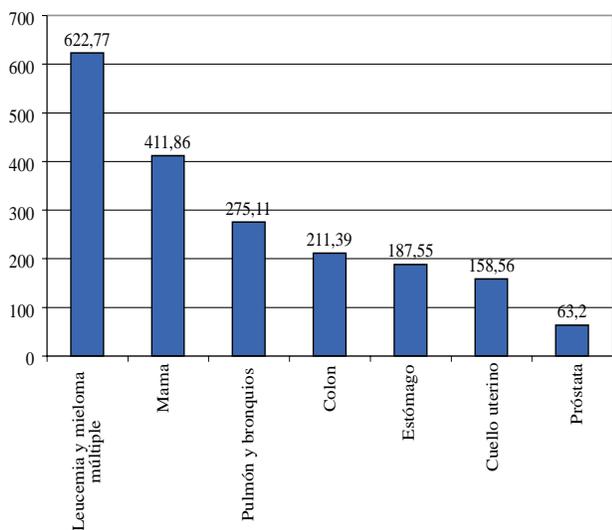


Figura 1.

Fuente: Sistema de vigilancia mortalidad. RAL. Essalud.

La mayor proporción de AVP corresponde a las mujeres con 56,01 % (1 081,27 años), siendo las leucemias y mieloma múltiple (622,77 años) con mayor AVP, seguido del cáncer de mama (411,86 años) y pulmón y bronquios (275,11 años).

Cuadro 1. AVP cánceres prioritarios según sexo en la Red Asistencial de Lambayeque – ESSALUD. 2013.

Cáncer prioritario	Sexo		Total
	F	M	
Colon	56,44	154,95	211,39
Cuello uterino	158,56	&	158,56
Estómago	54,47	133,08	187,55
Leucemia y mieloma múltiple	237,09	385,68	622,77
Mama	411,86	&	411,86
Próstata	&	63,2	63,2
Pulmón y bronquios	162,85	112,26	275,11
Total	1 081,27	849,17	1 930,44

&: No corresponde

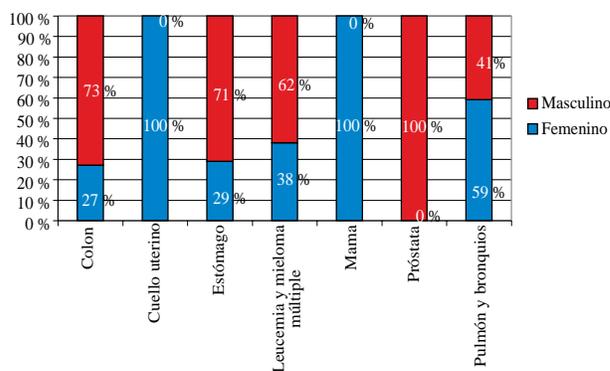


Figura 2. Años de vida perdidos por muerte prematura (AVP) cánceres prioritarios según sexo en la Red Asistencial de Lambayeque - ESSALUD 2013.

El 78,16 % (1 509 años) de los AVP se producen en menores de 60 años, siendo de ellos 914 (60,56 %) causados por leucemia y mieloma múltiple y cáncer de mama. También se puede observar que en los mayores de 60 años, los AVP se distribuyen homogéneamente en los tipos de cánceres prioritarios.

Cuadro 2. AVP cánceres prioritarios según ciclo de vida en la Red Asistencial de Lambayeque-ESSALUD. 2013

Cáncer prioritario	Ciclo de Vida (años)			Total
	9 a 17	18 a 60	Mayor a 60	
Colon	-	131	80,39	211,39
Cuello uterino	-	126,5	32,06	158,56
Estómago	-	120,5	67,05	187,55
Leucemia y mieloma múltiple	64,5	495	63,27	622,77
Mama	-	354,5	57,36	411,86
Próstata	-	-	63,2	63,2
Pulmón y bronquios	-	217	58,11	275,11
Total	64,5	1 444,5	421,44	1 930,44

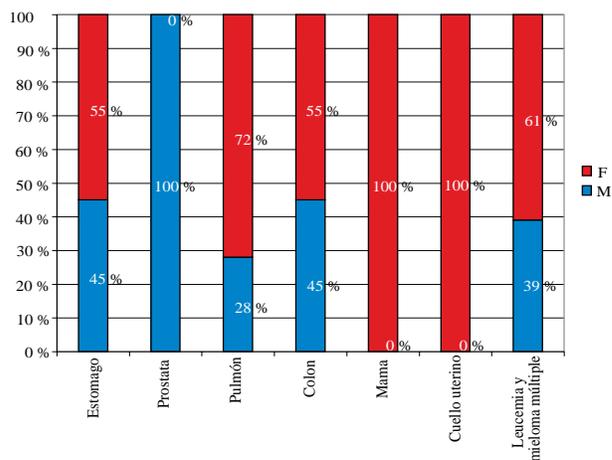


Figura 4. Años de vida perdidos por discapacidad (AVD) cánceres prioritarios según sexo en la Red Asistencial de Lambayeque- ESSALUD. 2013.

Cuadro 3. AVD cánceres prioritarios según sexo en la Red Asistencial de Lambayeque – ESSALUD. 2013.

Cáncer Prioritario	Masculino	Femenino	Total
Estómago	43,17	52,34	95,51
Próstata	422,68	0,00	422,68
Pulmón	5,58	14,32	19,90
Colon	45,21	55,27	100,48
Mama	0	1 198,53	1 198,53
Cuello uterino	0	869,79	869,79
Leucemias y mieloma múltiple	55,51	87,52	143,03
Total	572,15	2 277,77	2 849,92

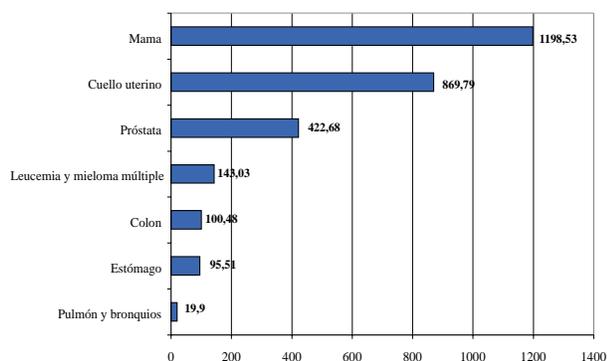


Figura 3. Años de vida perdidos por discapacidad (AVD) cánceres prioritarios en Red Asistencial de Lambayeque-ESSALUD. 2013.

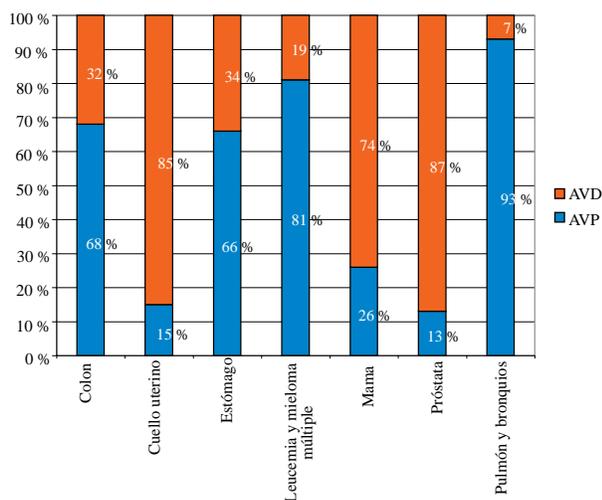
AÑOS DE VIDA PERDIDOS POR DISCAPACIDAD

En el 2013 se presentaron 2 447 casos de cáncer que fueron atendidos en los establecimientos de salud, siendo el 52,9 % (1 296 casos) cánceres prioritarios. Además 642 casos (49,53 %) corresponden a cánceres ginecológicos.

Los AVD fueron en total 2 849,92 años, siendo el cáncer ginecológico responsable del 72,56 % de los AVD, encabezado por el cáncer de mama

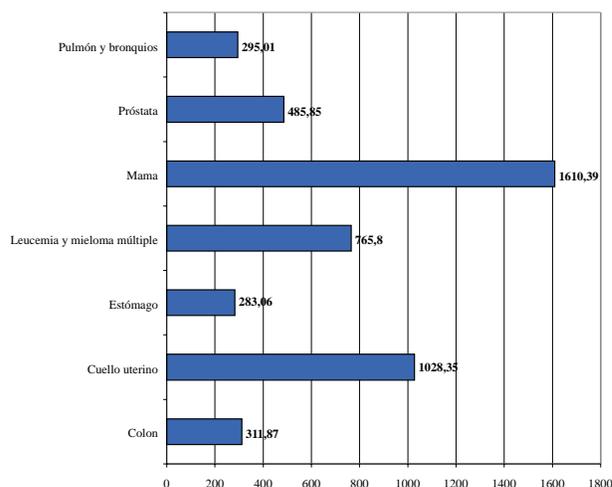
Cuadro 4. AVD cánceres prioritarios según ciclo de vida en la Red Asistencial de Lambayeque 2013.

Cáncer prioritario	Ciclo de Vida (años)				Total
	0-8	9 a 17	18 a 60	Mayor a 60	
Colon	-	-	61,24	39,24	100,48
Cuello uterino	-	-	696,63	173,16	869,79
Estómago	-	-	59,51	36	95,51
Leucemia y mieloma múltiple	11,04	14,74	87,42	29,83	143,03
Mama	-	-	1 003,85	194,68	1 198,53
Próstata	-	-	50,77	371,91	422,68
Pulmón y bronquios	-	0,87	10,73	8,3	19,9
Total	11,04	15,61	1 970,15	853,12	2 849,92

**Figura 5.** Años de vida de pérdida por muerte prematura (AVP) y por discapacidad (AVD) en los cánceres prioritarios según sexo en la Red Asistencial de Lambayeque-ESSALUD. 2013.

42,05 % (1 198,53 años), seguido por cáncer de cuello uterino 30,51 % (869,79 años); además el cáncer de próstata 14,83 % (422,68 años).

La mayor proporción de AVD corresponde a las mujeres con 79,92 % (2 277,77 años), siendo el cáncer de mama (1 198,53 años) y cuello uterino (869,79 años) con mayor AVD; y

**Figura 6.** Años de vida de salud perdidos (AVISA) en los cánceres prioritarios en la Red Asistencial de Lambayeque-ESSALUD. 2013.

en varones el cáncer de próstata con 422,8 años que representa 73,87 %.

En los cánceres no dependientes del sexo, los AVD que en mayor proporción fue debido al sexo femenino fue cáncer de pulmón (72 %), leucemias y mieloma múltiple (61 %), estómago y colon (55 %).

AÑOS DE VIDA DE SALUD PERDIDOS (CARGA DE ENFERMEDAD)

El principal componente de la carga de enfermedad en el cáncer de pulmón (93 %), leucemias (81 %) y colon (68 %) son los AVP; y el principal componente de la carga de enfermedad

en el cáncer próstata (98 %), cérvix (89 %) y mama (84 %) son los AVD.

Los años de vida de salud perdidos (AVISA) fueron en total 4 780,36 años, siendo el cáncer ginecológico responsable del 55,19 % (2 630,72 años) de los AVISA encabezado por el cáncer

Cuadro 5. Años de vida de salud perdidos (AVISA) de los cánceres prioritarios según ciclo de vida en la Red Asistencial de Lambayeque 2013.

Cáncer prioritario	Ciclo de Vida (años)				Total
	0-8	9 a 17	18 a 60	Mayor a 60	
Colon	-	-	192,24	119,63	311,87
Cuello uterino	-	-	823,13	205,22	1 028,35
Estómago	-	-	180,01	103,05	283,06
Leucemia y mieloma múltiple	11,04	79,24	582,42	93,1	765,8
mama	-	-	1 358,35	252,04	1610,39
Próstata	-	-	50,77	435,11	485,88
Pulmón y bronquios	-	0,87	227,73	66,41	295,01
Total	11,04	80,11	3 414,65	1 274,56	4 780,36

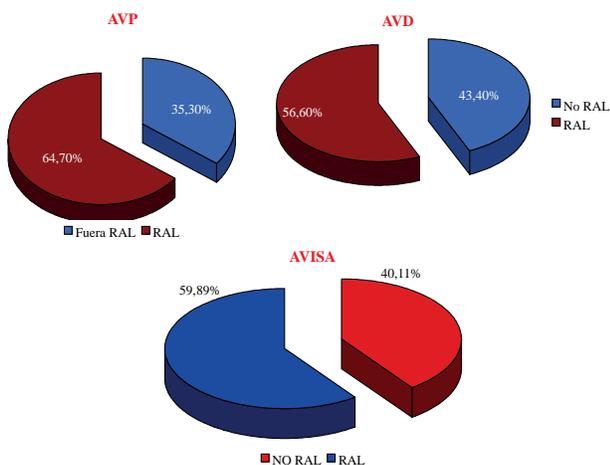


Figura 7. Proporción de años de vida de salud (AVISA) perdidos según AVP y AVD en los cánceres prioritarios según procedencia en la Red Asistencial de Lambayeque 2013.

de mama 33,68 % (1 610,39 años), seguido por cáncer de cuello uterino 21,51 % (1 028,35 años); y en ambos géneros la leucemia y mieloma múltiple con 16,01% (765,8).

La mayor proporción de AVISA perdidos se produjo en el grupo etario de 18 a 60 años con 71,43 % (3 414,65 años) seguido de los mayores de 60 años con 26,66 % (1 274,56 años).

DISCUSIÓN

Las enfermedades no transmisibles, como el cáncer, tienen mayor carga debido a que duran más, incluso puede durar toda la vida, y sus secuelas se van haciendo más graves conforme avanza la edad. En tanto, si se incrementa la

esperanza de vida y aumenta el grupo de población de mayor edad este tipo de enfermedades y sus secuelas aumentan en magnitud. La mayor expectativa de vida también provoca mayor exposición a factores externos nocivos y hábitos poco saludables que aumentan el riesgo de adquirir estas enfermedades. El impacto de esta situación es más grave en personas con menos recursos.

La carga de enfermedad en los componentes de AVD y AVP es comparable al encontrado en otros países ^(18,19), además el quinto grupo con mayor carga de enfermedad son los tumores malignos. Durante el año 2004 se perdieron 378 050 años saludables por el cáncer, o sea 7 % de la carga de morbilidad, además el cáncer en el Perú produce alta mortalidad y tiene un período relativamente corto de sobrevida ⁽⁶⁾.

De acuerdo a Globocan 2008 a nivel mundial ocurren 350 434 casos de leucemias en todo el mundo con una tasa de incidencia estandarizada de 5,0 por 100 000 habitantes, el 55,8 % de los casos ocurren en varones. El 59,9 % de los casos registrados se producen en los países en desarrollo (210 000 casos aproximadamente) ⁽²⁾. Las tasas de incidencia de leucemia varían en aproximadamente once veces entre las regiones del mundo, desde 1,3 hasta 14,2 casos por 100 000 habitantes: las tasas más altas están ocurren en EE.UU, Canadá, Europa y Australia; las tasas más bajas ocurren en países del África ⁽²⁰⁾.

En cuanto a mortalidad tenemos un estimado de 257 000 muertes en el año 2008 a nivel mundial, convirtiendo a la leucemia en la séptima causa de muerte por cáncer en ambos sexos. Las tasas de mortalidad más altas se encuentran en países del Oriente Medio, Europa y en EE.UU; la letalidad, es decir la relación entre incidencia y mortalidad, es menor en las regiones más desarrolladas. En América Latina y el Caribe, representa el 3 % de todas las neoplasias malignas en ambos sexos, con 27 510 casos en el 2008, haciendo una tasa de 4,8 casos por 100 000 habitantes ^(21,22).

Las tendencias en la incidencia de leucemias generalmente han permanecido estables o con un leve incremento. La leucemia mieloide aguda (LMA) tiene un pico de incidencia en el grupo de niños menores de cinco años, desciende en el grupo de 5 a 9 años, y a partir de esa edad se incrementa en forma exponencial con la edad.

En relación con la sobrevida a 5 años, la información más reciente de EE.UU indica que la LMA en menores de 15 años alcanza tasas de sobrevida de 60 %, experimentando un incremento importante desde la década de los años 70 cuando la sobrevida apenas era de 19 %. El mismo análisis para todos los grupos de edad muestra que la sobrevida llega a niveles de 54 %; sin embargo, hay diferencias entre la población blanca (55 %) y la población afro-americana (46 %) ⁽²³⁾.

En el Perú, de acuerdo a los resultados de los registros de cáncer poblacionales de Lima, Trujillo y Arequipa, se ha estimado que en el año 2004 habían ocurrido 1 389 casos nuevos de leucemia ⁽¹⁶⁾. En la ciudad de Trujillo las leucemias ocupan el séptimo lugar en incidencia; las leucemias mieloides presentan tasas de 3,2 en hombres y 2,7 en mujeres ⁽²⁾; en Arequipa se encuentra que las leucemias mieloides representan el 1,7 por 100 000 habitantes en ambos sexos, el 1,1 en hombres y 2,4 en mujeres ⁽²⁴⁾. En Lima Metropolitana, para el período 2004-2005, la leucemia mieloide presentó una tasa de 2,14 casos por 100 000 habitantes, un promedio de 181 casos por año, la tasa de incidencia en mujeres fue de 1,9 y en hombres 2,4.

La casuística del INEN revela que entre los años 2000 y 2009 se han recibido un promedio de 153 casos de leucemia mieloide aguda por año. En los cánceres no dependientes del sexo, los AVP que en mayor proporción fue debido al sexo masculino fue cáncer de colon (73 %), estómago (71 %), mieloma múltiple (62 %) y sexo femenino el cáncer pulmón y bronquios (59 %) ⁽²⁵⁾.

Como hemos podido apreciar el cáncer en las mujeres tiene la mayor proporción de AVP, y es que el cáncer de mama y cuello si bien son patologías que cuenta con tecnología para su diagnóstico, y las políticas del estado impulsadas desde hace 20 años abordaban principalmente la recuperación; pero aun así falta aplicar estrategias que puedan disminuir la mortalidad; y para ello habrá que poner énfasis en sus factores de riesgo.

Según el estudio de Essalud en el 2010, el cáncer era el responsable de 43,555 AVP, significando el 24 % del total de AVP por todas las causas de muerte a nivel nacional, estimándose que en promedio cada asegurado que fallece por cáncer, pierde aproximadamente 24 años en relación con su esperanza de vida al nacer ⁽¹⁶⁾. El tumor maligno de mama y el tumor maligno de cuello de útero, existen en este momento tecnologías y estrategias efectivas para disminuir la mortalidad, pero el impulso a la promoción de la salud y prevención secundaria (tamizaje) no ha recibido el mismo trato en la última década.

El componente de AVD de la carga de enfermedad es aproximadamente 4 veces en el sexo femenino con respecto al masculino, principalmente debido a cáncer ginecológico; pero a los cánceres que no son dependientes de sexo (estómago, pulmón, colon y leucemias y mieloma múltiple) también se presenta una ligera predominancia en mujeres (209,45 comparado a 149,47 años perdidos por discapacidad) que hace una razón de 1 a 1,5. Se puede observar que los cánceres no dependientes de sexo, muestran una proporción más alta en el sexo femenino, aspecto que hace reflexionar sobre las actuales políticas que impulsan el tamizaje en mujeres sobre todo de cáncer ginecológico, que si bien es importante pero no debería ser solo ello.

El ciclo de vida más afectado fue de 18 a 60 años, seguido de los mayores de 60 años, que es explicado en parte por la incidencia y prevalencia que se presentan en estos grupos, además por la pirámide poblacional que se presenta en el

Seguro Social, por la presencia de asegurados principalmente en edad económicamente activa (www.essalud.gob.pe).

En estudios realizados sobre carga de enfermedad en cáncer en la Seguridad Social (2006) el AVP fue 67 % y 2010 (40 %); además otros estudios realizados solo en carga de enfermedad en cáncer de mama se muestra la tendencia de inversión de los componentes de la carga de enfermedad, donde el AVP cambia de 58 % (2008), 43 % (2010) a 26 % (2013) en nuestro estudio. Este cambio se podría explicar por el aumento de las políticas de gestión, lineamientos en cáncer que el Seguro Social viene impulsando desde el año 2000.

Finalmente, el indicador de AVISA reportado en el estudio de carga de enfermedad para el Perú ⁽¹⁵⁾ sitúa a la leucemia en cuarto lugar en importancia, para ambos sexos: representa 15,842 AVISAs en hombres y 14,572 AVISAs en mujeres; 30,414 AVISAs en total por año. En la Seguridad Social (2010) se produjeron 110 146 AVISA en cáncer, siendo el cáncer de mama (24 368), cuello uterino (10 190), melanoma y tumores malignos de piel (9 276), cáncer de próstata (8 770), leucemia (7 781), cáncer de estómago (6 148), cáncer de colon (5 350) y cáncer de pulmón (4 489) ⁽¹⁶⁾. Los AVP que provienen fuera de los establecimientos de salud de la RAL suman 680,83 años (35,3 %) y de la RAL son 1 249,61 años (64,7 %). La mayor proporción de AVP que provienen de fuera de la Red Asistencial de Lambayeque (RAL) es debido a leucemia y mieloma múltiple, mientras que los AVP de la propia RAL es el cáncer de mama. Estos resultados podrían estar relacionados con el nivel del hospital que tiene la Red Asistencial Lambayeque, se trata de un hospital de tercer nivel de atención que cuenta con el servicio de oncología, hematología, entre otros donde se atienden casos referidos de la macroregión norte.

Tomando en cuenta lo mencionado podemos concluir que la mayor proporción de AVP en los

cánceres prioritarios es a leucemias y mieloma múltiple, seguido de cáncer de mama, pulmón y bronquios, colon, estómago, cuello uterino y próstata. Los AVD es mayor en el cáncer de mama, seguido por cáncer de cuello uterino, próstata, leucemia y mieloma múltiple, colon, estómago y pulmón y bronquios y el principal componente de la carga de enfermedad en el cáncer de pulmón, leucemias y mieloma múltiple, colon y estómago son los AVP; y el principal componente de la carga de enfermedad en el cáncer próstata, cérvix y mama son los AVD; siendo el grupo etario más afectado por pérdida de AVISA es 18 a 60 años, al igual que en AVP y AVD y la carga de enfermedad AVISA es mayor en el cáncer de mama, seguido del cáncer de cuello uterino y leucemias y mieloma múltiple.

REFERENCIAS

- [No author's list]. Access to cancer medicine in low-resource settings. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):1.
- World Health Organization. Disponible en: URL: <http://www.who.int/topics/cancer/es/>
- Organización Panamericana de la Salud. El cáncer en la región de las Américas. 2012. Disponible en: URL: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=16805&Itemid=
- Boyle P, Levin B. IARC-OMS. World Cancer Report 2008. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2008. Disponible en: URL: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/>
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics, 2010. *Ca Cancer J Clin.* 2010;60(5):277-300.
- Análisis de la situación del Cáncer en el Perú, 2013. Disponible en: URL: http://www.dge.gob.pe/portal/index.php?option=com_content&view=article&id=422:asis-cancer-2013&catid=20&Itemid=197
- Díaz-Vélez C. Registro hospitalario de cáncer 2007-2012. En: Registro hospitalario de cáncer 2007-2012. Disponible en: URL: <http://es.slideshare.net/cristiandiazv/registro-hospitalario-de-cncer-2007-2012>
- Neciosup E, Díaz-Vélez C, Riojas A, Beltrán A. El cáncer de mama: prioridad sanitaria en la población asegurada femenina de la Red Asistencial Lambayeque en los últimos nueve años. Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo ESSALUD 2000:Perú; 2008.
- Pinto-Larrea IE, Pinto-Tipismana IR. Perfil epidemiológico, clínico y anatomopatológico del cáncer de mama en el hospital nacional Almanzor Aguinaga Asenjo enero-diciembre 2011. *Rev Cuerpo Med. HNAAA.* 2015;6(1):8-13.
- Díaz-Vélez C, Neciosup-Puican E. Situación del cáncer: Morbilidad y mortalidad en el Perú y Lambayeque. *Rev Cuerpo Med. HNAAA.* 2015;8(3):151-152.
- EsSalud. Registro Hospitalario de cáncer. "Plan de atención integral del cáncer en EsSalud 2011. Disponible en: URL: http://bvspers.paho.org/videosdigitales/matedu/20111207_Essalud.pdf?ua=1
- Velásquez A, Seclén Y, Poquioma E, Cachay C, Espinoza R, Munayco C. La carga de enfermedad y lesiones en el Perú y las prioridades del plan esencial de aseguramiento universal. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2009;26(2):222-231.
- Oficina de Planeamiento e Inteligencia Sanitaria. EsSalud. Informe epidemiológico de la situación del cáncer de cuello uterino y de mama en población asegurada 2006-2007. 2009. Disponible en: URL: <http://www.essalud.gob.pe/noticias/boletinepidemiologico2.pdf>.
- Poquioma E. Estimaciones de parámetros epidemiológicos y cálculo de AVISA del Grupo Cáncer. Lima: promoviendo alianzas y estrategias. Abt Associates Inc; 2007.
- Oficina de Planeamiento e Inteligencia Sanitaria. EsSalud. Boletín epidemiológico N° 02: Años de vida saludables perdidos por cáncer 2010. Disponible en: URL: <http://www.essalud.gob.pe/noticias/boletinepidemiologico2.pdf>
- Gerencia Central de Prestaciones de Salud- Essalud. El informe de estimación de carga de enfermedad y lesiones en la población asegurada. Disponible en: URL: http://www.essalud.gob.pe/downloads/LINEAMIENTOS_2014.pdf
- Díaz-Vélez C, Yangua, A. Cambios en la carga de enfermedad del cáncer de mama. Impacto de las intervenciones recuperativas o preventivas. *Rev Cuerpo Med. HNAAA.* 2013;6(4):64-65.
- Esquiaqui FR, Posso-Valencia H, Peñaloza RE, Rodríguez-García J. Carga de enfermedad por cáncer en Santander-Colombia. 2005. *Rev Salud Pública.* 2012;14 (2):213-225.
- Sánchez N. La carga de la enfermedad. *Rev Colomb*

- Psiquiatr. 2002;34(2):298-304.
20. Cancer mortality and morbidity WHO. Disponible en: URL: http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/cancer/en/
 21. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 10 Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible en: URL: <http://globocan.iarc.fr>
 22. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al. Cancer Incidence in five continents volume IX. IARC Scientific Publications N° 160: Lyon, France; 2007.
 23. Departamento Nacional de Planeación. Envejecimiento y Vejez (Documento CONPES 2793). Santafé de Bogotá D.C., Colombia: DNP; 2010. Disponible en: URL: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_nlinks&ref=000091&pid=S0124-0064201200020000300002&lng=pt
 24. Díaz-Vélez C, Peña-Sánchez R. Factores pronóstico de sobrevida de los cánceres prioritarios en el seguro social Essalud Lambayeque, Perú. Rev Venez Oncol. 2012;24(3):202-216.
 25. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, 2004-2005. Informe Ejecutivo. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Departamento de Epidemiología y Estadística, enero 2011. Disponible en: URL: http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/banners_2014/Febrero/13022014_Libro_RCLM_04_05.pdf

VIRUS HERPES HUMANO-8: ESTRUCTURA, FUNCIÓN Y NEOPLASIAS ASOCIADAS

DIMAS E. HERNÁNDEZ

CÁTEDRA DE CLÍNICA Y TERAPÉUTICA MÉDICA "B", ESCUELA JOSÉ MARÍA VARGAS, UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA, CARACAS

RESUMEN

El virus herpes Humano-8 fue descubierto en el año 1994, y está relacionado con el desarrollo de todas las formas clínicas de sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Castleman multicéntrica y el linfoma primario de efusión. En el presente trabajo se describe su estructura, epidemiología, el genoma viral y su expresión, los genes asociados con la latencia y la replicación viral lítica, la oncogénesis viral, las neoplasias asociadas, y los mecanismos virales involucrados en la reactivación de los tumores. El conocimiento de la biología de este virus es fundamental para establecer medidas que reduzcan su diseminación; así como, desarrollar terapias más selectivas contra las neoplasias asociadas a este virus.

PALABRAS CLAVE: VHH-8, estructura, función, neoplasias.

SUMMARY

The human herpes Virus-8 was discovered in the year 1994 and it is related with the development of all the clinical variants of the Kaposi sarcoma, the multicentric Castleman disease and the primary effusion lymphoma. In the present work; the structure, the epidemiology, the viral genome and its expression, and the genes associated with the viral latency and the lytic replication, the viral oncogenesis, associated neoplasias and the viral mechanisms involved in tumor reactivation were described. The knowledge of the viral biology is essential for the development of measures that reduce the viral dissemination, and also the use of more selective treatments against the neoplasias associated with this virus.

KEY WORDS: HHV-8, structure, function, neoplasias.

INTRODUCCIÓN

El virus herpes humano-8 (VHH-8) es el virus oncogénico descrito más recientemente. Su papel fundamental radica en contribuir con el desarrollo del sarcoma de Kaposi (SK), la enfermedad de Castleman Multicéntrica (ECM) y el linfoma primario de efusión (LPE). En el presente trabajo se realizó un estudio del VHH-8 incluyendo los siguientes aspectos: estructura, epidemiología, el genoma viral y su expresión, los genes asociados

Recibido: 21/05/2016 Revisado:15/06/2016

Acceptado para publicación:01/07/2016

Correspondencia: Dr. Dimas E. Hernández, Escuela José María Vargas, San José, Caracas. Telefax: 0212-5629928. E-mail: dimas78@hotmail.com

con la latencia y la replicación viral lítica, la oncogénesis viral, las neoplasias asociadas, y los mecanismos virales involucrados en la reactivación de los tumores. El conocimiento de la biología de este virus, nos permitirá establecer medidas de control para evitar su diseminación; así como, desarrollar terapias más selectivas que nos ayuden a mejorar la calidad de vida y sobrevida global de los pacientes.

ESTRUCTURA

Desde la asociación del SK con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), se venía sospechando la presencia de un agente infeccioso en su etiología, e inicialmente se pensó en el mismo virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o en el citomegalovirus (CMV). El primer reporte encontró partículas similares a un virus herpes en células cultivadas de SK, y posteriormente fueron identificadas como CMV; sin embargo, la participación del CMV en el origen del SK nunca fue confirmada. En el año 1994 secuencias similares a un virus herpes se identificaron en una biopsia de SK asociado al SIDA a través de una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de sustracción, esta técnica se llamó análisis de representación diferencial. Ella permite la amplificación preferencial de secuencias de ADN representativas del tejido afectado, las cuales están ausentes en el tejido sano del mismo individuo. La secuencia encontrada era homóloga pero no idéntica a algún virus herpes conocido. Por esta razón, este virus se llamó virus herpes asociado al SK (VHSK) o VHH-8 por ser el octavo virus herpes conocido. Secuencias del VHH-8 se han encontrado en tejido del SK y no en piel normal. Posteriormente, secuencias del ADN del VHH-8 y el ADN viral se han detectado en biopsias de todas las formas clínicas del SK y no en el tejido sano. El VHH-8 se encuentra localizado principalmente en las células endoteliales y en las células peri-vasculares en forma de huso.

Para poder confirmar el papel etiológico del VHH-8, la presencia del virus debe detectarse antes de la aparición del SK. Varios estudios se han dirigido a examinar la determinación del ADN viral y la seroconversión antes del desarrollo del SK. En pacientes VIH positivo seguidos antes y después de la aparición del SK, se observó que aquellos pacientes con el ADN del VHH-8, al entrar al estudio o en cualquier momento antes del desarrollo del SK, estaban en forma significativa más propensos a la aparición del SK que aquellos pacientes que no tenían el ADN viral previo al desarrollo del SK. Además, aquellos pacientes que desarrollaron el SK tenían mayor probabilidad de tener la serología positiva para el VHH-8 antes del comienzo del SK que aquellos que nunca tuvieron SK. Por tanto, está claro que no todos los pacientes que presentan el VHH-8 van a desarrollar SK; sin embargo, el VHH8 juega un papel importante, pero no suficiente para que aparezca el SK. Es muy probable que otros factores, tales como la inmunosupresión, se requieran para el desarrollo del SK. El VHH-8 pertenece a la subfamilia de los gamma-herpes virus, esta subfamilia se puede dividir en dos subgrupos, gamma-1 o linfocryptovirus y gamma-2 o rhadinovirus. El virus de Epstein-Barr (VEB) es el prototipo virus gamma-1 y el herpes virus simio saimiri es el prototipo del herpes virus gamma-2. El VHH-8 se clasifica como gamma-2 rhadinovirus, y es el primer virus que afecta al humano identificado en esta subfamilia (Figura 1). El genoma del VHH-8 tiene aproximadamente 165 Kb (Kilobases) de longitud, y de éstas, aproximadamente 140 Kb son exclusivamente ADN rodeado por dos regiones terminales de repetición de 25 a 35 Kb cada una. El genoma presenta aproximadamente 80 marcos abiertos para la lectura (ORF) de secuencias codificadas por el genoma, y tiene una significativa homología con el género rhadinovirus de la subfamilia de los gamma-herpes virus que se caracterizan por infectar a

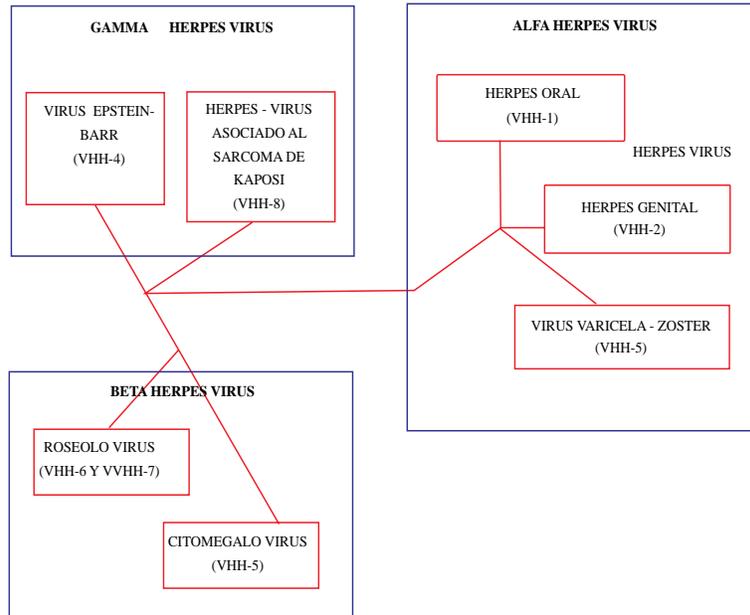


Figura 1. La familia de los virus herpes.

los linfocitos. Una característica fundamental de los gamma-herpes virus, es la capacidad que tienen de incorporar genes del huésped, tales como la ciclina D y el factor de crecimiento-interleuquina-6 (IL-6) en su genoma, y de esta manera estos genes intervienen en las funciones de replicación, sobrevida y transformación del virus. La Figura 2 es una microfotografía electrónica del VHH-8 que muestra la cápside completa; esta es la cubierta exterior proteica que protege el material genético del virus; los capsómeros, estos son las unidades proteicas que integran la cápside, y el patrón de “huella digital” originado por la presencia del ADN viral ⁽¹⁾. La Figura 3 nos muestra la estructura del genoma del VHH-8, sus ORF, los genes que codifican proteínas homólogas a las proteínas humanas responsables de vías de señalización, y que son únicas del VHH-8 y otros rhadinovirus relacionados, y las regiones homólogas a los otros virus herpes ⁽²⁾.

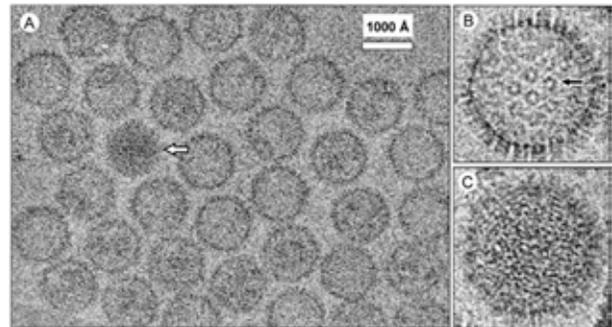


Figura 2. Microfotografía electrónica del VHH-8. (A): cápside completa (flecha), (B): capsómeros (flecha), (C): patrón de “huella digital”.

EPIDEMIOLOGÍA

A diferencia de otros virus herpes, la infección por el VHH-8 no parece estar ampliamente distribuida en la mayoría de la población. La detección de la infección por el VHH-8 recae fundamentalmente en la presencia de anticuerpos contra antígenos latentes o líticos y tienen mucha

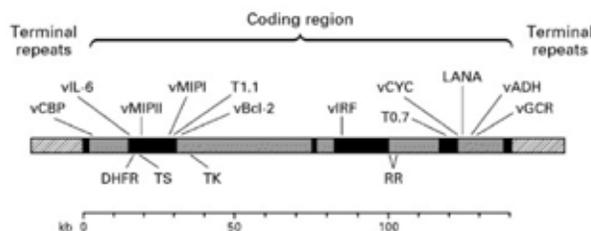


Figura 3. Representación esquemática del genoma de 165-Kb del VHH-8. El gen codifica proteínas homólogas a las proteínas humanas (cajas sólidas). Las proteínas codificadas son: proteína que fija el complemento (v-CBP), interleuquina-6 viral (v-IL-6), proteína inflamatoria viral tipo I (v-MIPI) y tipo II (v-MIPII), bcl-2 viral (v-bcl-2), factor viral regulador del interferón (v-IRF), ciclina viral (v-cyc), antígeno nuclear de latencia (LANA), adhesina viral (v-ADH), proteína-G acoplada al receptor (v-GCR), dihidrofolato reductasa (DHFR), timidilato sintetasa (TS), timidina kinasa (TK), ribonucleótido reductasa (RR). Cajas punteadas indican regiones homólogas a otros virus herpes. T1.1 T0.7 representan marcos abiertos de lectura (ORF).

variación entre los diferentes ensayos utilizados en los estudios de seroprevalencia. Se han descrito diferentes metodologías para identificar los anticuerpos contra el VHH-8, y la mayoría se basan en antígenos de inmunofluorescencia provenientes de líneas celulares de linfoma de células B las cuales han sido infectadas con el VHH-8 o mediante la técnica de ELISA utilizando proteínas inmunogénicas recombinantes o péptidos provenientes del VHH-8. El procedimiento de estos ensayos es muy variable lo cual determina las diferencias en la seroprevalencia reportada en los diferentes estudios. En América del Norte y el norte y oeste de Europa la seroprevalencia en la población adulta general o en los donantes de sangre oscila entre 0 % y 8 %. En estos países, la seroprevalencia del VHH-8 oscila entre 25 % y 50 % en hombres homosexuales y es el reflejo de

la incidencia del SK asociado a la infección por el VIH. Por el contrario, la seroprevalencia del VHH-8 es alta en la población adulta general en regiones de Brasil, Guayana Francesa, la región mediterránea y el sur y el centro de África; en estas áreas la seroprevalencia se encuentra entre un 10 % hasta un 80 %, estas regiones se consideran endémicas para el VHH-8. Los países de África Central como la República del Congo, Uganda y Zambia tienen la seroprevalencia de infección por el VHH-8 más alta del mundo. Por tanto, la seroprevalencia del VHH-8 va estrechamente ligada al SK, con la infección por el VHH-8 más alta en áreas geográficas donde las formas clásicas y endémicas del SK son más comunes. En Venezuela, en el año 2007, se realizó un estudio preliminar de la seroprevalencia de la infección por el VHH-8 en pacientes con la infección por el VIH con/sin SK. En el ensayo se utilizó el ADN proveniente de células mononucleares periféricas el cual fue amplificado a través de la PCR en condiciones específicas para el fragmento de 233- pares de bases (SK330233) que incluyó el ORF 26, como fue previamente descrito ⁽²⁾. La seroprevalencia del VHH-8 en los pacientes con la infección por el VIH sin SK fue 0 %, y durante 2 años de seguimiento ninguno de ellos desarrolló el sarcoma; en cambio, la seroprevalencia en los pacientes con la infección por el VIH y SK fue de 20 % ^(3,4). Estos datos iniciales sugieren que en nuestros pacientes la infección por el VHH-8 es baja en comparación con otras regiones del mundo. Además de los estudios de seroprevalencia, se han realizado estudios moleculares que sugieren la presencia de 4 subtipos genéticos (A- D) y uno misceláneo del VHH-8 ⁽⁵⁾. Caterino-de-Araujo ⁽⁶⁾ analizó las secuencias del VHH-8 de pacientes con SK asociado a la infección por el VIH proveniente de Brasil, y encontró que la mayoría pertenecían a los subtipos B y C; además, los pacientes en su mayoría eran de origen europeo. Boralevi y col. ⁽⁷⁾, reportaron

la variabilidad genética de pacientes con SK asociado a la infección por el VIH provenientes de Francia. Ellos encontraron que un 53,5 % de los VHH-8 pertenecían al subtipo B, un 39,5 % al subtipo A y un 3 % al subtipo C. Los pacientes con SK y el subtipo A tenían más compromiso visceral y mucoso que aquellos pacientes con SK y el subtipo B. En Venezuela ⁽⁸⁾, encontramos en pacientes con SK asociado a la infección por el VIH el subtipo B en el 56 % de los pacientes, el subtipo C en el 33 % y el subtipo A en el 11 % de ellos. Los datos reportados en este estudio son muy parecidos a los reportados por Caterino-de-Araujo ⁽⁶⁾. Nuestro grupo no tenía un origen directo europeo sino representaba una población mestiza de españoles, indios y negros. Pensamos que existe una distribución geográfica de los subtipos del VHH-8 más que una asociación con grupos étnicos. En EE.UU la distribución de los subtipos es completamente opuesta al grupo francés ⁽⁶⁾ siendo el subtipo A, el predominante. Estos hallazgos refuerzan el concepto de una distribución geográfica de los subtipos del VHH-8. Otro hallazgo importante en relación a los subtipos es su correlación con las manifestaciones clínicas del SK. En nuestro grupo predominó el subtipo B el cual se asoció solamente con manifestaciones clínicas cutáneas del SK, a diferencia del subtipo A que se asoció a lesiones mucosas y viscerales. A pesar de los hallazgos descritos, se necesitan estudios con mayor número de pacientes para conocer mejor la epidemiología molecular del VHH-8 y la correlación de los diferentes subtipos con las manifestaciones clínicas del SK ⁽⁹⁾.

EL GENOMA VIRAL Y SU EXPRESIÓN

Los cambios genéticos en los genes reguladores; predominantemente oncogenes, genes supresores y genes que regulan la apoptosis, pueden conducir al desarrollo de las neoplasias. El potencial transformador de estos virus oncogénicos ADN consiste en estimular las

células en fase G0 a entrar en el ciclo celular y promover la fase S de síntesis de ADN. Los genes virales logran este objetivo afectando los genes supresores pRb (proteína del retinoblastoma) y el gen p53 encargados de mantener la integridad del genoma favoreciendo la reparación del ADN defectuoso; y si esto no se logra, promoviendo la apoptosis. Existen dos tipos de genes virales: los responsables de la infección latente lo que permite la persistencia del genoma viral, y los involucrados en la infección lítica los cuales conllevan a la destrucción de la célula huésped y la liberación de nuevas partículas virales ⁽¹⁰⁾.

GENES VIRALES ASOCIADOS CON LA INFECCIÓN LATENTE

LANA (*Latency Associated Nuclear Antigen, ORF 73*), *ciclina viral (v-ciclina, ORF 72)* y la *v-FLIP (viral-Fas-associated death domain like interleukin-1- γ - converting enzyme inhibitory protein, ORF 71)*, son genes involucrados en la latencia del VHH-8. La LANA bloquea la pRb y el gen p53; y además, interviene en la replicación y la transcripción de material genético viral extra cromosómico que funciona en forma autónoma (episoma viral). La v-ciclina se encuentra relacionada con el gen humano de la ciclina D2 e inactiva la pRb y favorece la progresión de la célula de la fase G1 a fase S. La v-FLIP protege la célula de la apoptosis y promueve el crecimiento tumoral. Finalmente, los genes expresados durante la infección latente, promueven el crecimiento celular por medio de la activación de genes del ciclo, y bloquean la apoptosis de las células tumorales infectadas por el virus (Figura 4) ⁽¹⁰⁾.

GENES ASOCIADOS CON LA INFECCIÓN VIRAL LÍTICA

Estos genes favorecen la replicación viral y promueven el crecimiento tumoral. Entre estos genes podemos señalar la *vGPCR (viral-G-Protein-Coupled-Receptor, ORF*

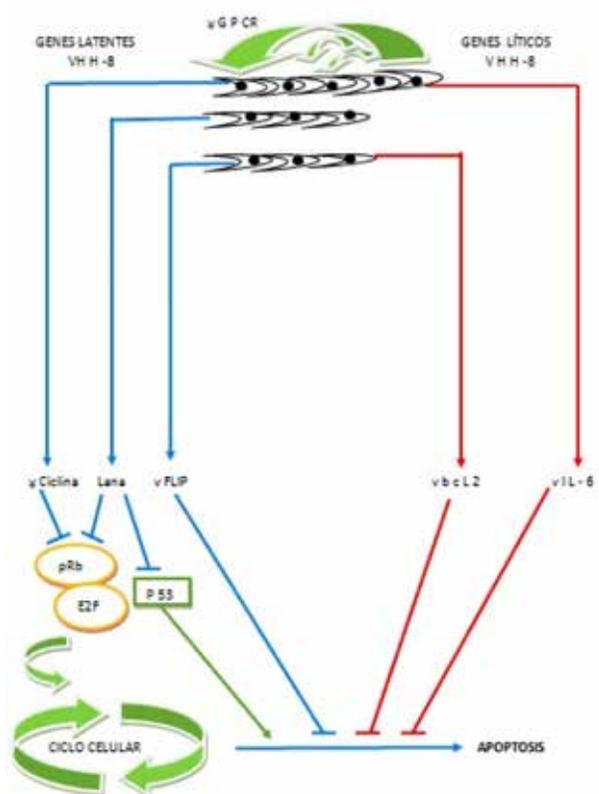


Figura 4. Diagrama que nos muestra algunos genes del VHH-8 involucrados en el crecimiento tumoral del sarcoma de Kaposi y el linfoma primario de efusión. Genes latentes: v-ciclina, inhibe la proteína del retinoblastoma (pRb); LANA, inhibe el gen p53 y la pRb, libera factores de transcripción (E2F) que activan el ciclo celular; v-FLIP, inhibe la apoptosis. Genes líticos: v-bcl2 y v-IL-6; inhiben la apoptosis; v-GPCR, mecanismo paracrino de crecimiento de las células infectadas.

74) la cual induce la formación de lesiones angioproliferativas parecidas al SK; el v-bcl2 (viral, homólogo al humano), este gen inhibe la apoptosis; la v-IL-6 (viral-interleukin-6), esta proteína evita que las células infectadas por el VHH-8 sean eliminadas por el α -interferón y finalmente las quimosinas virales las cuales promueven la angiogénesis del SK (Figura 4)⁽¹⁰⁾.

ONCOGÉNESIS VIRAL

Una propiedad común, que comparte el VHH-8 con otros miembros de los γ -herpesvirus, tal como el VEB, es la capacidad de inducir proliferación de las células infectadas del huésped y conducir a la formación de neoplasias. La infección primaria de las células endoteliales por el VHH-8 conduce a cambios morfológicos y fenotípicos en estas células las cuales se llegan a parecer a las células en huso del SK, sugiriendo que el VHH-8 juega un papel importante en la transformación maligna de estas células y en la patogénesis del SK. El VHH-8 codifica un número de genes virales, tanto propios como homólogos a genes celulares, que contribuyen en la tumorigénesis. Algunos de estos genes virales tienen el potencial de transformación, tales como el gen viral K1 kaposina y el gen vGPCR. Otras son proteínas virales que tienen homología con su contraparte celular. Estas proteínas pueden alterar la regulación del crecimiento celular y conducir a transformación. Estos genes incluyen la IL-6 viral, la IL-10 viral, las quimosinas clase cc viral y la proteína viral inhibitoria FLICE (vFLIP). Además, hay otros genes virales que son responsables de la latencia viral, tales como el antígeno de latencia asociados al núcleo (LANA) y el K15. Estos genes están involucrados en varias estrategias que utiliza el virus para mantener la infección viral y así conducir a la transformación maligna. Estas estrategias comprenden la estimulación de la proliferación celular, la activación de genes celulares, la inmunosupresión y la modulación de la vigilancia inmunológica. Estos genes virales pueden también participar indirectamente en la vía de regulación de otros genes. El gen K1 del VHH-8 es el primer ORF del genoma viral. El codifica una proteína transmembrana con un dominio citoplasmático el cual contiene un inmunorreceptor de activación compuesto de tirosina llamado motif (ITAM). El ITAM motif está involucrado en la señal de transducción

de la interacción del ligando con el receptor. Además, la señalización del gen K1 es capaz de inducir la activación y proliferación de las células B infectadas a través de la fosforilación de proteínas en señales de transducción. Se ha demostrado que el gen K1 tiene la capacidad de provocar transformación celular, este gen transforma células de ratón *in vitro* las cuales causan tumores en ratones desnudos. Además, este gen es capaz de remplazar al gen de transformación (STP) del herpes virus saimiri y producir la inmortalización de los linfocitos T del mono marmosete. Ratones transgénicos que expresan el gen K1 desarrollan plasmocitomas malignos; estas células tienen niveles elevados de NF-κB y otros factores celulares de transcripción, lo cual sugiere que la pérdida de la regulación de funciones celulares normales inducidas por el gen K1, es capaz de conducir al desarrollo de linfoma de células B. La kaposina viral u ORF K-12 también se ha demostrado que juega papel en la transformación. El gen kaposina se expresa durante la latencia pero también se puede inducir en la replicación lítica. Este gen se expresa en gran cantidad durante la latencia y tiene un patrón de transcripción complejo el cual origina tres formas de la proteína kaposina conocidas como A, B y C. La kaposina A es una proteína de membrana que tiene la capacidad de transformar células *in vitro* y estas a su vez pueden producir tumores en ratones desnudos. La kaposina B juega papel en la liberación de citoquinas; ella se une a la vía de señalización de las kinasas activadas por mitógenos (MAPK) lo cual conduce a la liberación de abundantes citoquinas inflamatorias lo cual contribuye al desarrollo del SK. Aún se desconoce la función de la kaposina C. El vGPCR es un gen lítico homólogo al receptor celular de interleuquina-8 (IL-8), excepto por estar expresado en forma constitutiva. El vGPCR del VHH-8 tiene la capacidad de transformar células *in vitro* y promueve la inmortalización de células

endoteliales y la formación de tumor en presencia de genes latentes del VHH-8; lo cual sugiere, que tanto los genes líticos y latentes son importantes durante el desarrollo del SK. El vGPCR es capaz de estimular las vías de señalización MAPK y PI3K lo cual conduce a la estimulación de un gran número de genes celulares los cuales aumentan la proliferación de las células infectadas por VHH-8. La activación del vGPCR ha sido asociada al aumento de la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y de sus receptores, lo cual conlleva a la inducción de la respuesta angiogénica y de esa manera se incrementa el crecimiento de las células inmortalizadas infectadas por VHH-8 tanto *in vitro* como *in vivo* a través de una vía paracrina mediada por el vGPCR .

Además del vGPCR, hay otros genes virales que tienen homología con los genes celulares; tales como IL-6 viral, quimosinas cc viral (cCCLs), y el vFLIP. La vIL-6 del VHH-8 tiene tanto las secuencias y funciones similares a la IL-6 celular, y solo difiere en la capacidad de unirse a los receptores celulares y además, es capaz de promover el crecimiento de las células infectadas y protegerlas del efecto antiviral mediado por el interferón. Otros genes virales como el K4, K4.1 y el K6, a través de la inducción de quimosinas, son capaces de aumentar la angiogénesis y contribuir con la tumorigénesis. El gen vFLIP, con su ORF 71, es un gen viral latente que codifica la proteína FLIP la cual es muy parecida a la proteína FLIP celular. Esta proteína facilita el crecimiento de las células de linfoma y le confiere resistencia a la apoptosis a las células infectadas. Además, el gen vFLIP induce cambios morfológicos en las células endoteliales y las hace similar a las células en huso características del SK. Estos hallazgos, junto al efecto antiapoptótico, le confiere al vFLIP un papel determinante en el desarrollo del SK.

Otra proteína que puede contribuir con el desarrollo del SK es LANA. La LANA del

VHH-8 es una fosfoproteína nuclear la cual es importante en mantener la latencia del virus; además, es multifuncional porque es capaz de unirse a numerosas proteínas celulares. Ella se puede unir al p53 y a la pRb y de esta manera proteger a las células infectadas de la apoptosis. Estas funciones, junto a la capacidad de aumentar la regulación de la β -catenina, permiten la entrada de la célula a la fase-S, modulando de esta manera el ciclo celular y contribuyendo al desarrollo de la neoplasia ⁽⁹⁾.

NEOPLASIAS ASOCIADAS SARCOMA DE KAPOSÍ (SK)

El SK fue originalmente descrito por Moritz Kaposi en 1872 como lesiones múltiples pigmentadas de sarcoma en la piel. La manifestación inicial del SK recibe el nombre de “lesión en parche” y se caracteriza por ser una mácula rojiza, indolora, bien delimitada, frecuentemente unilateral en miembros inferiores. La lesión está formada por espacios vasculares irregulares alrededor de la vasculatura existente. La lesión progresa de parche a placa en la medida que estos espacios se colocan en forma alineada con células endoteliales y células proliferantes en forma de huso, presumiblemente también de origen endotelial. La lesión en esta etapa está discretamente elevada. Posteriormente puede evolucionar al nódulo, el cual se caracteriza por ser de apariencia sólida, de color rojo violáceo con algunas áreas de hiperqueratosis y tendencia a la ulceración. En los estadios avanzados, las lesiones son frecuentemente bilaterales y pueden comprometer toda la extremidad; así como, las mucosas y presentar edema alrededor. La lesión nodular está formada por haces de células proliferantes en forma de huso, linfocitos y eritrocitos extravasados en los espacios en forma de hendidura. Estas lesiones pueden unirse y originar grandes masas nodulares. Han sido reconocidos cuatro tipos epidemiológicos del SK: el clásico, el endémico, el iatrogénico y

el asociado a la infección por el VIH. El SK clásico es la variante descrita inicialmente por Kaposi. Ocurre predominantemente en personas mayores, entre 50 y 80 años de edad, provenientes de la región mediterránea y Europa del este, así como, en personas de origen judío. Se observa principalmente en hombres, con una relación hombre/mujer de 10-15 a 1, es muy infrecuente en niños y adultos jóvenes. El SK endémico fue descrito inicialmente en los años 60 en países del sur y este de África. Este sarcoma se observaba fundamentalmente en hombres con una relación hombre/mujer de 10-17 a 1, una edad promedio de 40 años y las lesiones eran principalmente nodulares, con tendencia a ulcerarse y se distribuían en forma centrífuga. Su evolución era indolente por varios años y posteriormente se hacían más agresivas y diseminadas. El SK iatrogénico o asociado a trasplante fue reconocido inicialmente en los años 70. Se asoció este SK a la terapia inmunosupresora que recibían los pacientes trasplantados. Las lesiones aparecían entre 2 meses y 8 años de iniciada la terapia. La relación hombre/mujer era 2-3 a 1, y la ubicación del sarcoma era predominantemente en piel e infrecuentemente comprometía otros órganos y regresaba al suspender la terapia. El cuarto tipo de SK es el asociado a la infección por el VIH. A diferencia del crecimiento lento e indolente del SK clásico, esta variante de SK se desarrolla rápidamente extendiéndose de los miembros inferiores al tronco, cara, ganglios linfáticos, con diseminación frecuente al tracto gastrointestinal, pulmón, hígado y bazo. Debido a su rápida diseminación y dificultad en su tratamiento, puede ser una enfermedad muy debilitante y dolorosa. Desde el comienzo de la epidemia del SIDA, las características clínicas del SK han cambiado en forma dramática, especialmente en África. Antes de los años 80, el SK era un tumor raro e indolente observado principalmente en hombres de edad avanzada; a raíz de la epidemia del SIDA, el SK se ha



Figura 5. Sarcoma de Kaposi. (A): Microfotografía mostrando células endoteliales con mitosis atípicas, glóbulos rojos extravasados, y una proliferación de estroma fusocelular (H&E, 400x). (B): Lesión en la punta de la nariz en paciente VIH+. (C): nódulo en miembro inferior en paciente VIH+. (D): Lesiones nodulares de sarcoma de Kaposi clásico en pie derecho.

comenzado a ver frecuentemente en niños como tumor diseminado, resistente a la quimioterapia y el cual los lleva a la muerte al cabo de 1 a 3 años (Figura 5) ⁽⁹⁾.

ENFERMEDAD DE CASTLEMAN MULTICÉNTRICA (ECM)

La enfermedad de Castleman, también conocida como hiperplasia linfoide angiofolicular, es una enfermedad linfoproliferativa cuya prevalencia ha venido en ascenso en los pacientes con la infección por el VIH, y ha sido asociada con el VHH-8 y el SK. La enfermedad de Castleman comprende dos entidades: la forma localizada (enfermedad de Castleman unicéntrica) y la

ECM. La ECM en pacientes VIH negativo, se presenta alrededor de la sexta década de la vida, compromete los ganglios linfáticos y otros órganos comportándose de una manera muy agresiva. La histología de la enfermedad de Castleman se divide en dos subgrupos: la variante hialino vascular la cual se encuentra en el 90 % de la enfermedad de Castleman unicéntrica, y la variante de células plasmáticas en el 10 %. En la ECM la frecuencia es totalmente opuesta, encontrándose la variante de células plasmáticas en el 80 % - 90 % de los casos de ECM y solo un 10 % - 20 % representan la variante hialino vascular, formas mixtas se pueden observar en muy pocos casos. La patogénesis de la ECM no está clara, la infección de inmunoblastos por el VHH-8 y la producción de la IL-6 viral juegan un rol importante en el desarrollo de la enfermedad. A diferencia del SK, donde las secuencias del VHH-8 se pueden detectar en casi todas las muestras, las células B en la ECM no se encuentran infectadas por el VHH-8. Estudios de hibridización *in situ*, han demostrado que las células infectadas por el VHH-8 se encuentran principalmente en las células del manto de los folículos linfoides y que altas concentraciones de la IL-6 viral pueden ser detectadas, lo que sugiere que las células no infectadas son reclutadas y estimuladas a crecer en las áreas afectadas ⁽¹¹⁾. La ECM se caracteriza por manifestaciones clínicas que aparecen y luego remiten; por eso es necesario, definir cuáles de ellas son las que confirman el diagnóstico de enfermedad activa. Para establecer el diagnóstico de enfermedad activa el paciente debe tener fiebre, aumento de la proteína-C reactiva, asociado con otros tres hallazgos clínicos de los doce que han sido descritos: síndrome adenomegálico, esplenomegalia, edema, derrame pleural, ascitis, tos, obstrucción nasal, xerostomía, *rash*, síntomas del sistema nervioso central, ictericia y anemia hemolítica autoinmune (Figura 6) ⁽¹²⁾.

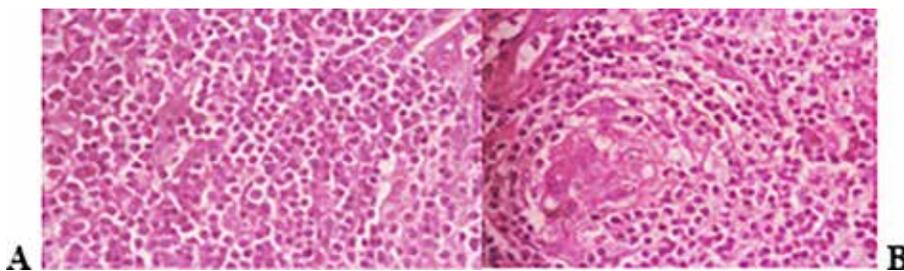


Figura 5. Sarcoma de Kaposi. (A): Microfotografía mostrando células endoteliales con mitosis atípicas glóbulos rojos extravasados, y una proliferación de estroma fusocelular (H&E, 400x). (B): Lesión en la punta de la nariz en paciente VIH +. (C): nódulo en miembro inferior en paciente VIH +. (D): Lesiones nodulares de sarcoma de Kaposi clásico en pie derecho.

LINFOMA PRIMARIO DE EFUSIÓN (LPE)

El LPE es un tumor muy raro, con una frecuencia estimada de 0,13 % de todas las enfermedades malignas asociadas al SIDA. Es un linfoma de células B donde predominan grandes células inmunoblásticas y anaplásicas. Se caracteriza clínicamente por derrames linfomatosos en cavidades serosas, produciendo derrames pleurales, pericárdicos y ascitis, sin un tumor sólido detectable. Su pronóstico es muy desfavorable, y la sobrevivida promedio del paciente es de 5 a 7 meses desde el momento del diagnóstico. Todos los LPE son positivos para el VHH-8 y la mayoría además tiene infección

concomitante con el VEB; estos virus interactúan para desarrollar el LPE. En modelo de ratones con inmunodeficiencia severa combinada, la asociación de células de LPE positivas para el VHH-8 con el VEB recombinante, aumenta el desarrollo del tumor. La proteína latente de membrana -1 (LPM-1) proveniente del VEB, puede estar relacionada con el desarrollo del tumor ya que su expresión se incrementa en presencia de los genes de latencia y líticos del VHH-8. A nivel molecular existe la cooperación entre ambos virus a través de las vías de señalización de transcripción, latencia y transformación (Figura 7) ⁽¹³⁾.

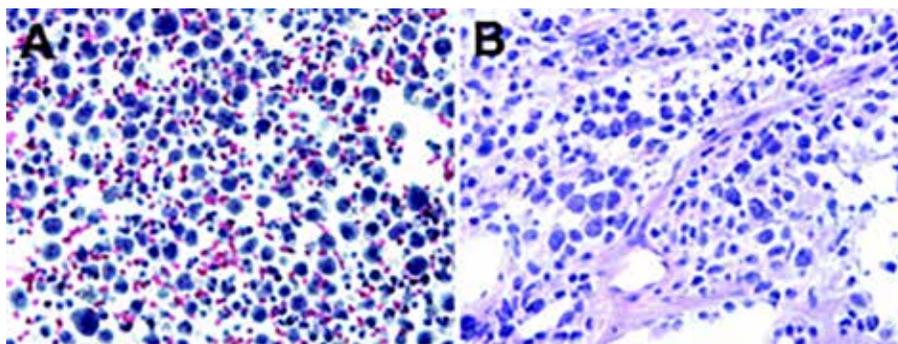


Figura 6. Enfermedad de Castleman multicéntrica. (A): ganglio linfático con proliferación de vasos con endotelio prominente. (B): ganglio linfático mostrando “aros de cebolla” en la zona del manto.

MIELOMA MÚLTIPLE (MM)

Han sido detectadas secuencias del VHH-8 en las células del estroma de la médula ósea en la mayoría de los pacientes con MM; en cambio, la detección de los anticuerpos contra los antígenos de latencia y líticos del VHH-8 ha sido variable. Los estudios iniciales, a finales de los años 90, mostraron la presencia del VHH-8 en el 92 % de los pacientes sin evidenciar la presencia de los anticuerpos. Este último hallazgo se ha atribuido a la inmunosupresión que acompaña a los pacientes con MM. Otros estudios han encontrado anticuerpos contra los antígenos de latencia en el 52 % de los pacientes con MM y en el 100 % del grupo que progresó a pesar del tratamiento. Se cree que el VHH-8 promueve el crecimiento y la supervivencia de las células tumorales a través de un mecanismo paracrino de secreción en el cual interviene la v-IL-6. Finalmente, a pesar de que diversos estudios reportan la presencia del VHH-8 en el estroma de la médula ósea de los pacientes con MM desde el año 1997, su participación en la patogénesis del MM continúa siendo controversial ^(14,15).

MECANISMOS INVOLUCRADOS EN LA REACTIVACIÓN DE LOS TUMORES

Actualmente no se conocen con exactitud todos los mecanismos que puede utilizar el VHH-8 para reactivar las neoplasias. Han sido definidos dos mecanismos, el primero tiene relación con la interacción del VIH con el VHH-8, los cuales tienen una colaboración recíproca para su proliferación. El gen *Tat* (*Trans-activator of transcription*) del VIH codifica una proteína reguladora que aumenta la eficiencia de la transcripción viral. Esta proteína aumenta la actividad de factores de transcripción nuclear, como el NF-κB (factor nuclear kappa), con lo cual se aumenta la expresión genética del VHH-8 ^(16,17). Posiblemente este mecanismo sea el responsable de la proliferación del VHH-

8 cuando se incrementa la carga viral del VIH. Un segundo mecanismo que puede influir, está relacionado con cambios directamente relacionados con la estructura del VHH-8. Existen estudios que demuestran la existencia de inestabilidad genética del genoma del VHH-8 caracterizada por rupturas en la cadena del ADN durante la fase lítica de replicación las cuales no se reparan de una manera eficiente ⁽¹⁸⁾. Otra característica del genoma del VHH-8 es la variabilidad genética que puede ocurrir en un mismo huésped, este hecho probablemente esté relacionado con múltiples episodios de infección por el virus ⁽¹⁹⁾. Otro proceso que puede alterar la estructura genética del VHH-8, se refiere a cambios epigenéticos en las cadenas del ADN debidos principalmente a reacciones aberrantes de metilación, las cuales son capaces de producir silenciamiento de genes y reprimir su transcripción ⁽²⁰⁾. Finalmente, vemos como existen diversos procesos que puede utilizar el VHH-8 para escapar de los mecanismos de defensa del huésped y posiblemente también de los agentes quimioterápicos, y reactivar de nuevo todos los mecanismos a nivel molecular para desarrollar las neoplasias asociadas a este virus.

Al finalizar la descripción del VHH-8 y las neoplasias asociadas, observamos la complejidad de la biología de este virus, generando latencia, replicación lítica, infección de linfocitos B y células endoteliales; además, originando transformación tumoral inhibiendo genes supresores y la apoptosis; así como el uso de genes de la célula del huésped. Todos estos mecanismos se encuentran amplificados por la interacción recíproca con el VIH y el VEB.

Podemos concluir que se necesitan todos estos conocimientos para poder definir estrategias con el objeto de disminuir la diseminación del virus, y además diseñar terapias dirigidas para el beneficio de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Wu L, Lo P, Yu X, Stoops JX, Forghani B, Zhou ZH. Three-dimensional structure of the human herpes virus 8 capsid. *J Virol.* 2000;74(2):9646-9654.
2. Antman K, Chang Y. Kaposi's sarcoma. *N Engl J Med.* 2000;342(14):1027-1038.
3. Hernández-Morales DE, Riera J, Pinto J, Marín ME, López JL. Human herpes virus 8 (HHV8): Detection in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from Venezuelan patients with human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection with/without Kaposi's sarcoma. *ASCO Annual Meeting Proc.* 2007;25(Suppl 18):S21124.
4. Hernández DE, Riera J, Pinto J, Marín ME, López JL. Virus herpes humano 8: Detección en las células mononucleares periféricas de pacientes con la infección por el virus de inmunodeficiencia humana con/sin sarcoma de Kaposi. *Gac Méd Caracas.* 2008;116:18-22.
5. Di Alberti L, Ngui SL, Porter SR, Speight PM, Scully CM, Zakrewska JM, et al. Presence of human herpes virus 8 variants in the oral tissues of human immunodeficiency virus infected persons. *J Infect Dis.* 1997;175(3):703-707.
6. Caterino-de-Araujo A. Human herpes virus 8 group B and C variants circulating in Sao Paulo, Brazil. *J Infect Dis.* 1998;177(4):1136-1137.
7. Boralevi F, Masquelier B, Denayrolles M, Dupon M, Pellegrin JL, Ragnaud JM, et al. Study of human herpesvirus (HHV-8) variants from Kaposi's sarcoma in France: Is HHV-8 subtype A responsible for more aggressive tumors? *J Infect Dis.* 1998;178:1546-1547.
8. Hernández DE, Masquelier B, Pérez O, Oliver M, Fleury HJA. Human herpes virus 8 variants in Venezuelan patients with AIDS-related Kaposi sarcoma. *Clin Infec Dis.* 2003;36(3):385-386.
9. Hernández DE. Cáncer asociado a la Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana. Caracas, Venezuela: Editorial Quantum CA; 2014.
10. Cathomas G. Kaposi's sarcoma-associated herpes virus (KSHV)/ human herpes virus 8 (HHV-8) as a tumor virus. *Herpes.* 2003;10(3):72-77.
11. Katano H, Sato Y, Kurata T, Mori S, Sata T. Expression and localization of human herpesvirus 8-encoded proteins in primary effusion lymphoma, Kaposi's sarcoma, and multicentric Castleman disease. *Virology.* 2000;269(2):335-344.
12. Hernández DE, Comegna M, López JL, García ML. Enfermedad de Castleman multicéntrica asociada a infección por virus de inmunodeficiencia humana. Reporte del primer caso venezolano. *Rev Venez Oncol.* 2016;28(2):52-56.
13. Chen YB, Rahemtullah A, Hochberg E. Primary effusion lymphoma. *The Oncologist.* 2007;12(5):569-576.
14. Chauhan D, Bharti A, Raje N, Gustafson E, Pinkus GS, Pinkus JL, et al. Detection of Kaposi's sarcoma herpes virus DNA sequences in multiple myeloma bone marrow stromal cells. *Blood.* 1999;93(5):1482-1486.
15. Gao SJ, Alsina M, Deng JH, Harrison CR, Montalvo EA, Leach CT, et al. Antibodies to Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) in patients with multiple myeloma. *J Infect Dis.* 1998;178(3):846-849.
16. Mercader M, Nickoloff BJ, Foreman KE. Inductions of human immunodeficiency virus 1 replication by human herpesvirus 8. *Arch Pathol Lab Med.* 2001;125(6):785-789.
17. Huang LM, Chao MF, Chen MY, Shih H, Chiang YP, Chuang CY, et al. Reciprocal regulatory interaction between human herpesvirus 8 and human immunodeficiency virus type 1. *J Biol Chem.* 2001;276(16):13427-13432.
18. Jackson BR, Noerenberg M, Whitehouse A. A novel mechanism inducing genome instability in Kaposi's sarcoma associated herpes virus infected cells. *PLoS Pathog.* 2014;10(5):e1004098.
19. Leao JC, de Faria AB, Fonseca DD, Gueiros LA, Silva IH, Porter SR. Intrahost genetic variability of human herpesvirus-8. *J Med Virol.* 2013;85(4):636-645.
20. Darst RP, Haeker I, Pardo CE, Renne R, Klädde MP. Epigenetic diversity of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Nucleic Acids Res.* 2013;41(5):2993-3009.

INCIDENCIA DEL CARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE EN LA CONSULTA DE MASTOLOGÍA. JULIO 2013-ABRIL 2015

PAUL RAMOTAR, DANIELA CRISTINA MATA GONZÁLEZ

SERVICIO DE MASTOLOGÍA, HOSPITAL DR. PEDRO GARCÍA CLARA. CIUDAD OJEDA,- VENEZUELA

RESUMEN

El cáncer de mama en Venezuela es una de la principal causa de enfermedad o muerte. Subtipo carcinoma ductal infiltrante es el más común. Analizamos morbilidad de la consulta de Mastología de julio 2013-abril 2015, obteniendo población de 484 pacientes beneficiarios de la consulta de Mastología y muestra de 15 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma ductal infiltrante. Se evidenció aumento progresivo del número de casos diagnosticados, acordes al repunte de casos en Venezuela, y en relación al incremento de la población beneficiada de la consulta. Tumor palpable representó el motivo de consulta en 73 % de los casos, 11 % relacionados a antecedente de cáncer, 86 % diagnosticados por eco-mamografía, 49 % resueltos quirúrgicamente con mastectomía radical modificada tipo Madden y vaciamiento axilar. Se concluye el aumento de la incidencia de este cáncer en la población estudiada, permitiendo predecir factores de riesgo, y estableciendo como protocolo diagnóstico la eco-mamografía.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, ductal, infiltrante, incidencia, tratamiento

SUMMARY

The breast cancer in Venezuela is one of the leading causes of illness or death. The subtype invasive ductal carcinoma is the most common. We analyzed morbidity consulting in Mastology from July 2013 to April 2015, and obtaining population of 484 patients consulting beneficiaries and Mastology sample of 15 patients with pathological diagnosis of infiltrating ductal carcinoma. The progressive increase in the number of diagnosed cases, commensurate with the rise of cases in Venezuela, and in relation to the increase in the beneficiary population of the consultation was evident. The palpable tumor mass represented reason for consultation in 73 % of cases, 11 % related to history of cancer, 86 % diagnosed by echo-mammography, 49 % resolved surgically Madden modified radical mastectomy and axillary clearance. The increased incidence of this cancer in the study population is concluded, allowing predicting the risk factors, and establishing itself as the eco-mammography diagnostic protocol.

KEY WORDS: Cancer, breast, ductal, infiltrating, incidence, treatment.

Recibido: 06/03/2016 Revisado: 08/05/2016

Aceptado para publicación: 12/06/2016

Correspondencia: Dra. Daniela Mata. Av. 34, Sector Barrio Obrero, Ciudad Ojeda, Municipio Lagunillas,

Estado Zulia, Venezuela. Tel: 0412-3342132. E-mail: danielacristinamatagonzalez@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer constituye en Venezuela una de las más frecuentes causas de enfermedad o muerte, ocupando la segunda posición en la mortalidad general detrás de las enfermedades del corazón.

En cuanto al género femenino, los cánceres más comúnmente diagnosticados cada año son de cuello uterino (3 685 casos), glándula mamaria (3 549), pulmón (1 202) y colon (1 102), que representan el 57 % de la incidencia anual de cáncer en mujeres. Las localizaciones de cuello uterino, glándula mamaria y colon ofrecen la probabilidad de un buen pronóstico, cuando se diagnostican precozmente y se aplican las modalidades de tratamiento más apropiadas. Referente a la mortalidad, el cáncer de cuello uterino se encuentra en primer lugar con 1 612 defunciones, representando el 18% de las muertes por cáncer en mujeres; en segundo puesto se observa glándula mamaria que alcanzó en el 2005 a 1 425 defunciones y ha mostrado un aumento notable en los últimos años ⁽¹⁾.

El carcinoma ductal invasivo, a veces denominado carcinoma ductal infiltrante (CDI), es el tipo más común de cáncer de mama. Alrededor del 80 % de todos los casos de cáncer de mama son carcinomas ductales invasivos ⁽²⁻¹⁰⁾.

Fundamentado en lo expuesto, enfatizando la elevada morbimortalidad del cáncer de mama a nivel mundial, no exenta en Venezuela; y partiendo de la elevada incidencia del carcinoma ductal infiltrante como tipo celular más frecuente se presenta la necesidad de evaluar la incidencia del CDI en pacientes beneficiarias de la consulta de Mastología del Hospital “Dr. Pedro García Clara”, a fin de identificar población de riesgo y dirigir protocolos diagnósticos y terapéuticos que permitan diagnóstico oportuno, y tratamiento eficaz.

MÉTODO

OBJETIVOS

- Analizar las estadísticas de morbilidad de la consulta de Mastología en el período precisado.
- Identificar pacientes con patología mamaria estudiada con diagnóstico anatomopatológico de CDI
- Identificar y evaluar factores de riesgo comúnmente asociados al CDI
- Precisar algoritmo diagnóstico y terapéutico empleado.

La población está constituida por 484 pacientes del género femenino y masculino, que representan el número total de beneficiarios de la consulta de Mastología en el período comprendido entre julio 2013 y abril 2015.

La muestra está representada por 15 pacientes con diagnóstico anatomopatológico de CDI beneficiarias de la consulta de Mastología durante el tiempo estudiado.

Se realizó estudio y valoración de cada caso, revisión de antecedentes, exploración física exhaustiva, solicitud e interpretación de paraclínicos y estudios de extensión dentro de los que destacan eco-mamografía bilateral, ecosonograma axilar, radiología de tórax, ecosonograma abdominal y gammagrama óseo; toma de muestra de lesión y diagnóstico anatomopatológico e inmunohistoquímico con posterior aplicación de terapéutica médico quirúrgica según el caso y diseminación de la patología mamaria.

Investigación desarrollada bajo tipo de estudio observacional prospectivo, empleándose el tipo de muestreo intencional. Para desarrollar el estudio se empleó la observación directa y revisión documental como técnica de recolección de datos. El análisis de contenido se realizó bajo la modalidad mesa de trabajo e interpretación de datos.

RESULTADOS

Se evalúa la incidencia del CDI en pacientes beneficiarias de la consulta de Mastología en el período comprendido entre julio 2013 y abril 2015. Se evidencia 60 beneficiarias de la consulta, cero diagnosticadas con CDI de julio- diciembre 2013; 180 beneficiarias y 4 diagnosticadas con CDI de enero- diciembre 2014; en contraste con 244 beneficiarias de la consulta y 11 diagnosticadas con CDI de enero-abril de 2015.

Partiendo de la muestra obtenida, constituidas en términos generales por 15 pacientes con edades comprendidas entre 40 y 80 años. Siendo el motivo de consulta asociado, la tumoración palpable en la mama 73 % (11 casos) en contraste con 7 % (1 caso) que consulta por secreción a través del pezón y 20 % (3 casos) referidas de la consulta de Mastología con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de mama con tratamiento de neoadyuvancia 66 % (2 pacientes) o cirugía mamaria previa con quimioterapia y radioterapia 33 % (1 paciente).

De las pacientes estudiadas, se encontró el antecedente familiar de cáncer en parientes de primer grado 27 % (4 casos); de los cuales destacan cáncer de mama en 75 % y cáncer de tráquea en 25 %. Antecedente de hipertensión arterial en el 27 % de los casos (4 pacientes), tabaquismo en el 20 % (3 pacientes). El 26 % restante no presentaba antecedentes patológicos.

La determinación clínica de patología mamaria con criterio oncológico correlacionada a diagnóstico final se realizó por: hallazgo de tumor al examen físico 73 % (11 pacientes); Hallazgo eco-sonográfico de patología mamaria 86 % (13 pacientes); hallazgo mamográfico de patología mamaria 86 % (13 pacientes); resonancia magnética mamaria 14 % (2 pacientes).

La valoración de diseminación ganglionar se realizó con: adenopatía palpable al examen físico 42 % (6 pacientes), ecosonograma de

región axilar 49 % (7 pacientes), mamografía 35 % (5 pacientes), resonancia magnética 14 % (2 pacientes).

El método empleado para la evaluación de metástasis: ecosonograma abdominal 100 % (15 pacientes), radiología de tórax PA 100 % (15 pacientes), gammagrama óseo 21 % (3 pacientes).

El tratamiento quirúrgico empleado fue: tumorectomía 14 % (2 pacientes), resección centro mamaria 7 % (1 paciente), mastectomía radical modificada con técnica de Madden 49 % (7 pacientes) sin tratamiento quirúrgico actual 30 %.

Manejo quirúrgico de la diseminación linfática: exploración de ganglio centinela: 21 % (3 pacientes), vaciamiento axilar: 49 % (7 pacientes).

Para desarrollar el estudio se empleó la observación directa y revisión documental como técnica de recolección de datos.

El análisis de contenido se realizó bajo la modalidad mesa de trabajo e interpretación de datos.

DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue analizar la incidencia de CDI de mama durante julio 2013- abril 2015, encontrando un incremento en el número de casos. Se evidencia un creciente incremento en la incidencia del CDI en las beneficiarias de la consulta de Mastología del Hospital "Dr. Pedro García Clara", en probable relación con el aumento de la población sobre la cual la consulta de Mastología tiene impacto, y al repunte en las estadísticas del cáncer de mama en Venezuela, siendo esta la segunda patología oncológica diagnosticada en el género femenino, según el último reporte oficial de frecuencia del cáncer en Venezuela publicado en 2008 ⁽¹⁾. En Europa y EE.UU, se diagnostican más de 150 mil casos cada año, de los cuales 50 000

fallecen. Del total de casos en el mundo el 31 % se encuentran en los países en desarrollo según Elías y col. ⁽¹⁰⁾ En la investigación se encontró una prevalencia mayor de cáncer de mama en edades que van de los 40 a 80 años. Este rango también se ha reportado en estudios realizado por Zeicher y col. ⁽¹¹⁾.

El CDI es el subtipo celular más frecuente del cáncer de mama, que se corresponde con lo reportado por Brandan y col., donde mencionan que aproximadamente el 80 % de los carcinomas es ductal infiltrante ⁽⁵⁾. Según Rizo y col., y Holmes y col., han determinado que el subtipo de cáncer de mama más común al realizar el diagnóstico en pacientes jóvenes como de edad adulta ha sido el CDI ^(6,7).

El motivo de consulta más frecuentemente asociado al CDI fue el tumor palpable, en concordancia con las manifestaciones clínicas descritas para el cáncer de mama ⁽²⁾. El antecedente de historia familiar de cáncer estuvo presente en 4 pacientes, de los cuales el 75 % corresponde a cáncer de mama, en similitud a lo publicado por Guzmán y col., donde se plantea como otros factores de riesgo, la historia familiar de cáncer de mama, ovario o endometrio, antecedentes personales de cáncer de mama, edad avanzada, el exceso de exposición a la radiación ionizante, el consumo de alcohol, entre otros ⁽³⁾.

La mayoría de las pacientes con CDI presentaron hallazgo sugestivo de patología en la eco-mamografía, representando este, uno de los más significativos métodos diagnósticos, en relación con lo postulado por Díaz y col., que establece que la ecografía mamaria mejora la especificidad de la mamografía en la caracterización de las masas, sirve de guía para las biopsias percutáneas y es la imagen de elección en los procedimientos percutáneos de biopsia, considerándose así este binomio, el método de elección para el *screening* del cáncer de mama ⁽⁴⁾.

Se solicitó como estudios de extensión para evaluación de metástasis el ecosonograma

abdominal, radiología de tórax y el gammagrama óseo, apoyados en los estudios de Barragán y col., que formulan como evidencia que el estudio de todos los pacientes con cáncer de mama debe incluir historia clínica completa, biometría hemática, pruebas de coagulación, química sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática y fosfatasa alcalina, mamografía bilateral y ecosonograma mamario, determinación de receptor estrogénico y progestacional, Her 2/neu, y si es necesario, revisión histopatológica. Asimismo, se recomienda la telerradiografía de tórax, y el gammagrama óseo, como apoyo preoperatorio y para la valoración de metástasis, con especial interés en casos con sintomatología ⁽⁸⁾.

La mastectomía radical modificada tipo Madden fue la resección quirúrgica más empleada, según Saure y col., el tipo de cirugía no influyó significativamente en el intervalo libre de enfermedad ⁽⁹⁾; sin embargo, las pautas propuestas por Barragan y col., recomiendan que la opción de cirugía debe ser diseñada para cada paciente de manera individual, la cual debe estar bien informada, y debe saber que la radiación de la mama es requerida en casos de conservación y que una cirugía adicional puede ser requerida en casos de márgenes positivos ⁽⁸⁾.

La metástasis axilar se evaluó con ecosonograma axilar en la totalidad de casos estudiados; se reservó para pacientes seleccionadas la biopsia del ganglio centinela, asimismo, la disección ganglionar fue requerida en un alto porcentaje de casos; apoyado en la premisa propuesta por Barragán y col., que recomiendan en caso de contar con un grupo médico con experiencia en la realización de la biopsia del ganglio centinela y la paciente es una candidata adecuada, es el método preferido para la evaluación de metástasis axilar, del mismo modo recomienda que la cirugía axilar estadificadora debe ser realizada en todos los casos del carcinoma mamario invasor ⁽⁸⁾.

Con el desarrollo del estudio se logró

identificar la incidencia del CDI en la consulta de Mastología, que se mantiene en ascenso. Se determinó como población de riesgo mujeres

del grupo etario comprendido entre 40-80 años; la asociación de antecedente familiar de cáncer, historia de hipertensión arterial y hábito tabáquico.

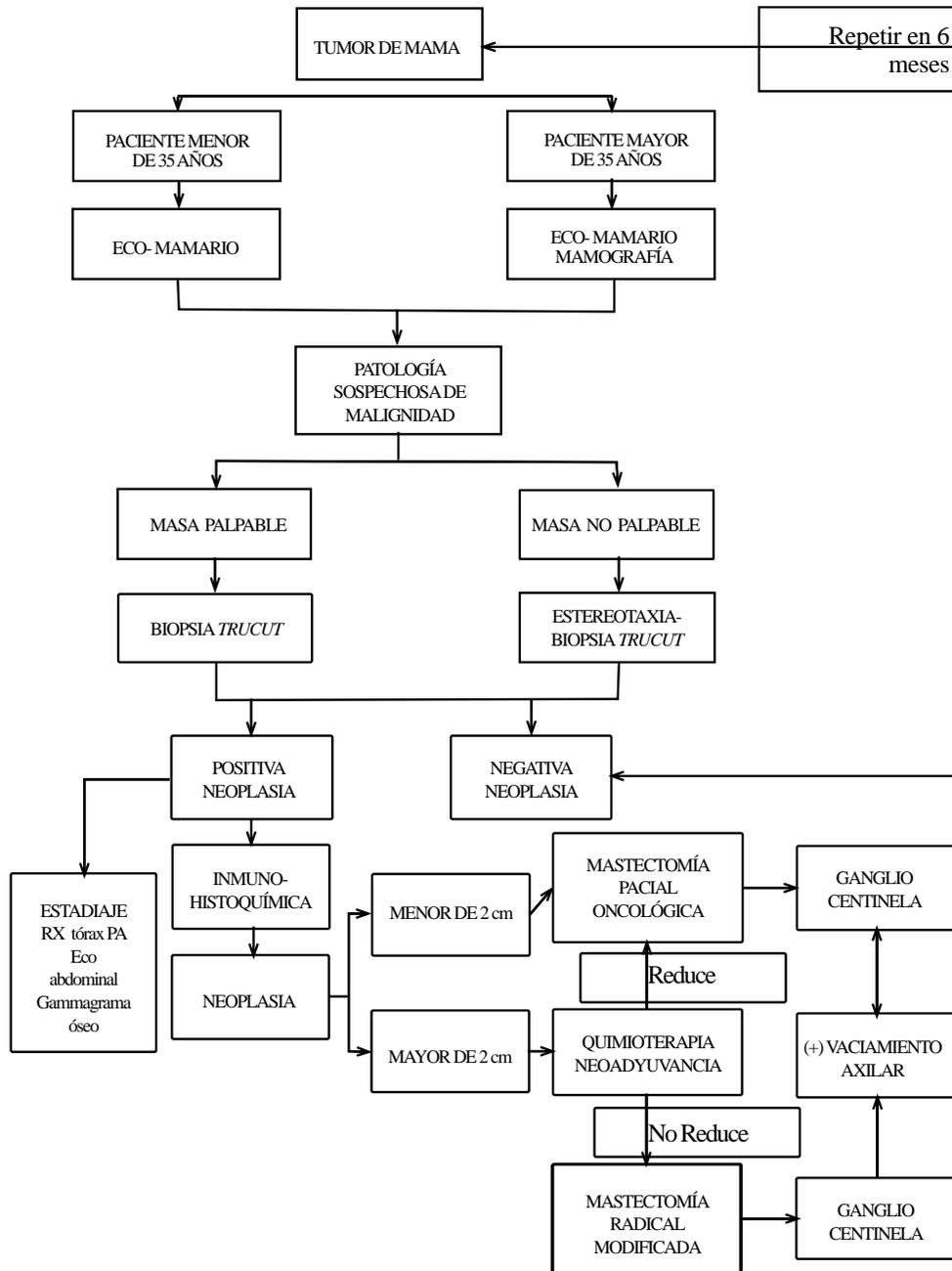


Figura 1.

El diagnóstico final del cáncer de mama se correlacionó en mayor grado con el hallazgo patológico al examen físico, asimismo, alteraciones en eco-sonográficas y en la mamografía, enfatizando el valor diagnóstico de la resonancia magnética de mama en pacientes con tejido fibroglandular denso y en pacientes con prótesis mamarias.

El diagnóstico de diseminación axilar se evidenció por eco-sonografía, seguido del hallazgo a la palpación y a la exploración física de la región axilar.

El estadiaje de las pacientes se determinó por radiología de tórax, ecosonograma abdominal y gammagrama óseo.

El protocolo terapéutico quirúrgico más empleado fue la mastectomía radical modificada tipo Madden, con resultados satisfactorios.

Asimismo, el manejo de la diseminación ganglionar se realizó con disección del ganglio centinela y vaciamiento axilar respectivamente.

La presente investigación fue realizada con el consentimiento y bajo responsabilidad de los pacientes, con fines médicos, preservando la identidad y resguardando la información y los datos presentados, con el apoyo y autorización de la institución.

Se propone, fundamentado en los hallazgos, resultados y conclusiones alcanzadas con la investigación, el protocolo diagnóstico y terapéutico de patología mamaria en el servicio de Mastología del Hospital "Dr. Pedro García Clara" (Figura 1).

REFERENCIAS

1. Capote Luis G. Resumen del cáncer en Venezuela. *Rev Venez Oncol*. 2015;27(4):256-268.
2. [No author's list] Types of breast cancer. Disponible en: URL: <http://bit.ly/1UpOsDF>.
3. Guzmán-Santos K, Morales-Cordero K, Hernández-Rodríguez AW, Gómez Torres E, García Cabral F, Sánchez-Rodríguez SH. Carcinoma ductal infiltrante, el tipo de cáncer de mama más común. Disponible en: URL: <http://bit.ly/1Z087cp>.
4. Díaz Lazo H, Huerto MI. Rol actual de la ecografía en el diagnóstico del cáncer de mama. *Horizonte Médico*. 2007;7(1):7-15.
5. Brandan ME, Villaseñor Navarro Y. Detección del cáncer de mama: Estado de la mamografía en México. *Cancerología*. 2006;1(3):147-162.
6. Rizo P, Sierra M, Basques G, Cano M, Meneces A, Mohar A. Registro hospitalario de cáncer: Compendio de cáncer 2000-2004. *Cancerología*. 2007;2(3):203-287.
7. Holmes, C, Muss H. Diagnosis and treatment of breast cancer in the elderly. *CA Cancer J Clin*. 2003;53(4):227-244.
8. Barragán J, Becerra G, González N, Mainero F, Mijares A, Patlán R, et al. Guía de práctica clínica diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en segundo y tercer nivel de atención. México: Secretaría de Salud; 2009.
9. Saure SVM, Cardozo Hernández J, Hernández Herrera L. Cáncer oculto de mama: Presentación de caso. Hospital Oncológico Universitario. Disponible en: URL: <http://bit.ly/1pVSGGv>.
10. Elias S, Contreras A, Llanque, C. Cáncer o carcinoma de mama. *Rev Pacea Med Fam*. 2008;5(7):14-23.
11. Zeicher I, Cancelaria M. Editorial: Cáncer de mama: Un problema de salud. *Cancerología*. 2006;1:143-145.

CÁNCER DE MAMA BILATERAL: EXPERIENCIA EN EL SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO-IVSS

JOSEPMILLY PEÑA C, JOSÉ MUÑOZ, LEIDER CAMPOS, YANIRA VUOLO, ÁLVARO GÓMEZ, JUAN C RODRÍGUEZ, YASMIN VELÁSQUEZ, TATIANA FANDIÑO, CARLOS PACHECO S

SERVICIO DE PATOLOGÍA MAMARIA, CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: Presentar la experiencia del Servicio de Patología Mamaria del SOH del IVSS con respecto a las características clínico patológicas del cáncer de mama bilateral. **MÉTODO:** Estudio retrospectivo, descriptivo de 113 pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama bilateral tratados desde 1990 a 2010. **RESULTADOS:** Se revisaron un total de 113 casos de carcinoma de mama bilateral que corresponde al 3,7 % de los casos evaluados desde 1990 a 2010. El 47,8% fueron sincrónicos y el 52,7 % metacrónicos. El promedio de edad fue 53,33 años. El estadio del primer tumor más frecuente fue III (41,59 %) con tendencia a detección más temprana del segundo tumor con 30,97 % en estadio II y 30,08 % III. El tipo histológico más frecuente fue carcinoma ductal infiltrante moderadamente diferenciado en primer y segundo tumor, con 71,68 % y 67,25 % respectivamente. Fueron en su mayoría receptores hormonales positivos, expresión de Her 2 neu negativo. El intervalo libre de enfermedad entre primer y segundo tumor fue 47,12 meses con intervalo de 0 a 336 meses. La sobrevida global fue meses 94,4 meses. El 22,12 % desarrollo metástasis después del diagnóstico del segundo tumor siendo las más frecuentes ósea y pulmonar. **CONCLUSIÓN:** Las pacientes con cáncer de mama están en riesgo de desarrollar un segundo primario de la mama contra lateral, la evaluación periódica y completa permite detectar la segunda neoplasia en estadios iniciales.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma, mama, bilateral, tumor, sincrónico, tumor metacrónico.

SUMMARY

OBJECTIVE: The aim of this work is to present the experience of Breast Pathology Oncology Service of IVSS regarding the characteristics of the clinical the pathological of bilateral breast cancer. **METHOD:** This is a retrospective, descriptive study of 113 patients with diagnosis of bilateral breast carcinoma treated from the years 1990 to 2010. **RESULTS:** A total of 113 cases of carcinoma of bilateral breast corresponding to 3.7 % of the all cases evaluated from 1990 to 2010 were reviewed. The 47.8 % were synchronous and 52.7 % metachronous. The average age was 53.33 years. The first most frequent tumor stage was III (41.59 %) with trend to earlier detection of the second tumor with 30.97 % in stage II and III in 30.08 %. The most frequent histological type was moderately differentiated in the first and in the second tumor the infiltrating ductal carcinoma, with 71.68 % and 67.25 % respectively. They were mostly positive Hormone receptors, expression of Her 2 negative neu. The disease free interval between first and second tumor was 47.12 months with 0-336-month interval. Overall survival was months 94.4 months. 22.12 % developing metastasis after the diagnosis of the second tumor being the most frequent bone and lung. **CONCLUSION:** Patients with breast cancer are at risk of developing a second primary breast against side, the periodic and comprehensive evaluation allows detecting the second neoplasm in early stages.

KEY WORDS: Carcinoma, breast, bilateral, tumor, synchronous, metachronous tumor.

Recibido: 12/04/2016 Revisado: 15/05/2016

Aceptado para publicación: 18/07/2016

Correspondencia: Dra. Josepmilly Peña C. Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Calle Dr. Alejandro

Calvo Lairer. El Cementerio, Caracas, Venezuela.

Tel:04166316160. E-mail: josepmilly@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La frecuencia de cáncer de mama bilateral (CMB) varía de 0,3 % a 12 % ⁽¹⁻⁵⁾, a pesar de que existen diversas definiciones en cuanto al tiempo, para algunos es considerada una definición arbitraria que no sigue reglas biológicas. La primera serie de casos fue publicada por Kilgore AR ⁽⁶⁾ en 1921 quien definió cáncer sincrónico de la mama cuando ambos tumores eran diagnosticados al mismo tiempo; cincuenta años después Haagensen CD introduce el concepto del intervalo de tiempo ⁽⁷⁾, sin embargo, en la actualidad todavía encontramos diversidad de conceptos, para algunos el cáncer contralateral diagnosticado dentro de los tres, seis o doce meses es un CMB sincrónico (CMBS) y fuera de estos lapsos de tiempo un metacrónico (CMBM) respectivamente, en el departamento de Patología Mamaria del Servicio Oncológico este último (12 meses), es el concepto utilizado desde hace más de 20 años.

Si bien es cierto que las mujeres tratadas por un cáncer de mama tienen un aumento de riesgo de desarrollar un cáncer contralateral, la etiología de este es incierta e infrecuente; pareciera lógico pensar que si el diagnóstico del primer tumor se realiza en mujeres menores de 50 años, que además tengan una historia familiar de cáncer de mama, y/o histología lobular, y a ello añadimos el advenimiento de la biología molecular y los grandes avances en cuanto al tratamiento con quimioterapia primaria y adyuvante que a su vez se traduce en un incremento en la supervivencia de estas pacientes, es probable que el diagnóstico de CMB vaya aumentando en el tiempo.

MÉTODO

Se realiza un estudio retrospectivo, descriptivo,

de 120 pacientes diagnosticadas con CMB entre los años 1990 al 2010 en el departamento de Patología Mamaria del Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS, se excluyeron 7 pacientes que fueron diagnosticadas y no acudieron a las consultas sucesivas, se revisaron las historias de 113 pacientes con diagnóstico de CMB, que cumplían con los criterios de Chaudary.

Definimos como carcinoma bilateral sincrónico aquel diagnosticado en ambas mamas al mismo tiempo o en un período de 1 año al diagnóstico del primer tumor. Una historia familiar de cáncer de mama fue definida como familiares en primer y segundo grado con la enfermedad. Se utilizó el estadiaje de la AJCC del 2010 ⁽⁸⁾, se reacomodaron los estadios retrospectivamente. Los receptores estrogénicos fueron tomados como positivos por métodos cualitativos y posteriormente cuantitativos en vista de la evolución. La terapia conservadora de la mama consistió en la mastectomía parcial oncológica, disección axilar de los niveles I y II, seguidos de radioterapia a la mama con un *boost* al área del tumor primario. El tiempo de seguimiento fue determinado tomando en cuenta la fecha de la última evaluación clínica registrada en la historia. El tipo de estudio realizado es descriptivo para los datos relacionados.

RESULTADOS

Un total de 113 pacientes con diagnóstico de CMB que fueron tratadas, en el Departamento de Patología Mamaria del Servicio Oncológico, entre enero de 1990 y diciembre de 2010; con una mediana de edad para el momento del diagnóstico del primer tumor de 53,52 años (rango de 29 a 82 años). Nueve pacientes (7,8 %) tuvieron historia familiar de cáncer de mama. De estas 113 pacientes, 54 presentaron tumores sincrónicos (47,8 %) y 59 fueron metacrónicos (52,7 %). El primer tumor fue más frecuente en la mama

derecha 61 %, en la izquierda solo 39 %. Siendo el estatus premenopáusico 30,97 %.

Las ubicaciones más usuales para el cáncer de mama inicial fueron: cuadrante supero externo en un 35 %; retro-areolar 12,4 %, comparada 39 % y 10,6 % de las pacientes, respectivamente para el cáncer contralateral.

En la mayoría de los trabajos se observa que el diagnóstico del segundo tumor, se realiza en un estadio menor de la enfermedad, como lo observado en nuestro estudio; en el primer cáncer las lesiones localmente avanzadas representaron el 41,5 % (estadio III) y en el segundo el 30,97 % fueron estadios II siendo estos los más usuales; pero si separamos los estadios: el IIA (19,5 %) y el IIIB (18,5 %) y el I (25,7 %) y IIIA (17,7 %) ocuparon los primeros puestos en el primer y segundo tumor respectivamente; cabe destacar que en muchas de estas pacientes, el segundo cáncer es diagnosticado durante el seguimiento clínico-mamográfico del primer tumor; nos llama la atención que a pesar de ello la mayoría de los diagnósticos no se hicieron en estadios I (25,6 %), y el cáncer de mama localmente avanzado sigue ocupando los primeros lugares en las estadísticas de hospitalarias en nuestro país, a pesar de que actualmente no contamos con un registro actualizado de los mismos. Cabe destacar que el cáncer intraductal fue 1,8 % al momento del diagnóstico inicial comparado con 12,4 % en el segundo tumor; la presencia de carcinoma *in situ* reportada en la pieza de anatomía patológica del segundo tumor fue de un 29,20 %, siendo uno de los criterios descritos por Chaudary hace más de 20 años para definir un CMB.

El tipo histológico más frecuente tanto en el primer como en el segundo tumor fue el carcinoma ductal infiltrante NOS en 71,68 % y 67,25 % respectivamente. El carcinoma lobulillar ocupó el segundo lugar en frecuencia con 18,58 % en ambos tumores, tal como lo reportado en la literatura; y el carcinoma *in situ* se encontró en el segundo tumor en un 12,38 %.

Cuando nos referimos a las características patológicas para tratar de hacer la analogía con la clasificación molecular a través de la inmunohistoquímica encontramos que el 62,8 % (71 pacientes) del primer tumor fueron receptores estrogénicos (RE) positivos, 14,2 % RE negativos; comparado con el segundo tumor en el cual 54 % pacientes fueron RE positivos y 15,9 % negativos. De estos 62,8 % pacientes cuyo primer tumor fue RE positivo, se evidenció que 8,8 % pacientes presentaron RE negativos en la aparición del segundo tumor; y en 16,8 % pacientes no se reportaron. Cabe destacar que el mayor porcentaje reportado para receptores de progesterona (RP) y la oncoproteína Cerb2neu fue desconocido en más de 50 % tanto para el primer como el segundo cáncer; esto se podría explicar reiterando, que este es un estudio retrospectivo iniciado en 1990 -2010; donde los RE eran considerados los más importantes y muchas veces los únicos tomados en cuenta en el siglo pasado, si a eso añadimos la variación en cuanto a la cuantificación de los mismos, y la gran importancia que han adquirido la oncoproteína Cerb2neu en los últimos 10 años revelarían lo encontrado en nuestros hallazgos. El promedio del tamaño para el primer y el segundo tumor fue de 4,5 cm y 1,8 cm; con un rango que varió de 0,1 cm a 20 cm y de 0,1 cm a 8 cm respectivamente.

El total de pacientes que fueron operadas del primer cáncer fue de 92,9 % y 86,72 % para el segundo. La mastectomía radical modificada tipo Madden sigue siendo el procedimiento quirúrgico realizado con mayor frecuencia en un 55,8 % y un 31,9 % para el primer y segundo tumor respectivamente, pareciera lógico pensar si el mayor porcentaje de los pacientes fueron estadios III en el diagnóstico del primer tumor; con una reducción del 23,2 % de mastectomías radicales y un moderado incremento de preservación mamaria de 24,8 % a 34,5 % cuando nos referimos a la segunda neoplasia; cabe destacar que solo el 15 % de las pacientes se le realizó linfadenectomía

selectiva de ganglio centinela, a pesar que 29 pacientes fueron estadios I solo a 7 se les realizó dicho procedimiento. Recordemos que el mismo comenzó en nuestro hospital en el año 2000 y que el mayor porcentaje de pacientes diagnosticados en el segundo tumor fueron estadios II, seguidos de estadio III. El promedio de ganglios disecados para el primer tumor fue de 12,01 con un rango que varió de 0 a 40 ganglios, con un promedio de ganglios positivos de 2,44, mientras que para el segundo cáncer fue 6,75 promedio de ganglios disecados con un rango de 0 a 22, y un promedio de ganglios positivos de 1,47.

El tratamiento del cáncer de mama es multidisciplinario, por lo cual las pacientes que recibieron quimioterapia primaria y/o adyuvante, siguieron los parámetros establecidos dependiendo del estadio del tumor, si la paciente era un estadio III se incluía en el protocolo de cáncer de mama localmente avanzado, igualmente se siguieron los criterios para preservación mamaria; las pacientes recibieron radioterapia posoperatoria en un 49,6% y 45,1% para el primer y segundo cáncer respectivamente; sin embargo, debemos reconocer que no todas las pacientes cumplieron el 100% del tratamiento indicado las pacientes que fueron sometidas a cirugía conservadora del primer tumor solo 17(15%) de 28(24,8%) pacientes recibieron radioterapia posoperatoria, algunas causas están reportadas como domicilio lejano, edad de la paciente, referencias a otro centro o simplemente no regresaron; de la misma manera observamos la evolución de los esquemas de quimioterapia que incluyeron ciclofosfamidás, metrotexate, fluoracilo, adriamicina, taxanos, hasta la utilización de anticuerpos monoclonales.

Al evaluar las recurrencias locoregionales se pudo constatar que 11 pacientes (9,7%) tuvieron recurrencia: 7 pacientes a la mama, 2 a la pared y 2 axila, 6 de esas pacientes con recurrencia local se les practicó una mastectomía total, dos de ellas con reconstrucción inmediata, el resto recibió

radioterapia y/o quimioterapia; 2 pacientes de las que tuvieron recurrencia presentaron metástasis a hueso.

La incidencia de metástasis a distancia fue de 23,9% (27 pacientes) siendo los órganos más afectados hueso y pulmón. Se incluyó una paciente con diagnóstico de cáncer de mama estadio IV en el segundo tumor porque esta paciente debuta su primer tumor en el año 1992 cáncer ductal infiltrante estadio IIIC y en el año 2004 debuta con un cáncer de mama derecha cuya anatomía patológica reporta un carcinoma lobulillar con metástasis cutánea, ósea, pulmón. Dos pacientes metastizan a peritoneo (carcinomatosis) una de estas pacientes ingresó por emergencia con una obstrucción intestinal que posteriormente fallece. Veinte y uno (18,6%) pacientes tenían metástasis a un solo órgano, bien sea hueso, pulmón, cutánea, El 6,2% desarrollaron metástasis a múltiples órganos. El estadio clínico de la enfermedad determina el enfoque terapéutico, con un intervalo entre el primer y segundo tumor de 0 a 336 meses con promedio de 47,12 meses y sobrevida global de 2 a 372 meses con promedio de 93,30 meses.

DISCUSIÓN

Los registros acerca de la incidencia de CMB son variables. Los estudios mamográficos de la mama contralateral al momento del diagnóstico del primer cáncer, así como el seguimiento una vez diagnosticado el mismo, explican la incidencia variable como también el diagnóstico precoz del CMB; este último es reportado en la mayoría de las series con una frecuencia que varía entre 0,2% y 12%, siendo más frecuente el cáncer de mama metacrónico; como lo observamos en nuestra serie⁽¹⁻⁵⁾. En nuestro servicio definimos como CMBS aquel diagnosticado en ambas mamas al mismo tiempo o en un período de 1 año del diagnóstico del primer tumor.

Cuando el diagnóstico es efectuado a edad temprana y si la supervivencia libre de enfermedad es prolongada, la paciente estará expuesta a los mismos factores responsables del primer cáncer de mama; por ello a medida que aumenta la supervivencia aumenta de manera directamente proporcional el riesgo de desarrollar un cáncer contralateral; razón por la cual pareciera lógico pensar que cuando hacemos un diagnóstico de cáncer de mama en una paciente joven esto se convierte un factor de riesgo para desarrollar un bilateral, aunado a esto, el estado premenopáusico para algunos autores constituye un factor de riesgo adicional⁽⁹⁻¹¹⁾; otros lo describen como un aumento de la susceptibilidad, en nuestro estudio solo el 31 % eran pacientes pre menopáusicas. Adami y col., y Chaudary y col.,^(1,9,10,12) demostraron que el riesgo de CMB es mayor en mujeres cuando el primer cáncer se desarrolla antes de los 50 años. La historia familiar, la histología lobular, edad joven del primer diagnóstico aumentan el riesgo de CMB^(11,13-17). Algunos autores como Vuoto y col.⁽¹⁸⁾ no encontraron relación con la historia familiar como en nuestra revisión donde solo el 8 % tuvieron familiares en primer y segundo grado con cáncer de mama. Newman, Schwentner y^(5,11,19) afirman que las pacientes con diagnóstico de cáncer de histología lobular desarrollan un segundo primario más frecuente que el de las células ductales; así como la multicentricidad se convierte en un riesgo añadido para las neoplasias metacrónicas incrementando el riesgo de un segundo tumor; sin embargo, en nuestra revisión solo el 19,5 % presentaron histología lobular y de estos solo 10 pacientes presentaron un carcinoma metacrónico.

Es difícil dejar de mencionar los criterios diagnósticos que ya fueron definidos por Chaudary, Robbins y Berg como: tipo histológico diferente, presencia de carcinoma *in situ* en el segundo tumor, ausencia de metástasis, menor grado de diferenciación, para definir CMB de

un cáncer metastásico^(10,12). En la mayoría de los trabajos se observa que el diagnóstico del segundo tumor, se realiza en un estadio menor de la enfermedad, como lo observado en nuestras pacientes donde el 31 % fue un estadio II en el segundo tumor esto podría interpretarse sobre todo cuando nos referimos a neoplasias metacrónicas, donde muchas de estas pacientes son diagnosticadas durante el seguimiento clínico-mamográfico del primer tumor. Beckmann⁽¹¹⁾ reporta que las mujeres de la área metropolitana tuvieron más diagnóstico de CMB, sugiriendo que estas pacientes tienen mayor acceso a la pesquisa y servicios diagnósticos, pero otros llegan atribuirlo a que esto refleja una respuesta inmunológica activa contra el primer cáncer, incluso se ha descrito que el tratamiento realizado al primer tumor actuara sobre un segundo tumor incipiente retrasando o evitando su aparición^(1,20-21). Lo que si tenemos que tener claro es que mujeres cuyo cáncer sea diagnosticado en menores de 40 años y si se agrega un antecedente familiar o con histología lobulillar su riesgo de desarrollar un CMB aumenta, para algunas personas debería aumentar la vigilancia e incluso ser más intensa, sin embargo, de ser cierto que el seguimiento debe ser meticuloso, no cambiaría el seguimiento de un cáncer de mama unilateral, salvo en mujeres que se clasifiquen de alto riesgo y donde exista consejo genético, donde su manejo será de acuerdo a las pautas que se manejen en el centro en que se atiende.

Nosotros evaluamos las diferencias entre el primer y segundo tumor, el tiempo entre el diagnóstico este fue de 0 a 336 meses con un tiempo promedio de 47,2 meses. No podemos dejar de mencionar el importante porcentaje de pacientes con diagnóstico de estadios avanzados de la enfermedad (III) que acuden a nuestros hospitales; de un 41 % a un 30 % respectivamente para el primer y segundo cáncer, si bien es cierto que hubo una reducción de 11 %, de ese 41 %

solo 16 % fueron estadios III en el segundo y de ellos 8 % metacrónicos.

El tratamiento con intento curativo de ambos cánceres de mama dependerá del estadio tumoral, hace más de 20 años se consideraba que si existía un diagnóstico CMBS el tratamiento debía ser más agresivo, incluso se llegaba a considerar imposible la conservación mamaria; varias series^(4,11,22-23) han demostrado alta incidencia de mastectomía bilateral como la de nuestro hospital donde se reportó un 40,7 % del total de historias de pacientes revisadas. En la época actual está más que demostrado que la terapia conservadora en el cáncer de mama es un tratamiento eficaz y racional para CMBS y CMBM, incluso al compararlo con CMU⁽¹¹⁾ siempre y cuando esta última este indicada.

Schwentner, Fracchia y otros^(5,24-29) describen una reducción en la sobrevida de las pacientes que presentan CMB al compararlos con el cáncer de mama unilateral; sin embargo, varios estudios han demostrado que el pronóstico entre ambos es el mismo^(5,18,28). Newman⁽¹⁹⁾ reporta que las tasas de sobrevida son similares y que además el pronóstico viene determinado por el primer cáncer, varios autores entre ellos Gollamudi y col.,^(5,22,23,30-32); demostraron en una revisión retrospectiva, que además de no tener un peor pronóstico pueden ser tratadas con tratamiento preservador; las indicaciones para conservar la mama son las mismas que se aplican para pacientes con CMU, que en nuestra revisión fue de un 34,51 %.

El mayor número de ganglios positivos en el primer y segundo cáncer, un mayor T (tamaño) del segundo cáncer y un menor intervalo entre los dos primarios son factores que reducen la sobrevida libre de enfermedad⁽⁷⁾, sin embargo, cuando nos referimos a la sobrevida global en pacientes con CMB, la inconsistencia de los trabajos, aunado a la dificultad de interpretar las diferentes conceptos en cuanto al tiempo de intervalo entre un sincrónico y metacrónicos resultan variables

entre los diferentes estudios^(5,11,17,23,30,33,34), puntos de corte de 3, 6 meses, 1 año incluso 2. Por ejemplo, cálculos de sobrevida libre de enfermedad o sobrevida global desde el primer tumor y no del segundo primario puede tener un impacto significativo en las tasas de reportes de la misma. En este estudio de CMB la sobrevida se determinó desde el diagnóstico del primer tumor.

El aumento significativo de riesgo muerte de CMB ha sido reportado por varios grupos^(11,35,36) de estudio que buscan las diferencias en los patrones de expresión genética entre unilateral y CMB que puedan ayudar a resolver esto; no obstante el pronóstico entre sincrónico y metacrónico para algunos autores todavía es incierto, para algunos el CMBS tiene peor pronóstico que metacrónicos, para otros es similar, la inconsistencia de estos resultados puede ser causada por la pérdida de consenso en el criterio de diagnóstico entre un sincrónico y metacrónicos como ya mencionamos anteriormente.

En la época actual donde las características fenotípicas y genotípicas del tumor adquieren mayor relevancia no se puede dejar de mencionar los RE, progesterona y expresión de Cerb2neu. En las guías de seguimiento en relación al tratamiento adyuvante con terapia endocrina en el tratamiento del cáncer de mama se convierte en una importante estrategia en reducirla incidencia de CMB. Kheirleisid y otros autores^(34,37,38) han indicado la reducción de riesgo con terapia endocrina, los tumores con RE y RP negativos son reportados como un factor de riesgo para CMB, no reciben tamoxifen, que ya está demostrado que reduce el riesgo de cáncer de mama contralateral en RE positivos mientras no hay efecto en pacientes con cáncer de mama RE negativos.

En el estudio multicéntrico realizado por Schwentner y col.⁽⁵⁾ donde se incluyen 5 292 pacientes con CMU y de ellos 229 pacientes con CMB; además de las limitaciones como la mayoría de los trabajos, son los puntos de corte que definían el tumor sincrónico de un

metacrónico; ellos midieron la adherencia a las guías de consenso de manejo de cáncer de mama y observaron que solo el 15,7 % de los pacientes con diagnóstico del primer tumor fueron tratadas 100 % cumpliendo dichas guías y del segundo tumor solo un 31 %; sin embargo, a pesar que en pocos pacientes se cumplieron las guías consenso del manejo del cáncer de mama en un 100 %, donde las violaciones más frecuentes fueron: la ausencia de radioterapia y quimioterapia adyuvante, como lo observado en nuestro estudio donde solo el 22 % del 39 % de las pacientes sometidas a mastectomía parcial oncológica recibió radioterapia posoperatoria en el segundo cáncer; no hubo diferencias significativas en cuanto a los parámetros de sobrevida cuando los compararon con los pacientes de CMU.

Esto nos reitera una vez más la importancia del manejo multidisciplinario de los pacientes con cáncer de mama. Para algunos autores el pronóstico del CMB viene determinado por el primer cáncer, otros hablan que la biología del primer tumor determina el pronóstico y al parecer no empeora el pronóstico del segundo cáncer, esto sería cierto porque en la mayoría de los casos el segundo tumor su estadio es menor, no obstante nada es absoluto cuando nos referimos a cáncer mama, y vemos que en nuestra serie un porcentaje no despreciable sigue siendo cáncer localmente avanzado, incluso cuando son tumores metacrónicos, es la biología del tumor, aunado a las herramientas actuales para el tratamiento multidisciplinario del cáncer de mama las que determinaran el pronóstico y comportamiento del mismo

El CMB es una presentación infrecuente del cáncer de mama que en nuestra serie representó 3,7 % en este estudio, los segundos carcinomas se presentaron en un estadio menor que el primero. El tratamiento con intento curativo de ambos cánceres de mama dependerá del estadio tumoral, el mayor número de ganglios positivos en el primer y segundo cáncer, un mayor T del

segundo cáncer y un menor intervalo entre los dos primarios, las características fenotípicas, genotípicas y el cumplimiento del tratamiento indicado, así como el seguimiento son factores que influyen en la sobrevida. Nuestra revisión tiene limitaciones, en contexto que no contamos con un registro de tumores digital, este se inició en el año 2000; algunas historia se encuentran en archivo muerto, a donde no podemos acceder, por lo que no se descarta un sub-registro, a pesar que muchas pacientes tienen seguimiento superior a 24 meses, una sobrevida promedio de 94,94 meses, algunas de ellas no han acudido más, el tiempo, la edad de las pacientes, los diagnósticos de hace más de 20 años pueden influir en estos resultados. Sin embargo, consideramos que es una casuística importante a nivel nacional e incluso comparable con estudios internacionales.

REFERENCIAS

1. Rebase P, Vallverdú H, Lerma E, Alonso M.C, Gómez A, Fuentes J, et al. Cáncer bilateral de mama. Revisión de las características clínicas e histológicas. *Cir Esp.* 2001;70(2):65-68.
2. Singletary SE, Taylor SH, Guinee VF, Whitworth PW Jr. Occurrence and prognosis of contralateral carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg.* 1994;178(4):390-396.
3. Borrego Alzaga F, Pérez García M, Pérez García A. Cáncer bilateral de mama. *Cir Esp.* 1986;40:1368-1373.
4. Val Gil JM, Utrillas A, Rebollo F, López M, Zapatero A, Gómez M. Cáncer de mama bilateral. *Cir Esp.* 2003;73:347-350.
5. Schwentner, L, Wolters R, Wischnewsky M, Kreienberg R, Wöckel A. Survival of patients with bilateral versus unilateral breast cancer and impact of guideline adherent adjuvant treatment: A multi-center cohort study of 5292 patients. *Breast.* 2012;21(2):171-177.
6. Kilgore Ar, Bell Hg, Ahlquist Re Jr. Cancer in the second breast. *Am J Surg.* 1956;92(2):156-161
7. Haagensen CD. The physiology of the breast as it concerns the clinician. *Am J Obstet Gynecol.* 1971;109(2):206-209.

8. American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual. EE.UU. AJCC Cancer Staging Manual. 2010.
9. Mariani L, Coradini D, Biganzoli E, Boracchi P, Marubini E, Pilotti S, et al. Prognostic factors for metachronous contralateral breast cancer: A comparison of the linear Cox regression model and its artificial neural network extension. *Breast Cancer Res Treat.* 1997;44(2):167-178.
10. Chaudary MA, Millis RR, Hoskins EO, Halder M, Bulbrook RD, Cuzick J, et al. Bilateral primary breast cancer: A prospective study of disease incidence. *Br J Surg.* 1984;71(9):711-714.
11. Beckman KR, Buckingham J, Craft P, Dahlstrom JE, Zhang J, Roder D, et al. Clinical characteristics and outcomes of bilateral breast cancer in an Australian cohort. *The Breast.* 2011;20(2):158-164.
12. Adami HA, Bergstrom R, Hansen J. Ages at first primary as a determinant of the incidence of bilateral breast cancer. Cumulative and relative risks in a population based case control study. *Cancer.* 1985;55(3):643-647.
13. Dawson LA, Chow E, Goss PE. Evolving perspectives in contralateral breast cancer. *Eur J Cancer.* 1998;34(13):2000-2009.
14. Chen Y, Thompson W, Semenciw R, Mao Y. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8(10):855-861.
15. Hartman M, Hall P, Edgren G, Reilly M, Lindstrom L, Lichtenstein P, et al. Breast cancer onset in twins and women with bilateral disease. *J Clin Oncol.* 2008;26(25):4086-4091.
16. Metcalfe K, Gershman S, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Kim-Sing C, et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer.* 2011;104(9):1384-1392.
17. Hartman M, Czene K, Reilly M, Bergh J, Lagiou P, Trichopoulos D, et al. Genetic implications of bilateral breast cancer: A population based cohort study. *Lancet Oncol.* 2005;6(6):377-382.
18. Vuoto HD, García AM, Candás GB, Zimmermann AG, Uriburu JL, Isetta JA, et al. Bilateral breast carcinoma: Clinical characteristics and its impact on survival. *Breast J.* 2010;16(6):625-632.
19. Newman LA, Sahin AA, Cunningham JE, Bondy ML, Mirza NQ, Vlastos GS, et al. A case control study of unilateral and bilateral breast carcinoma patients. *Cancer.* 2001;91(10):1845-1853.
20. Singletary SE, Taylor SH, Guinee VF, Whitworth PW Jr. Occurrence and prognosis of contralateral carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg.* 1994;178(4):390-396.
21. Khafagy MM, Schottenfield D, Robbins GF. Prognosis of the second breast cancer: The role of previous exposure to the first primary cancer. *Cancer.* 1975;35(3):596-599.
22. Gollamudi S, Gelman R, Peiro G, Schneider L, Schnitt S, Recht A, et al. Breast-conserving therapy for stage I-II synchronous bilateral breast carcinoma. *Cancer.* 1997;79(7):1362-1369.
23. Tousimis E. Synchronous bilateral invasive breast cancer. *Breast Cancer Online.* 2005;8(4):e20.
24. Fracchia AA, Robinson D, Legaspi A, Greenall MJ, Kinne DW, Groshen S. Survival in bilateral breast cancer. *Cancer.* 1985;55(6):1414-1421.
25. Mansfield CM, Komarnicky LT, Schwartz GF, Rosenberg AL, Krishnan L, Jewell WR, et al. Ten-year results in 1 070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. *Cancer.* 1995;75(9):2328-2336.
26. Gustafsson A, Tartter PI, Brower ST, Lesnick G. Prognosis of patients with bilateral carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg.* 1994;178(2):111-116.
27. Holmberg L, Adami HO, Bergstroem R, Sandstroem A, Lindgren A. Prognosis in bilateral breast cancer: Effect of time interval between first and second primary tumors. *Br J Cancer.* 1988;58(2):191-194.
27. Kuo WH, Yen AM, Lee PH, Chen KM, Wang J, Chang KJ, et al. Cumulative survival in early-onset unilateral and bilateral breast cancer: An analysis of 1 907 Taiwanese women. *Br J Cancer.* 2009;100(4):563-570.
28. Lee MM, Chen LM, Heimann R, Powers C, Weichselbaum RR. Efficacy of breast conservation therapy in early stage bilateral breast cancer. *Breast J.* 1999;5(1):36-41.
29. Heron DE, Komarnicky L, Hyslop T, Schwartz G, Mansfield C. Bilateral breast carcinoma: Risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease. *Cancer.* 2000;88(12):2739-2750.
30. McLean LH, Díaz Faes J, Santillan FB, Williams A, Bernabo O. Cáncer de mama bilateral. En: García S, editor. *Cáncer de mama: Avances en diagnóstico y tratamiento.* León: Editorial J. Díaz Faes; 1990.p.243-254.
31. Heaton KM, Peoples GE, Singletary SE, Feig BW, Ross MI, Ames FC, et al. Feasibility of breast conservation therapy in metachronous or synchronous bilateral

- breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 1999;6(1):102-108.
32. Diaz R, Munárriz B, Santaballa A, Palomar L, Montalar J. Synchronous and metachronous bilateral breast cancer: A long-term single-institution experience. *Med Oncol*. 2012;29(1):16-24.
33. Kheirleisid EA, Jumustafa H, Miller N, Curran C, Sweeney K, Malone C, et al. Bilateral breast cancer: Analysis of incidence, outcome, survival and disease characteristics. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;126(1):131-140.
34. Black MM, Zachrau RE, Hankey BF, Feuer EJ. Prognostic significance of in situ carcinoma associated with invasive breast carcinoma. A natural experiment in cancer immunology? *Cancer*. 1996;78(4):778-788.
35. Polednak AP. Bilateral synchronous breast cancer: A population-based study of characteristics, method of detection, and survival. *Surgery*. 2003;133(4):383-389.
36. Chen Y, Thompson W, Semenciw R, Mao Y. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8(10):855-861.
37. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(18):1371-1388.

SARCOMA DE EWING EXTRA ÓSEO PRIMARIO GINECOLÓGICO A PROPÓSITO DE UN CASO

CARLOS DE PACE, LORETTA DI GIAMPIETO, SUNANGELA ESCALONA, MIRIAN MUÑOZ, MARÍA FOO, ARTURO CORDERO

SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO (IVSS), CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

El sarcoma de Ewing, poco frecuente, de los tumores malignos no hereditarios con una morfología de células redondas, azules y de pequeño tamaño. Son de origen óseo, pero en ocasiones pueden originarse a partir de partes blandas, denominándose sarcoma de Ewing extra-óseo. En el siguiente artículo describimos el caso de una joven de 18 años que presenta una lesión primaria uterina catalogada como "tumor maligno de células redondas" por biopsia de endometrio, por lo que refieren al Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS, donde se solicita inmunohistoquímica que es compatible con sarcoma de Ewing de origen endometrial, la paciente recibe tratamiento con cirugía estadiadora para cáncer de endometrio y posterior quimioterapia adyuvante. El sarcoma de Ewing extra óseo primario de la esfera ginecológica es una entidad rara, de difícil diagnóstico, de mal pronóstico y de muy rara aparición motivo por el cual se decide presentar este caso.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma, Ewing, tumor, neuroectodérmico, extra óseo.

SUMMARY

The Ewing sarcoma is part of a rare group of malignant non hereditary tumors with morphology of round, blue and small cells. The overall bone origins are, but sometimes they can originate from the soft tissue, denominating extra osseous Ewing sarcoma. In this article we describe the case of a 18 year old patients having a primary lesion uterine classified as "malignant round cell tumor " endometrial biopsy, so refer to Oncologic Service Hospital IVSS, where immunohistochemistry study is solicited and required which the result is support of the Ewing's sarcoma of endometrial origin, the patient receives treatment for endometrial cancer with estadiadora surgery and subsequent she has adjuvant chemotherapy. The extra Ewing sarcoma primary bone in the gynecological sphere is a rare entity of difficult diagnosis, poor prognosis and very rare appearance why we decide to study and present this report of a clinical case.

KEYWORDS: Sarcoma, Ewing, tumor, neuroectodermal, extra osseous.

INTRODUCCIÓN

Dentro de la familia de tumores neuroectodérmico primitivos se encuentra el sarcoma de Ewing, que forma parte de un grupo poco frecuente de tumores malignos no hereditarios con una morfología de células redondas, azules y de pequeño tamaño ⁽¹⁾. Actualmente se propone la posibilidad de usar el término «tumores de la familia del sarcoma

Recibido: 12/2/2016 Revisado: 13/03/2016

Aceptado para publicación: 15/06/2016

Correspondencia: Dr. Carlos Felipe De Pace. Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Urb. Los Castaños, Calle Alejandro Calvo Lairé, PB, El Cementerio, Caracas, Venezuela. Tel: 04143850310 E-mail: carlosdepace@gmail.com

de Ewing (TFSE)», que abarca un grupo de tumores con un espectro de diferenciación neuro-ectodérmica que fluctúa desde los casos más indiferenciados (SE) hasta los tumores con evidente diferenciación neuro-ectodérmica (PNET) ⁽²⁻¹¹⁾. En general son de origen óseo, pero en ocasiones pueden originarse a partir de partes blandas, denominándose sarcoma de Ewing extra óseo (SEE). Los SEE se observan de forma predominante en adolescentes y adultos jóvenes a los 10-30 años de edad y se caracterizan por un curso agresivo, asociándose a una elevada tasa de recidiva ⁽²⁾. Es un proceso poco frecuente que afecta sobre todo a las partes blandas de las extremidades o del tronco. En este trabajo describimos un caso de SEE que se presentó como una masa uterina en una mujer de 18 años de edad.

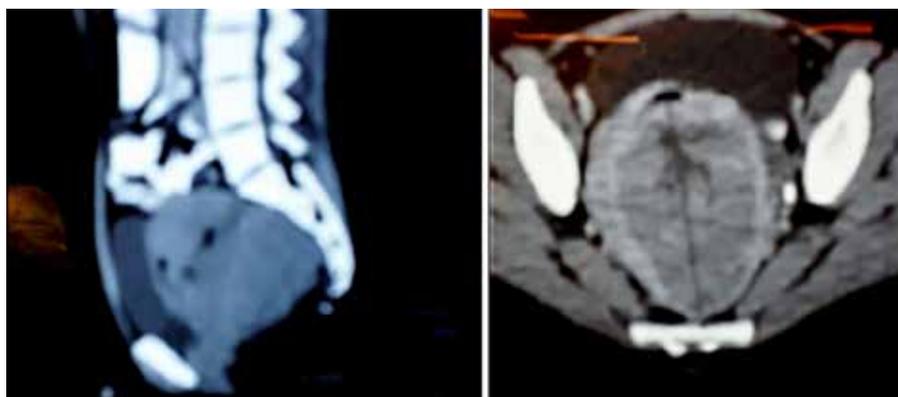
CASO CLÍNICO

Paciente de 18 años, sin antecedentes patológicos conocidos, quien inicia enfermedad actual en diciembre de 2012 caracterizada por dolor pélvico localizado en fosa iliaca derecha acompañado de metrorragia e hipermenorrea, motivo por el cual acude a facultativo foráneo

quien evalúa y realiza biopsia (05/03/12) que reporta "tu maligno de células redondas". Por lo que decide referir al servicio de ginecología oncológica del Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS.

Al examen físico de ingreso, se palpa lesión de ocupación de espacio que impresiona como útero hasta cicatriz umbilical de bordes bien definidos poco móvil. A la evaluación colposcópica se aprecia un cuello lateralizado a la derecha con un orificio cervical externo permeable con gasto hemático abundante. Al tacto vaginal y rectal se palpa lesión tumoral hasta casi la pared pélvica del lado izquierdo.

TAC (08/13/12): se aprecia LOE que impresiona útero de 11 cm x 10 cm, que parece infiltrar parametrios, donde hay aumento de la densidad de planos grasos. Eco transvaginal (29/02/12): útero de 12 cm x 8,7 cm x 6,7 cm. Endometrio con múltiples imágenes eco-mixtas en su interior (catalogan como aborto incompleto). Inmunohistoquímica (11/05/12): sarcoma de Ewing / cáncer neuroendocrino primitivo: FLY 1: Positivo; CD99: Positivo. enolasa neuronal: positiva. Vimentina: positivo. Conclusión: sarcoma de Ewing de endometrio (Figura 1 y 3).



A. Corte sagital.

B. Corte axial

Figura 1. TAC abdomen y pelvis. LOE uterino de 11 cm x 10 cm que parece infiltrar los parametrios sin adenomegalias intra o retro peritoneales ni intra-pélvicas.

Fue discutida en reunión de servicio de ginecología oncológica en marzo de 2012 y se cataloga como cáncer de endometrio (Ewing) estadio II y se decide realizar laparotomía ginecológica y cirugía estadiadora para cáncer de endometrio la cual se realiza el 14/04/12.

Los hallazgos fueron: líquido libre en cavidad abundante. Útero aumentado de tamaño de 20 cm x 10 cm x 8 cm, a la apertura de la pieza: tumor que ocupa toda la cavidad uterina, con áreas de necrosis, se extiende hasta canal y cuello uterino. Anexos aparentemente sanos, se conservan y se pexian hacia parieto-cólicos y se marcan con *clip*. Impresionan dos nódulos

en disección pélvica derecha. Dos nódulos en borde gástrico de epiplón que se marcan con *clips* (Figura 2).

La biopsia definitiva número 2642 al 2649-12 (16/05/12): tumor maligno de células redondas: tumor neuroectodérmico primitivo/sarcoma de Ewing. NOTA: El tumor neuroectodérmico primitivo/sarcoma de Ewing extra-esquelético es de localización infrecuente en el útero, sin embargo, la positividad para CD, vimentina, sinaptofisina, cromogranina son concordantes con este diagnóstico. Este diagnóstico es raro en este grupo etario. Se observa en mayores de 50 años.



Figura 2. Tumoración ovárica bilateral. Útero con lesión de 11 cm x 10 cm que parece infiltrar parametrios donde hay aumento de la densidad de planos grasos. Eco transvaginal (29/02/2012) útero de 12,7 cm x 8,7 cm x 6,7 cm, endometrio con múltiples imágenes eco mixtas en su interior.

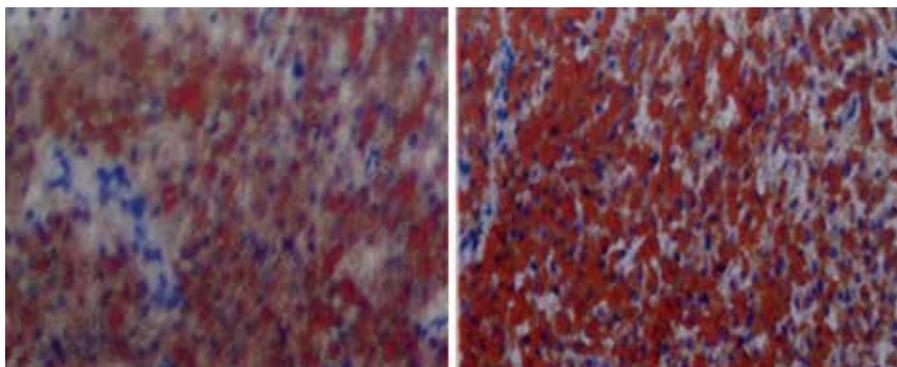


Figura 3. Inmunohistoquímica. FLY positivo, CD99 positivo, enolasa neuronal positiva, vimentina positiva. Conclusión: sarcoma de Ewing de endometrio.

Es rediscutida en reunión de servicio, del 09 de mayo 2012 y se cataloga como sarcoma de Ewing endometrio estadio IB G3. Se decide referir para oncología médica.

Recibe vincristina, isofosfamida, doxorubicina, etopósido y actinomicina D, desde julio de 2012 a julio de 2013 con controles tomográficos posteriores sin evidencia de enfermedad. En 2014 presenta dolor abdominal referido a miembros inferiores y ascitis, por lo que se realizan estudios de imagen que evidencian lesiones de aspecto neoplásico a nivel pulmonar, hepático, columna cervical (Figura 4), dorsal, lumbar, por lo que se plantea recaída multicéntrica de la enfermedad. Se indica segunda línea con vincristina, irinotecan, temozolamida y bevacizumab. Sin embargo, la paciente no puede cumplir el tratamiento por descompensación multi-orgánica que culmina en cuadriplejía, insuficiencia respiratoria, y muerte de la paciente en abril de 2014.



Figura 4. RMN. Imágenes metastásicas en columna vertebral.

DISCUSIÓN

El SEE forma parte de la familia de tumores neuro-ectodérmicos primitivos, un grupo de tumores formados por células redondas, azules y de pequeño tamaño, no hereditarios, que afectan al hueso y a las partes blandas. Se caracterizan por la presencia de una translocación $t(11; 22)(q24; q12)$ ³. Su incidencia predomina en hombres, y la proporción hombres: mujeres es de 1,5:14. El SEE es una enfermedad poco frecuente que afecta sobre todo a las partes blandas de las extremidades, tronco, región paravertebral, intercostal, cabeza y cuello, pelvis y peritoneo. Se han descrito otras localizaciones excepcionales de este tumor⁽⁵⁾. Para el SEE se pueden demostrar hallazgos clínicos y de la exploración con técnicas de imagen muy variables y por consiguiente, su diagnóstico se basa en la histopatología. Desde el punto de vista diagnóstico, la evaluación histológica y citológica con hematoxilina/eosina (H&E) fue desde un inicio la herramienta más ampliamente empleada para diagnosticar los Ewing/PNET^(6,10). La microscopia electrónica, a pesar de que ofrece orientaciones importantes en el diagnóstico de estos tumores, requiere material fresco y/o fijado en glutaraldehído⁽¹⁰⁾. La técnica de inmunohistoquímica (IHQ), que permite el estudio de tumores en fresco e incluidos en parafina, ha sido y es usada de manera general en la mayoría de los departamentos de patología y ofrece datos importantes en un lapso corto de tiempo que facilitan el diagnóstico rápido de muchos tipos de tumores. En la actualidad no disponemos de un anticuerpo con especificidad absoluta frente a este grupo de tumores, pero existen una serie de anticuerpos con una buena sensibilidad y especificidad que pueden ayudar decisivamente en el diagnóstico diferencial frente a otras neoplasias que histológicamente presentan un cierto grado de semejanza pero que pertenecen a otras entidades diagnósticas^(3,6,10). Con frecuencia, los

tumores se observan como lesiones ligeramente hipodensas que contienen áreas quísticas en la TC sin realce de contraste y demuestran un realce heterogéneo del contraste en la TC con contraste ⁽⁷⁾. El SEE comparte los hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos del sarcoma de Ewing y, por tanto, puede confundirse con un rhabdomyosarcoma, un linfoma o un neuroblastoma embrionario. Por esta razón, la confirmación del diagnóstico debe basarse en la tinción positiva para CD99 en el análisis inmunohistoquímico ⁽⁸⁾. El SEE es una enfermedad potencialmente curable. No obstante, en algunos casos se requiere cirugía que permita la resección del tumor con márgenes amplios libres de tumor junto con quimioterapia basada en múltiples antineoplásicos y, en algunos casos, con radioterapia para obtener desenlaces clínicos favorables. En un estudio retrospectivo, efectuado en 24 pacientes con SEE, se demostró una tasa de supervivencia global a 5 años del 61 % ⁽⁶⁾. En otro estudio se estimó una tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 60 %-70 % para la enfermedad localizada, cuando se trató con quimioterapia basada en múltiples antineoplásicos y exéresis quirúrgica ⁽⁹⁾.

REFERENCIAS

1. Halliday J, Soon SY, Monaghan H, Walker WS, Zamvar V. Extra skeletal Ewing's sarcoma presenting as a mediastinal mass. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(3):1016-1017.
2. El-Essawy MT. Extra skeletal Ewing's sarcoma. *Saudi Med J.* 2009;30(6):840-843.
3. Delattre O, Zucman J, Melot T, Garau XS, Zucker JM, Lenoir GM, et al. The Ewing family of tumors: A subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med.* 1994;331(5):294-299.
4. Ozturk E, Mutlu H, Sonmez G, Vardar Aker F, Cinar Basekim C, Kizilkaya E. Spinal epidural extra skeletal Ewing sarcoma. *J Neuroradiol.* 2007;34(1):63-67.
5. Ulsan S, Koc Z, Canpolat ET, Colakoglu T. Radiological findings of primary retroperitoneal Ewing sarcoma. *Acta Radiol.* 2007;48(7):814-818.
6. Ahmad R, Mayol BR, Davis M, Rougraff BT. Extra skeletal Ewing's sarcoma. *Cancer.* 1999;85(3):725-731.
7. Zhang WD, Zhao LL, Huang XB, Cai PQ, Xu GX. Computed tomography imaging of anterior and middle mediastinal Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumors. *J Thorac Imaging.* 2010;25(2):168-172.
8. Guiter GE, Gamboni MM, Zakowski MF. The cytology of extra skeletal Ewing sarcoma. *Cancer.* 1999;87(3):141-148.
9. Raney RB, Asmar L, Newton Jr. WA, Bagwell C, Breneman JC, Crist W, et al. Ewing's sarcoma of soft tissues in childhood: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, 1972 to 1991. *J Clin Oncol.* 1997;15(2):574-582.
10. Machado I, Navarro S, Llombart-Bosch A. Pautas en el diagnóstico morfológico, inmunohistoquímico y genético de los tumores de células redondas y pequeñas con especial referencia al sarcoma de Ewing/PNET. *Rev Esp Patol.* 2012;45(3):145-156.
11. Perez-Muñoz I, Grimer JR, Spooner D, Carter S, Tillman R, Abudu A, et al. Use of tissue expander in pelvic Ewing's sarcoma treated with radiotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(2):197-201.

TUMOR NEUROENDOCRINO PRIMARIO DE LA MAMA REVISIÓN DE CASOS

VILMA MUÑOZ, JOSÉ PRINCE, SILVIA RAMOS, RONALD CASTILLO, TOLENTINO DOS SANTOS, JOSÉ MORO, FELIPE SALDIVIA

INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO" VALENCIA, ESTADO CARABOBO

RESUMEN

OBJETIVO: Describir los hallazgos clínicos patológicos de tumores neuroendocrinos primarios de mama en pacientes del Instituto durante el período 2000-2014. **MÉTODO:** Estudio retrospectivo, no experimental. Población representada por pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino de la mama. Se recolectaron datos a través de la historia clínica. **RESULTADOS:** La edad osciló entre 35 y 62 años, con una media de 44,6 años. Solo un paciente presentaba adenopatías palpables. El tamaño tumoral oscilaba entre 1 cm-9 cm. En la mamografía, se evidenció solo en el 33,3 % lesiones con características de malignidad. Ecográficamente, el 83 % describieron la lesión con características no sospechosas. Estudio de inmunohistoquímica reveló el 83 % receptor hormonal negativo y en el 100 % reportaron inmunomarcaje para EMA, sinaptofisina y cromogranina. El 33,3 % eran estadio IIIB, 33,3 % IIIC, 16 % IIIA, 16 % IIB. El 50 % fue tratado con mastectomía total oncológica, una parcial oncológica y dos se ausentaron del centro. Dos pacientes recibieron tratamiento radical completo, dos se ausentaron del centro, una tuvo progresión y una paciente no recibió tratamiento adyuvante. **CONCLUSIÓN:** Estos tumores son extremadamente raros y pueden presentarse como lesiones metastásicas o tumores primarios. Su incidencia es del 2 %-5 %. Su pronóstico no está claro aunque parece mejor que el de los tumores neuroendocrinos primarios de otras localizaciones y tienen bajo potencial agresivo.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, mama, neuroendocrino, inmunohistoquímica, cirugía, pronóstico.

SUMMARY

OBJECTIVE: In this work we describe the clinical pathological findings primary breast tumors neuroendocrine in patients viewed in the Oncology Institute during the period 2000-2014. **METHOD:** The study retrospective, not experimental. Population represented by patients diagnosed with neuroendocrine tumors of the breast. The samples are consisting of 6 patients. Data were collected through medical records. **RESULTS:** The age ranged from 35 to 62 years, mean 44.6 years. Only one patient had palpable lymph nodes. Tumor size ranged between 1 cm -9 cm. On mammography, it was evidenced only in 33.3 % of malignant lesions characteristics. Ultrasound, 83 % described the lesion with no suspicious characteristics. Immunohistochemistry study revealed 83 % negative hormone receptor and 100 % reported immunostaining for EMA, synaptophysin and chromogranin. 33.3 % state IIIB, IIIC 33.3 %, 16 %, IIIA, IIB 16 %. The 50 % were treated with total oncology mastectomy, one partial oncology mastectomy and two were absent from the center. Two patients received full radical treatment, two absences of the center, one had progression and one patient did not receive adjuvant treatment. **CONCLUSION:** There are extremely rare tumors and may occur as primary tumors or metastatic lesions. Its incidence is 2 %-5 %. His prognosis is unclear but it seems better than that of the primary neuroendocrine tumors in other locations and has low aggressive potential.

KEY WORDS: Cancer, breast, neuroendocrine, immunohistochemistry, surgery, prognosis

Recibido: 18/02/2016 Revisado:19/04/2016

Acceptado para publicación:12/08/2016

Correspondencia: Dra. Vilma Muñoz. Instituto Oncológico "Dr. Miguel Pérez Carreño" Altos de

Bárbula, Pabellón Psiquiátrico Valencia, Estado Carabobo, Venezuela. Tel:04144147056. E-mail: vsmsusana@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los tumores carcinoides de mama son extremadamente raros y pueden presentarse como lesiones metastásicas o tumores primarios. Derivan de las células neuroendocrinas, presentes en varias localizaciones del cuerpo, siendo más frecuentes los tumores encontrados en el tracto gastrointestinal y pulmonar ⁽¹⁾.

Los tumores neuroendocrinos primarios de la mama (TNPM) son neoplasias raras, con una incidencia del 2 %-5 % representando menos del 0,1 % de todos los cánceres de mama. Fueron incluidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la clasificación de tumores de mama como tipo histológico específico en 2003, distinguiendo tres variantes: sólido, de célula pequeña y de célula grande. Son más frecuentes en mujeres de edad avanzada y se presentan como una lesión única y bien delimitada. Para su diagnóstico se requiere que más del 50 % de las células tumorales presente marcadores neuroendocrinos (inmunohistoquímica) y es necesario hacer el diagnóstico diferencial con las metástasis de un tumor neuroendocrino primario previo ⁽²⁾.

La escasa frecuencia de este tipo de tumores, así como las dificultades diagnósticas asociadas a sus peculiaridades histopatológicas, justifican una revisión y discusión de la literatura médica, motivo por el cual se propuso realizar una revisión de TNPM diagnosticados en el Instituto de Oncología “Dr. Miguel Pérez Carreño” durante el período 2000-2014.

Durante un período de 14 años, se han diagnosticado seis casos de TNPM en el Instituto. Se han revisado de modo retrospectivo los datos de estas seis pacientes, incluyendo la edad, manifestaciones clínicas e imaginológicas, la histopatología, estudio inmunohistoquímico, y la evolución.

RESULTADOS

La edad osciló entre 35 y 62 años, con una media de 44,6 años. Solo un paciente presentaba adenopatías palpables. El tamaño tumoral oscilaba entre 1 cm - 9 cm. En la mamografía, se evidenció solo en el 33,3 % lesiones con características de malignidad. Ecográficamente, en el 83 % describieron la lesión con características no sospechosas. Estudio de inmunohistoquímica reveló que el 83 % eran receptor hormonal negativo y el 100 % reportaron inmunomarcaje para EMA, sinaptofisina y cromogranina. El 33,3 % eran estadio IIB, 33,3 % IIIC, 16 % IIIA, 16 % IIB. El 50 % fue tratado con mastectomía total oncológica, una mastectomía parcial oncológica y dos pacientes se ausentaron del centro. Dos pacientes recibieron tratamiento radical completo, dos se ausentaron del centro, una paciente estadio IIB tuvo progresión ósea y a encéfalo y una paciente no recibió tratamiento adyuvante.

El seguimiento de estas pacientes fue un poco interrumpido porque: dos pacientes se ausentaron sin haber recibido ningún tipo de tratamiento en la institución (estadio IIIC y estadio IIB), la paciente que tuvo progresión ósea y a encéfalo (estadio IIB), falleció en el 2013, dos pacientes solo se mantuvieron en seguimiento durante dos años después de haber recibido tratamiento radical, hasta ese momento sin evidencia de progresión o recaída. Solo dos pacientes se han mantenido en control hasta la fecha, sin evidencia de recaída o progresión, habiendo recibido tratamiento radical, un estadio IIB con 6 años de intervalo libre de enfermedad y la segunda paciente estadio IIB, con 3 años de intervalo libre de enfermedad.

En el 100 % de las muestras el diagnóstico fue corroborado mediante estudio de inmunohistoquímica.

DISCUSIÓN

Fyerner y Hartmann son los primeros en 1963 en describir dos casos de pacientes con tumor carcinoide de la mama, siendo característico en su histología la presencia de nidos de células argirófilas, con capacidad de producir determinadas hormonas como la ACTH, epinefrina y otras, interpretándose la posibilidad de que se tratará más de una lesión metastásica que de verdaderas lesiones primarias de la mama. Duda que quedará aclarada por Vogler, quien describió y demostró la presencia argirófila en las células ductales normales, que en un primer momento se interpretaron como células mioepiteliales ⁽¹⁾.

Existen pocos casos descritos en la literatura por lo que su tratamiento no está claramente establecido aunque existe consenso en que deberían tratarse como tumores mamarios de riesgo. Su pronóstico no está claro aunque parece mejor que el de los tumores neuroendocrinos primarios de otras localizaciones y mejor que el de los primarios de otras localizaciones que hacen metástasis en la mama pareciendo depender este de los factores tradicionales como el tamaño tumoral, la ausencia de afectación ganglionar y la positividad de los receptores hormonales ⁽²⁾.

Los TNPM suponen menos del 1 % de todos, y la presentación metastásica menos del 2 %, siendo los tumores hematopoyéticos, melanomas malignos, carcinoma de pulmón, cáncer gástrico y renal, en orden de frecuencia los tumores que más metástasis originan. La importancia de diferenciar entre un tumor primario y metastático a mama radica en el distinto abordaje terapéutico ^(1,2).

Este tipo de tumores, son de bajo grado de agresividad, pudiendo ser ductales o lobulillares y presentan características histológicas de células de pequeño tamaño, con núcleos hipercromáticos, identificándose la presencia de gránulos citoplasmáticos, que pueden estar asociados o no

a niveles elevados de receptores de estrógenos y de progesterona, siendo lo más importante que por inmunohistoquímica estos gránulos suelen ser positivos para la enolasa neuronal específica, a cromogranina, somatostatina, gastrina, ACTH y péptido intestinal vaso-activo ⁽¹⁾.

Estas pacientes no presentan unas características clínicas definidas, porque es muy raro que presenten síntomas de enfermedad sistémica relacionada con la secreción hormonal, y el estudio radiológico no permite inferir que nos encontremos ante un tumor de estas características. Desde el punto de vista quirúrgico, el abordaje es distinto si se trata de una manifestación metastásica secundaria o de un tumor mamario primario ⁽¹⁾.

Los TNPM son raros, habiéndose descrito menos de 30 casos en la literatura ⁽³⁾. Suele afectar a mujeres con rangos de edad entre los 40 y 70 años, existiendo un pico de incidencia en las mayores de 60 años, como en el caso presentado. Desde el punto de vista biológico tienden a ser menos agresivos que el carcinoma ductal infiltrante convencional, siendo rara la afectación axilar, en el caso presentado no se encontró metástasis en ninguno de los 17 ganglios extraídos ⁽⁴⁾.

Clínicamente no suelen manifestarse con síntomas sistémicos de secreción hormonal, que están relacionados con la secreción de hormonas vaso-activas por el tumor, como ocurre en los carcinoides de otras localizaciones, tales como diarrea, broncoespasmo o rubor, sin embargo, la mayoría de las pacientes cursan la enfermedad, asintomáticas. Aunque se han descrito casos de desencadenamiento de crisis carcinoides durante la realización de procedimientos diagnósticos, como la punción o la mamografía ^(5,6).

La histogénesis de estos tumores es poco clara, porque la presencia de células neuroendocrinas en el tejido mamario normal no ha sido probada de manera concluyente. Algunos autores piensan que los tumores carcinoides que se originan

del tejido mamario, surgen porque las células tumorales son pluripotenciales y adquieren apariencia de tipo funcional y morfológico de carcinoide, quizás por depresión genética. Otros piensan que el tumor neuroendocrino o carcinoide de la mama, se origina a partir de las células neuroectodérmicas que han migrado del ducto mamario, similar a la migración que ocurre en otros sitios extra intestinales como lo son el bronquio y el cérvix uterino ⁽¹⁻⁵⁾.

Es difícil realizar el diagnóstico de un tumor carcinoide mamario mediante mamografía, ecografía, resonancia magnética (RMN) o tomografía axial computarizada (TAC). En la mamografía suelen manifestarse como masas bien delimitadas, circunscritas que remedan a los fibroadenomas, quistes o ganglios intramamarios. Por ecografía, se presentan como nódulos hipoecóicos, con márgenes irregulares, con incremento de vascularización, refuerzo posterior y componente quístico ⁽¹⁾. Las pruebas de imagen para el diagnóstico de este tipo de tumores no son específicas, siendo necesario el estudio histológico de los mismos, mediante punción aspiración y/o biopsia con aguja gruesa ^(1,2). Hallazgo que coincide en nuestra revisión, porque en ninguno de los estudios de imagen de los pacientes evaluados, se evidenciaron hallazgos característicos que nos ayudaran a definir que estábamos ante un TNPM.

Respecto al tratamiento en este tipo de lesiones existe poca información en la literatura, pero es importante mencionar que el diagnóstico histológico de un carcinoide de la mama no contraindica un tratamiento preservador, siempre y cuando la paciente cumpla los criterios oncológicos para este procedimiento, algunos autores publican su experiencia de tres casos en los cuales se procedió a realizar cirugía preservadora de la mama ^(1,2).

Coincidiendo con una paciente en nuestra data que fue manejada quirúrgicamente mediante una mastectomía parcial oncológica (estadio III

A), posterior a tratamiento neoadyuvante, sin embargo, solo mantuvo el seguimiento durante dos años en nuestra institución, manteniéndose hasta la fecha sin evidencia de recaída.

Las pacientes con un TNPM, deben ser tratadas quirúrgicamente como un carcinoma invasor en función del tamaño y el estadio del mismo. Las opciones terapéuticas incluyen la mastectomía y la cirugía conservadora de mama, al igual que en los carcinomas invasores. Si la paciente es candidata a realizar biopsia selectiva del ganglio centinela se realizará dicho procedimiento. Si se tratara de un carcinoide metastásico, solo estaría indicada la tumorectomía, o tumorectomía múltiple en el caso de existir varias lesiones. La linfadenectomía axilar no estaría indicada en estos casos salvo que existiera una adenopatía palpable ipsilateral ⁽¹⁾.

La decisión de indicar tratamientos adyuvantes locales o sistémicos se harán tomando en consideración los factores pronósticos y el estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, similar a como se procede en los otros tipos histológicos de carcinoma mamario ⁽¹⁻⁶⁾.

Los TNPM suponen menos del 1 % de todo, y la presentación metastásica menos del 2 %, la importancia de diferenciar entre un tumor primario y metastático a mama radica en el distinto abordaje terapéutico. Las pacientes con un TNPM, deben ser tratadas quirúrgicamente como un carcinoma invasor en función del tamaño y el estadio del mismo. Este tipo de tumores, son de bajo grado de agresividad, y su pronóstico, depende de los factores tradicionales, como el tamaño tumoral, la ausencia de afectación ganglionar y los positividad de los receptores hormonales.

REFERENCIAS

1. Lu CS, Huang SH, Ho CL, Chen JH, Chao TY. Primary neuroendocrine tumor of the breast. JBUON. 2014;19(2):419-429.

2. Barra V, Eguía L, Suero C, Santamarta SJ, Fernández Rodríguez L, Chana Abadet, et al. Carcinoma neuroendocrino primario de mama: rara neoplasia. A propósito de un caso. *Cir Esp.* 2014;92(Espec Congr):898.
3. Shin SJ, DeLellis RA, Ying L, Rosen PP. Small cell carcinoma of the breast: A clinic pathologic and immunohistochemically study of nine patients. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(9):1231-1238.
4. Upalakalin JN, Collins LC, Tawa N, Parangi S. Carcinoid tumors in the breast. *Am J Surg.* 2006;191(6):799-805.
5. Ozgen A, Demirkazik FB, Arat A, Arat AR. Carcinoid crisis provoked by mammographic compression of metastatic carcinoid tumors of the breast. *Clin Radiol.* 2001;56(3):250-251.
6. Delektorskaia VV, Ermilova VD, Smirnov AV, Nechushkin MI, Parokonnaia AA. Breast cancer with neuroendocrine differentiation. *Arkh Patol.* 1997;59(2):53-57.

RECONSTRUCCIÓN DE GRANDES DEFECTOS CERVICALES A PROPÓSITO DE UN CASO

ELIECER PAYARES M, LUIS ALEMÁN, JAIRO BASCETTA, MILVIS FLEITAS, PEDRO MÁRQUEZ, OTTO GONZÁLEZ

SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO IVSS. CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: La reconstrucción de defectos quirúrgicos de cabeza y cuello ha sufrido perfeccionamiento significativo en las últimas 2 décadas. **CASO CLÍNICO:** Paciente masculino 28 años quien cursa con antecedente de schwannoma benigno que ameritó laminectomía cervical + resección de LOE espinal (2006), octubre de 2012 presenta recidiva de LOE cervical que ameritó resección el 12/10/12 sin resultado de biopsia, en enero de 2013 presenta recaída local con tumor que invade fascia y músculo el cual reseca biopsia reporta: schwannoma maligno una semana posoperatoria refiere crecimiento rápido progresivo de LOE cervical de 20 cm x 12 cm motivo por el cual consulta esta institución. Por lo extenso de la lesión se decide intervención quirúrgica: 08/05/13. Primer tiempo quirúrgico (cabeza y cuello-neurocirugía). Resección oncológica de schwannoma cervical + resección de músculo esternocleidomastoideo músculos pre-vertebrales + rafia de duramadre. Hallazgos: tumor 20 cm x 15 cm, no infiltra tabla externa del cráneo. Apertura de la duramadre. Segundo tiempo quirúrgico (cirugía plástica). Reconstrucción cervical inmediata con colgajo de dorsal ancho izquierdo tamaño de la pastilla cutánea (20 cm x 14 cm) y rotación de cuero cabelludo + injerto cutáneo de espesor parcial en el área donante. Hallazgos: defecto cutáneo cervical y occipital de 20 cm x 13 cm. **CONCLUSIÓN:** Paciente permanece 31 días hospitalizado evolucionando satisfactoriamente, evaluado por servicio de rehabilitación sugiriendo recomendaciones plan de terapia, neurocirugía recomienda uso de inmovilizador cervical y egresa el 22/06/13 al tener dispositivo de inmovilización cervical, con controles.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, reconstrucción, defectos, cabeza, cuello, cirugía, colgajo.

SUMMARY

OBJECTIVE: The surgical defects in the head and neck reconstruction have undergone significant improvement in the last 2 decades. **CASE REPORT:** Male patient 28 years old who refer with a history of benign schwannoma which warranted cervical laminectomy + resection of LOE spinal (2006) in October 2012 presented recurrence of LOE cervical that it warranted a resection on 12/10/12 without biopsy result, in January 2013 presents local relapse with tumor invading fascia and muscle which resected biopsy reports: Malignant schwannoma one week postoperative concerns progressive fast growth of LOE cervical 20 cm x 12 cm reason for which refer to this institution. Surgical intervention is decided by the extent of the injury: 08/05/13. The first surgical time: (head and neck + neurosurgery). Oncologic resection of cervical schwannomas + resection of sternocleidomastoid muscle muscles pre-vertebrates + raffia of the dura mater. Findings: tumor 20 cm x 15 cm, not infiltrate table opening of the dura mater. The second surgical time (plastic surgery), immediate cervical reconstruction with flap width left dorsal cutaneous pad size (20 cm x 14 cm) and scalp rotation + partial thickness in the donor area skin grafting. Findings: Cervical and occipital cutaneous defect of 20 cm x 13 cm. **CONCLUSION:** Patient is 31 days hospitalized evolving satisfactorily, evaluated by the rehabilitation service they suggesting recommendations plan of therapy, neurosurgery recommended cervical immobilizer and the patient egress on 22/06/13 to have cervical immobilization, with controls device in our institution.

KEY WORDS: Cancer, reconstruction, defects, head, neck, surgery, scalp.

Recibido: 18/04/2016 Revisado: 15/05/2016

Aceptado para publicación: 22/07/2016

Correspondencia: Dr. Eliecer Payares. Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Urbanización Los

Castaños, Calle Alejandro Calvo Lairer, PB. El Cementerio, Caracas, Venezuela. Tel: 04142620056
E-mail: eliecer_payares@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La reconstrucción de defectos de la cabeza y el cuello después de un trauma, la extirpación del tumor, o enfermedad han mejorado con el desarrollo de modernos y múltiples sitios donantes. El sitio donante dorsal ancho es capaz de proporcionar un grupo versátil de los tejidos, es decir; músculo, piel, tejido subcutáneo, hueso, nervio y pedículo vascular. La reconstrucción de los defectos quirúrgicos de cabeza y cuello han sufrido un perfeccionamiento significativo en las últimas 2 décadas. La era moderna de la reconstrucción se inició con la introducción de los principales colgajos miocutáneo dorsal ancho y pectoral⁽¹⁻⁵⁾.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 28 años de edad quien cursa con antecedente de Schwannoma benigno que ameritó laminectomía cervical + resección de LOE espinal (HMPC - 2006); en octubre de 2012 presenta recidiva de LOE cervical que ameritó resección el 12/10/12 sin resultado de biopsia, en enero de 2013 presenta recaída local con tumor que invade fascia y músculo el cual reseca cuya biopsia número 126- 13: schwannoma maligno, una semana posoperatoria refiere crecimiento rápido y progresivo de LOE cervical de 20 cm x 12 cm motivo por el cual consulta a esta institución

Antecedentes personales:

- Neurofibromatosis tipo 2 diagnosticado a los 4 años de edad
- Refiere LOE de tallo cerebral diagnosticado a los 6 años de edad que ameritó tratamiento con radioterapia (24 sesiones)
- Schwannoma cervical (2006) laminectomía cervical + exéresis
- Schwannoma de seno paranasal derecho (2008) resección de LOE + RI. Biopsia

(Benigno)

- Schwannoma maligno cervical pósterolateral derecho (2012) resección

Antecedentes psicobiológicos:

- Refiere 7 a 8 cigarrillos al día por 13 años hasta hace 2 meses
- Refiere alcohólicos ocasionales
- Resto niega

Examen físico: 15/02/13

Paciente en condiciones clínicas estables se evidencia cicatriz región cervical posterior en relación a antecedente quirúrgico tumor de 21 cm x 12 cm aproximadamente que ocupa la totalidad de la región cervical posterior extendiéndose lateralmente a la derecha doloroso con limitación para la movilidad del cuello no se palpan adenopatías cervicales, cicatriz en relación a surco naso-geniano, cavidad oral con limitación a la apertura resto sin alteraciones.

NFL: Normal

Estudios paraclínicos realizados:

- Laboratorios: DLN 08/04/13
- RX tórax: 25/03/13: normal
- RX de columna cervical: 04/03/13: rectificación de columna cervical-cuerpos y espacios intervertebrales conservados sin evidencia de imágenes líticas ni blásticas.
- RM cuello con gadolinio: 07/12/12: LOE en la región posterolateral derecha de cuello adherido a planos profundos que mide 6 cm x 4 cm x 7 cm.
- RM cuello con gadolinio: 07/02/13: extenso LOE en la región posterolateral derecho de cuello paravertebral que desplaza estructuras musculares y cruza la línea media hacia la izquierda mide 10 cm x 7 cm x 6 cm, de aspecto sólido con áreas hiperintensas. Canal medular luce indemne. Esta lesión se extiende desde la unión cráneo-cervical hasta C6.
- TAC de columna cervical: 04/03/13: se identifica extensa masa tumoral sólida heterogénea que mide aproximadamente unos 10 cm x 6 cm y que se ubica en la región

latero cervical posterior derecha del cuello con desplazamiento de estructuras musculares

- Evaluación cardiovascular preoperatoria: DLN - ASA I
- Evaluación por neumología: 25/03/13: sin contraindicación para el acto quirúrgico

Anatomía patológica:

- Biopsia # B-126-13: schwannoma maligno se recomienda realizar inmunohistoquímica
- IHQ # 266 - 2013: se observa inmunomarcaje para Bcl2, VIM, EMA, QAE1AE3 y S-100, Ki 67 15 %. Lo concluyen: sarcoma sinovial monofásico.

El 23/03/13, en reunión de servicio se discute el caso con servicio de cabeza y cuello y neurocirujano, se decide resección oncológica en conjunto con neurocirugía, resección de piel afectada con posible reconstrucción presentar caso a servicio de cirugía plástica

El 12/04/13 en reunión con cirugía plástica se decide reconstrucción con colgajo de dorsal ancho + rotación de cuero cabelludo + delto pectoral

IDX: schwannoma maligno pT2N0M0

Intervención quirúrgica: 08/05/13

Primer tiempo quirúrgico (cabeza y cuello- neurocirugía) resección oncológica de schwannoma cervical + resección de músculo esternocleidomastoideo músculos pre-vertebrales + rafia de duramadre

Hallazgos:

- Tumor de 20 cm x 15 cm, no infiltra tabla externa del cráneo
- Apertura de la duramadre

Segundo tiempo quirúrgico: (Cirugía plástica): reconstrucción cervical inmediata con colgajo de dorsal ancho izquierdo tamaño de la pastilla cutánea (20 cm x 14 cm) y rotación de cuero cabelludo + injerto cutáneo de espesor parcial en el área donante.

Hallazgos:

- Defecto cutáneo cervical y occipital de 20 cm x 13 cm

Biopsia # 3526 al 3528-13 (09/05/13)

Tumor región occipital. Resección # 3526-13

- Neoplasia mesenquimática maligna: sarcoma de alto grado patrón fusocelular compatible con tumor maligno de la vaina del nervio periférico
- Tamaño tumoral de 21,3 cm x 16,5 cm x 11 cm.
- Índice mitótico de 6 en 20 campos de 40 X
- Bordes de resección inferior medial y profundos con presencia de tumor, resto de los bordes de resección, libres de lesión
- Embolismo vascular sanguíneo no observado
- Piel ulcerada con presencia de infiltración de tumor

NOTA: Se requiere estudios de inmunohistoquímica

Margen adicional profundo # 3527-13

- Tejido fibromuscular con presencia de infiltración por sarcoma de alto grado y necrosis tumoral

Adenopatía sub- occipital derecha # 3528- 13:

- Ganglio linfático con hiperplasia folicular y sinusoidal reactiva libre de tumor

Paciente en posoperatorio inmediato pasa a unidad de cuidados posoperatorios intubado en ventilación mecánica bajo efecto de sedación y relajación neuromuscular, hemodinámicamente estable permaneció 8 días en UCEPO evolucionando satisfactoriamente siendo extubado el 13/05/13 tolerando el procedimiento y pasa a hospitalización de piso, al 10 día de posoperatorio se diagnostica fístula de líquido cefalorraquídeo, la cual fue tratado con acetazolamida obteniendo buena respuesta con disminución progresiva de líquido céfalo raquídeo y úlceras de presión en región temporal izquierda y dehiscencia a través de trayecto fistuloso. Permanece 31 días hospitalizado evolucionando de satisfactoriamente evaluado por servicio de rehabilitación sugiriendo recomendaciones y plan de terapia, neurocirugía recomienda uso de inmovilizador cervical

y egresa el 22/06/13 al tener dispositivo de inmovilización cervical.

DISCUSIÓN

La literatura informa reconstrucciones en el área cérvico-facial de todo tipo con el colgajo miocutáneo del músculo dorsal ancho, ya sea como técnica única o combinando otros colgajos. El gran espectro de indicaciones refleja la gran versatilidad de este colgajo en localizaciones que abarcan desde la clavícula hasta muy alejadas de su arco de rotación, como la región fronto-orbitaria^(1,2).

El colgajo dorsal ancho se ha convertido en caballo de batalla de la cirugía oncológica reconstructiva en numerosos centros de todo el mundo debido a sus innumerables ventajas en comparación con otras técnicas de reconstrucción, entre las que se menciona la reconstrucción inmediata de grandes defectos, su uso pediculado y libre (como pocos), disposición de grandes superficies de piel (hasta de 30 cm × 20 cm)⁽³⁾, gran volumen de tejido, piel desprovista de vellos, sitio donante que no afecta la apariencia del paciente (importante sobre todo en la mujer), gran arco de rotación, excelente movilidad y rotación de 180°; también puede obtenerse doble paleta de piel, pedículo distante de todo campo de radioterapia, puede usarse combinado sin comprometer la viabilidad de otros colgajos, como los microvascularizados, puede elevarse simultáneamente con otros colgajos que dependen del mismo pedículo, como los del serrato anterior, la costilla, la escápula y la cresta iliaca; y, más todavía, presenta buena tolerancia a la radioterapia posoperatoria⁽⁴⁾.

En cuanto al pedículo vascular, este es constante y rara vez es afectado por la ateromatosis; también es largo y de buen diámetro (arteria 2 mm a 4 mm y vena 2,5 mm a 4,5 mm), con posibilidad de vascularización por la rama del serrato.

El tiempo promedio de hospitalización con esta técnica es de siete a 21 días, por lo que se justifica como cirugía paliativa o sanitaria de lesiones avanzadas. Otras ventajas son que se puede reconstruir el espesor total de lesiones de la cavidad bucal o faríngea y se evita la desviación excesiva de la mandíbula en las bucofaringectomías transmaxilares, sin reconstrucción ósea, donde a su vez sirve de protección a los vasos del cuello tras un vaciamiento radical^(3,5).

Con la experiencia se puede constatar que muy pocos defectos de piel, mucosas o partes blandas en la región cérvico facial no pueden ser resueltos con el colgajo dorsal ancho en cualquiera de sus combinaciones, incluidos aquellos en los que tradicionalmente se utiliza colgajo del pectoral mayor solo; además, tiene mayor alcance cefálico y extensión de piel con menos volumen, entre otras ventajas. El dominio de esta técnica ofrece al cirujano de cabeza y cuello un amplio margen de posibilidades reconstructivas.

La prevención y manejo oportuno de las complicaciones constituye la base de la experiencia, donde el diseño es único en cada paciente. Los cirujanos deben esforzarse por lograr los mejores resultados estéticos y funcionales en busca de una mejor calidad de vida de los enfermos. La curva de aprendizaje del cirujano y la plétora de información en la literatura llevan al perfeccionamiento en la toma de decisiones y ejecución de los procedimientos.

REFERENCIAS

1. Olivari N. The latissimus flap. *Br J Plast Surg.* 1976;29(2):126-128.
2. Schneider WJ, Hill HL Jr, Brown RG. The latissimus dorsi myocutaneous flap for breast reconstruction. *Br J Plast Surg.* 1977;30(4):277-281.

-
3. Deprez JD, Kiehn CL, Eckstein W. Closure of large meningocele defects by composite skin muscle flap. *Plast Reconstr Surg.* 1971;47(3):234-238.
 4. McCraw JB, Penix JD, Baker JW. Repair of major defects of the chest wall and spine with the latissimus dorsi myocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg.* 1978;62(2):197-206.
 5. Quillen CG, Shearin JC, Giorgiade NC. Use of the latissimus dorsi myocutaneous island flap for reconstruction of the head and neck area: Case report. *Plast Reconstr Surg.* 1978;62(1):113-117.

LINFOMA ÓSEO PRIMARIO DE CALCÁNEO DESCRIPCIÓN DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

DONNERYS RIVAS, STEVEN AYESA, EMELISSA SOSA, RICARDO GONZÁLEZ, LUIS YÁNEZ, HÉCTOR JIMÉNEZ

INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO" VALENCIA, ESTADO CARABOBO

RESUMEN

El linfoma óseo primario es una entidad muy rara, la mayoría de los casos de compromiso óseo son parte de la diseminación sistémica de una neoplasia linfoide. Su definición como entidad fue reconocida hasta 1937 y su diagnóstico diferencial con otras neoplasias de células redondas, como el tumor de Ewing, el tumor neuroectodérmico periférico maligno o el rhabdomyosarcoma, fue difícil hasta el advenimiento de estudios inmunohistoquímicos. Los linfomas óseos primarios presentan una edad promedio de 39 a 56 años y predominio en hombres. Las localizaciones más frecuentemente encontradas por otros autores son: mandíbula y maxilar, fémur, huesos pélvicos, húmero y columna lumbar, seguidos por tibia, costillas y cráneos. No encontramos en la revisión de la literatura la localización en el hueso calcáneo. La supervivencia a 5 años se reporta en 44 %-75 %. Presentamos el caso de una paciente femenina vista y tratada en nuestra institución.

PALABRAS CLAVE: Linfoma, óseo, calcáneo, tratamiento, quimioterapia.

SUMMARY

The primary bone lymphoma is a rare entity; in the majority of the cases of bone commitment are parts of the systemic spread of a lymphoid neoplasia. Its definition as an entity was recognized until the year 1937 and its differential diagnosis with other neoplasms of round cells, such as the Ewing tumor, the malignant peripheral neuroectodermal tumor and the rhabdomyosarcoma, was difficult until the advent of immunohistochemically studies. Primary bones lymphomas have an average age of 39 to 56 years and prevalence in men, locations most frequently encountered by other authors are: Mandible and maxilla, femur, pelvic bones, humerus and lumbar spine, followed by ribs and skulls. Location in the calcaneus bone we found in the literature review. The 5 year survival is reported in 44 % - 75 %. We present the case of a female patient seen and treated in our institution.

KEY WORDS: Lymphoma, bone, calcaneus, treatment, chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

Los linfomas primarios de hueso son una presentación muy rara, representan solo un 0,97 %-3,4 % del total de tumores malignos óseos ^(1,2). Constituyen un 4,7 %-5 % de los linfomas extraganglionares en adultos ^(3,4) y un 3 % en niños ⁽⁵⁾. La localización ósea ocupa el cuarto o quinto lugar de los

Recibido: 15/02/2016 Revisado:18/03/2016

Aceptado para publicación:20/07/2016

Correspondencia: Dra. Donnerys Rivas. Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño", antigua colonia psiquiátrica de Bárbula, Naguanagua, Valencia. Tel: 04144598367. E- mail: donnerys@hotmail.com

linfomas de presentación extraganglionar, después del tracto gastrointestinal, piel, SNC, pulmón y glándula salival, sin considerar aquellos de presentación en amígdalas y anillo de Waldeyer ^(3,6).

El linfoma óseo primario se define como aquel caso en el que se documente una lesión ósea única, sin evidencia de linfoma ganglionar o de síntomas generales que sugieran compromiso sistémico, por lo menos 6 meses después del diagnóstico de la lesión primaria ^(2,7,8).

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente femenina de 27 años de edad con antecedente de traumatismo de tobillo izquierdo hace 6 años. Consultó en marzo de 2011 por presentar dolor y aumento de volumen en pie izquierdo, progresivo, incapacitante, no atenuado. Al examen físico se evidencia aumento de volumen en región de ante-pie, bimalleolar y en talón de pie izquierdo, con edema regional, doloroso a la palpación. Se realiza estudio radiológico de pie izquierdo evidenciando lesión osteolítica que compromete hueso calcáneo con importante edema de partes blandas.

Se diagnostica inicialmente osteomielitis, en base a la clínica inflamatoria y el antecedente, sin embargo, no responde al tratamiento antibiótico instaurado; se le solicita gammagrama, en el cual se evidenciaba lesión osteoblástica intensamente activa en calcáneo izquierdo con aumento de la perfusión sanguínea y *pool* vascular, en donde no se descarta proceso de osteomielitis (Figura 1).

Se realiza una resonancia magnética nuclear (RMN) que mostraba LOE sólido con contornos irregulares localizado en el tejido celular subcutáneo en la región talar izquierda con invasión y erosión ósea del calcáneo izquierdo que posterior a la administración de gadolinio presenta realce heterogéneo de etiología neoproliferativa (Figura 2).

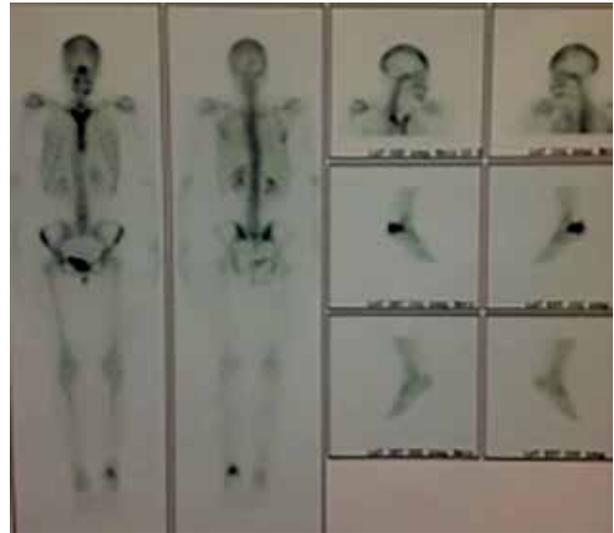


Figura 1. Gammagrama óseo.



Figura 2. RMN.

Ingresa a nuestro centro con nuevo estudio imaginológico de RMN de tobillo izquierdo cambio en la señal de intensidad en calcáneo izquierdo planteando la posibilidad diagnóstica de necrosis avascular y como diagnóstico diferencial proceso infeccioso tipo osteomielitis.

En vista de hallazgos se realiza protocolo

óseo de nuestro centro y el resultado de anatomía patológica reporta sin evidencia de células linfoideas atípicas ni criterios histológicos que sugieran compromiso medular por enfermedad linfoproliferativa. Se realizó estudio inmunohistoquímico el cual reportó: linfoma difuso de células grandes tipo B.

Recibe quimioterapia con esquema de primera línea R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) + metotrexate por 8 ciclos culminando en mayo de 2012. Posteriormente recibe radioterapia con campos laterales opuestos 4 000 cGy, a título de consolidación. Con respuesta satisfactoria. Paciente en seguimiento de 2 años libre de enfermedad.

DISCUSIÓN

El linfoma de hueso es una condición muy rara, mayoría de los casos de implicación del hueso es parte de la diseminación sistémica de las neoplasias linfoides. Esta definición fue reconocida como una entidad 1937⁽¹⁰⁾ y su diagnóstico diferencial con otros tumores de células redondas pequeñas, como el tumor de Ewing, tumor neuroectodérmico periférico maligno o rhabdomyosarcoma era difícil hasta el advenimiento de los estudios de inmunohistoquímica. Los linfomas primarios del hueso tienen una edad promedio de 39-56 años, la prevalencia en varones, con una relación hombre/ mujer 1,6-3:1. Las localizaciones más frecuentemente encontradas por otros autores son: mandíbula y maxilar superior, fémur, huesos de la pelvis, húmero y columna lumbar, seguido por la tibia, las costillas y cráneos^(2,11). No encontramos en la revisión de la literatura la localización en el calcáneo, por ello que presentamos este caso que además se presentó en una paciente femenina. La supervivencia a 5 años es de 44 %-75 %^(11,12).

REFERENCIAS

1. Márquez Medina D, Márquez Lobo B, Talavera Hernández MC, Blancas López-Barajas B, Sáez Medina I, García Puche JL. Linfoma de Hodgkin con afectación ósea. Comunicación de un caso y revisión de la literatura. *Oncología*. 2004;27(3):135-139.
2. [No author's listed]. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*. 1993;329(3):987-994.
3. Baar J, Burkes L, Gospodarowicz M. Primary non-Hodgkin's lymphoma of bone. *Semin Oncol*. 1999;26(3):270-275.
4. Yuste AL, Segura A, Lopez-Tendero P, Girones R, Montalar J, Gomez-Codina J. Primary Lymphoma of bone: A clinic-pathological review and analysis of prognostic factors. *Leuk Lymphoma*. 2004;45(4):853-855.
5. Dobson LS, Hancock H, Bright N, Robinson MH, Hancock BW. Localized non-Hodgkin's lymphoma: The Sheffield Lymphoma group experience (1970-1995). *Int J Oncol*. 1998;13(6):1313-1318.
6. Dubey P, Ha CS, Besa PC, Fuller L, Cabanillas F, Murray J, et al. Localized primary malignant lymphoma of bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37(5):1087-1093.
7. Dahlin DC, Unni KK. Bone tumors: General aspects and data on 8 542 cases. 4ª edición. Springfield IL: Charles C Thomas; 1986.
8. Limb D, Dreghorn C, Murphy JK, Mannion R. Primary lymphoma of bone. *Int Orthop*. 1994;18(3):180-183.
9. Ramadan KM, Shenker T, Sehn LH, Gascoyne RD, Connors JM. A clinic pathological retrospective study of 131 patients with primary bone lymphoma: A population-based study of successively treated cohorts from the British Columbia Cancer Agency. *Ann Oncol*. 2007;18(1):129-135.
10. Horsman JM, Thomas J, Hough R, Hancock BW. Primary bone lymphoma: A retrospective analysis. *Int J Oncol*. 2006;28(6):1571-1575.
11. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al, editores. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Ginebra, Suiza: WHO Press; 2014.
12. Dürr HR, Müller PE, Hiller E, Maier M, Baur A, Jansson V, et al. Malignant lymphoma of bone. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2002;122(1):10-16.

IMPACTO DEL GEN DE FUSIÓN *ETV6/RUNX1* EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PEDIÁTRICA

ROCÍO SILVA-CRUZ, LUCINA BOBADILLA-MORALES, JORGE ROMÁN CORONA-RIVERA, ALFREDO CORONA-RIVERA

LABORATORIO DE CITOGENÉTICA, GENOTOXICIDAD Y BIOMONITOREO INSTITUTO DE GENÉTICA HUMANA "DR. ENRIQUE CORONA RIVERA", DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y GENÓMICA, CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS DE LA SALUD, UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA. UNIDAD DE CITOGENÉTICA/SERVICIO DE HEMATOLOGÍA ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA, DIVISIÓN DE PEDIATRÍA, OPD HOSPITAL CIVIL DE GUADALAJARA "DR. JUAN I. MENCHACA". DOCTORADO EN GENÉTICA HUMANA, DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA MOLECULAR Y GENÓMICA, CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS DE LA SALUD, UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA, JAL

RESUMEN

La leucemia linfoblástica aguda, es una de las neoplasias hematológicas más comunes en niños. Entre las diversas alteraciones genéticas en ella, resalta el gen de fusión *ETV6/RUNX1* que produce una modificación de la diferenciación linfóide normal y que resulta de la alteración cromosómica estructural más frecuente en esta leucemia pediátrica, la t(12;21)(p13;q22). Aunque *ETV6/RUNX1* es considerado un factor genético de buena respuesta al tratamiento, su influencia en el pronóstico de leucemia linfoblástica aguda es controversial, porque parece contribuir a la ocurrencia de recaída tardía. Revisamos el papel que desempeña este gen de fusión en el inicio y desarrollo de esta leucemia así como los abordajes metodológicos genéticos y moleculares para la identificación de dicha alteración.

PALABRAS CLAVE: Leucemia, linfoblástica, aguda, *ETV6/RUNX1*, factor genético pronóstico

SUMMARY

The acute lymphoblastic leukemia is one of the most common hematological malignancies in childhood. Among the various genetic alterations in acute lymphoblastic leukemia, the fusion gene *ETV6/RUNX1*, produces a modification of the normal lymphoid differentiation and it results from the most common structural chromosomal abnormality in the pediatric acute lymphoblastic leukemia, the t(12;21)(p13;q22). Although *ETV6/RUNX1* considered a genetic factor of good response to treatment, its influence on the prognosis of the acute lymphoblastic leukemia is controversial because it appears to contribute to the occurrence of late relapse. We review the role of this gene fusion in initiation and development of acute lymphoblastic leukemia as well as genetic and molecular methodological approaches for identifying such alteration.

KEY WORDS: Leukemia, lymphoblastic, acute, *ETV6/RUNX1*, genetic factor, prognosis.

INTRODUCCIÓN

Debido a que la leucemia linfoblástica aguda (LLA) constituye una causa común de cáncer en edad pediátrica, el estudio de los cambios genéticos que permiten alteraciones en el desarrollo linfóide constituye parte indispensable de su abordaje en el diagnóstico, asignación de riesgo,

Recibido: 02/04/2016 Revisado: 18/05/2016

Aceptado para publicación: 15/07/2016

Correspondencia: Dr. Alfredo Corona Rivera.
Laboratorio de Citogenética, Genotoxicidad y Biomonitorio y Clínica de Asesoramiento Genético, Instituto de Genética Humana Dr. Enrique Corona Rivera, Departamento de Biología Molecular y Genómica División de Disciplinas Básicas. Centro Universitario Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara, Sierra Mojada, 950, S.L., Edif. P, segundo nivel C.P. 44340, Tel: 10585200, Guadalajara, Jal.
E-mail: alcoronar@gmail.com

selección de tratamiento y seguimiento. Entre los cambios genéticos asociados a desarrollo linfoide se encuentra *ETV6/RUNX1*. Dicho gen de fusión es considerado factor genético controversial debido a su papel en el desarrollo de LLA y la recaída tardía ⁽¹⁻⁴⁾.

LLA EN EDAD PEDIÁTRICA

La LLA, es la forma de cáncer pediátrico más común en países desarrollados, y en promedio representa un cuarto de todas las neoplasias malignas diagnosticadas en menores de 15 años de edad ^(5,6). En México, la leucemia se presenta en aproximadamente el 49,8 % de casos de cáncer pediátrico, LLA constituye el tipo de leucemia más frecuente en niños de todas las edades ⁽⁷⁾.

La presentación clínica de LLA en el caso de los niños es inespecífica, los signos y síntomas son consecuencia de la falla medular y la afectación a órganos blanco ⁽⁸⁻¹⁰⁾. El abordaje de LLA al diagnóstico y seguimiento reconoce la necesidad de integrar citomorfología, inmunofenotipo y la búsqueda de alteraciones genéticas, que permiten la implementación de estrategias de tratamiento más eficientes. Esto ha llevado a tasas de cura cercanas al 85 % entre los pacientes pediátricos con LLA ⁽¹¹⁾. Desafortunadamente cerca del 20 % de los pacientes recaerá, y del total de pacientes en recaída sólo un tercio alcanzará la segunda remisión ^(12,13).

La severidad de la LLA y el riesgo de recaída se han relacionado con factores socioeconómicos y condiciones intrínsecas al paciente que determinan en buena parte el curso de la enfermedad, entre las cuales se encuentran la edad (menores de 1 año de edad, mayores de 10 años de edad y adolescentes tienen mayor riesgo), conteo leucocitario, la raza y los cambios genéticos presentes al diagnóstico ⁽¹⁴⁾. La información obtenida de estos datos permite clasificar a los pacientes en cuanto a riesgo (riesgo alto o bajo de recaída) para el establecimiento adecuado del tratamiento ⁽⁵⁾. Además, la respuesta al

tratamiento varía de acuerdo al grupo etario; los adolescentes muestran menor apego y tolerancia al tratamiento y parecen tener mejor respuesta a los esquemas pediátricos que a los regímenes de adultos ⁽¹⁴⁾.

La LLA es clasificada idealmente de acuerdo a las condiciones morfológicas celulares, a la integración de resultados genéticos y evaluación clínica del paciente. Si sólo se tiene acceso a evaluación citomorfológica de las células leucémicas, la opción es la clasificación citomorfológica FAB (*French-American-British*) que reconoce tres tipos específicos de LLA, llamados L1, L2 y L3. La mayor parte de los casos de LLA muestran características morfológicas compatibles con los subtipos L1 y L2, asociados a LLA de precursores de células B y una minoría, a precursores de células T ⁽¹⁵⁾. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o *World Health Organization (WHO)*, por sus siglas en inglés ⁽²⁰⁰⁸⁾ considera la presencia de alteraciones genéticas e inmunofenotípicas en células leucémicas, y la presencia de 20 % de linfoblastos en médula ósea. Además pondera las alteraciones genéticas en el diagnóstico y manejo de LLA ^(15,16). De los genes involucrados en LLA (Cuadro 1), el gen de fusión *ETV6/RUNX1* está presente en el 25 % de los casos de LLA infantil ⁽¹⁾.

ETV6/RUNX1 EN EL ESPECTRO DE ALTERACIONES GENÉTICAS DESCRITAS EN LLA DE CÉLULAS B

Todo proceso neoplásico eventualmente presenta cambios genéticos asociados a mecanismo que permiten la proliferación y supervivencia de las células malignas ^(17,18). La LLA, surge a partir alteraciones genéticas (divididas en cromosómicas y génicas) y epigenéticas específicas asociadas a la activación o represión de genes blanco que intervienen en la diferenciación linfoide, supresión de tumores,

Cuadro 1. Clasificación de leucemia linfoblástica aguda de acuerdo a WHO (2008).

CATEGORÍAS	TIPO	GENES	PRONÓSTICO
Leucemia linfoblástica B/linfoma, con anomalías genéticas recurrentes	LL-B con t(9;22)(q34;q11.2)	[BCR-ABL1] [MLL]	Pobre Pobre
	LL-B con t(v;11q23)		
	LL-B con t(12;21)(p13;q22)	[ETV6-RUNX1]	Bueno
	LL-B con hiperdiploidía	-	Bueno
	LL-B con hipodiploidía	-	Pobre
	LL-B con t(5;14)(q31;q32)	[IL3-IGH]	Pobre
	LL-B con t(1;19)(q23;p13.3)	[TCF3-PBX1]	Pobre->Bueno
Leucemia linfoblástica B/linfoma, sin anomalía recurrente (“not otherwise specified”)	Anomalías genéticas no recurrentes o no detección.	-	-
Leucemia linfoblástica T/linfoma	LL-T	[TCR alfa, beta, delta, gama], otros	Pobre

LL-B: leucemia linfoblástica de células B. LL-T: leucemia linfoblástica de células T.

control del ciclo celular, apoptosis y/o vías de señalización, que como consecuencia modifican las redes de regulación normal de diferenciación hematopoyética ^(5,6,19-21).

DIFERENTES ALTERACIONES GENÉTICAS EN LA LLA Y MECANISMO DE PRODUCCIÓN DE *ETV6/RUNX1*

Los pacientes pediátricos con LLA de células B presentan aberraciones cromosómicas en 75 % a 80 % de los casos. Los tipos de alteraciones citogenéticas suelen ser diferentes según el grupo etario e incluyen euploidías, aneuploidías (hiperdiploidía, hipodiploidía) y rearrreglos

estructurales, principalmente translocaciones. Las alteraciones genéticas estructurales más frecuentes en LLA incluyen: translocaciones cromosómicas [t(12;21) origen de *ETV6/RUNX1*, t(1;19) origen de *TCF3/PBX1*, t(9;22) origen de *BCR/ABL1*] y rearrreglos de *MLL*. La heterogeneidad de estas alteraciones genéticas determina el curso de la LLA. Cada tipo de modificaciones genéticas es dependiente en forma diferente de otros cambios genéticos para el desarrollo de leucemia, así los rearrreglos de *MLL* requieren muy pocas alteraciones genéticas adicionales y por el contrario genes como *BCR/ABL1* y *ETV6/RUNX1* requieren más alteraciones

para leucemogénesis ^(3,10, 19, 22,23).

En la práctica, el reto habitual es la detección del mayor número posible de alteraciones genéticas para cada caso particular, con la consecuente asignación de riesgo y establecimiento del mejor tratamiento. El 75 % de las alteraciones genéticas que se presentan en LLA pueden ser detectadas mediante cariotipo, FISH y técnicas moleculares. Las genéticas pueden ser detectadas en el DNA con estrategias diversas de análisis molecular de integridad o expresión de genes, utilizando métodos tales como reacción en cadena de la polimerasa (PCR), secuenciación, amplificación de sondas de ligando múltiple (MLPA), o secuenciación masiva (NGS); para el estudio de los cromosomas se requiere de estrategias de análisis celular (cariotipo) o moleculares/citológicas [hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), microarreglos] ^(3,14).

Como posible resultado de las translocaciones cromosómicas, se encuentran los genes de fusión. La expresión de estos genes de fusión da origen a proteínas quiméricas, las cuales muestran cambios en estructura y función en comparación con proteínas normales ⁽²⁴⁾. La t(12;21) descrita en 1994, es el rearrreglo cromosómico más frecuente en LLA de células B, se estima que se encuentra en el 25 % de los casos de LLA en niños. Este rearrreglo cromosómico da como resultado la fusión de dos genes implicados en la hematopoyesis: *ETV6* y *RUNX1* ^(10,22,25). *ETV6/RUNX1* es el gen de fusión identificado de forma más frecuente en pacientes con LLA, en edades de entre 1 y 4 años de edad. Esta cifra va en decremento conforme aumenta la edad de los pacientes, llegando a 13 % en pacientes de 18 años de edad ^(2,24,25). Los reportes de frecuencia varían entre el 6 % y el 34,9 % de los casos de LLA, dependiendo de la población estudiada ⁽²⁵⁾. Se ha reportado que la frecuencia de *ETV6/RUNX1* en población de niños con LLA en México (8,7 %), es menor en comparación con poblaciones diferentes a la hispana ⁽²⁶⁾.

La fusión parcial de estos dos genes, involucra puntos de ruptura clásicos. Para *ETV6*, se han descrito punto de ruptura común entre los exones 5 y 6, (en un número limitado de casos se ha reportado punto de ruptura en el exón 4). En el caso de *RUNX1*, el punto de ruptura suele darse en el intrón 1 (se han reportado rupturas en el intrón 2). De acuerdo a lo anterior, en la mayoría de los pacientes con este rearrreglo, el gen de fusión resultante consiste en la unión del exón 5 del *ETV6* y el exón 2 de *RUNX1* (Figura 1) ^(27,28).

La t(12;21) involucra a los cromosomas 12p13 y 21q22. Estas dos regiones cromosómicas contienen a los genes *ETV6* (ubicado en el cromosoma 12) y *RUNX1* (localizado en el cromosoma 21). Este rearrreglo génico une la porción 5' de *ETV6* y casi la totalidad de *RUNX1*. Ambos genes son reguladores importantes en el proceso de hematopoyesis. *RUNX1* es miembro de familia de unión a factores de transcripción, es parte clave en procesos de diferenciación hematopoyética y *ETV6* es un factor de transcripción requerido para la hematopoyesis realizada en médula ósea ^(25,29).

De *RUNX1*, se sabe que es miembro de la familia de factores de transcripción de unión por heterodímeros, es uno de los factores más importantes relacionados con la diferenciación hematopoyética durante período embrionario. Su participación es importante en la diferenciación de células endoteliales a células madre hematopoyéticas, posteriormente regula la progresión de dichas células y emprende la diferenciación de las células de líneas mieloide y linfoide. Lo anterior, es posible gracias a que interacciona con diversos factores de transcripción, tanto para su activación como su represión ⁽⁴⁾. Entre las interacciones que se conocen de *RUNX1* se encuentran la que tiene con p300/CBP (el cual se propone como coactivador de *RUNX1*) ⁽³⁰⁾ y la que guarda con mSin3A y HDACs (para mecanismo de represión) ^(31,32). En el caso de *ETV6*, este codifica para un

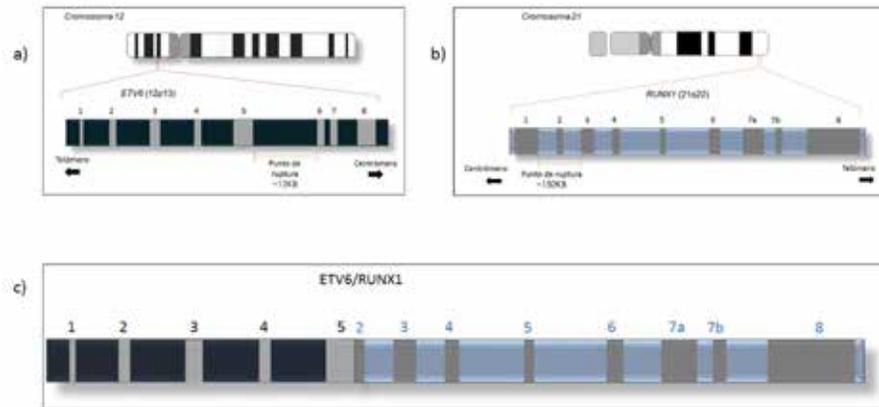


Figura 1. Puntos de ruptura y fusión de *ETV6* y *RUNX1*. a) Localización de *ETV6* en el cromosoma 12, se expone la zona común descrita de punto de ruptura del *ETV6*. b) Localización de *RUNX1* en el cromosoma 21, se expone la zona común descrita de punto de ruptura del *RUNX1*. c) Forma común del gen de fusión *ETV6/RUNX1*. En tono gris se pueden apreciar los exones de ambos genes.

represor transcripcional que posee dos dominios funcionales: un dominio C terminal de unión al ADN, que reconoce regiones promotoras en genes blanco y un dominio N terminal con homodimerización indispensable para represión transcripcional. La regulación que ejerce *ETV6* es parte indispensable en el crecimiento y diferenciación celular. Deleciones o mutaciones de *ETV6* resultan en pérdida de su expresión y por tanto en una inadecuada regulación en la hematopoyesis^(33,34).

La función alterada producto de este gen de fusión da como resultado una inhibición activa de los promotores regulados por *RUNX1*; la proteína tiene un componente oncogénico mediado por cambio en la naturaleza y cantidad de factores transcripcionales que son reclutados para la regulación de otros genes blanco implicados en la diferenciación de células multipotenciales hematopoyéticas, la alteración en la regulación hace que *RUNX1* pase de ser modulador transcripcional a represor transcripcional^(35,36).

En cuanto a su identificación la t(12;21),

es una translocación que difícilmente puede ser identificada a nivel de citogenética convencional⁽³⁷⁾. El cariotipo tiene una sensibilidad del 6 %, debido a la morfología que adquieren los cromosomas obtenidos de médula ósea y a la resolución que en sí ofrece el cariotipo; por lo cual, el abordaje de una muestra de paciente con leucemia debe ser evaluada de preferencia con técnica FISH, debido a que esta última muestra una sensibilidad mayor (21 %) comparado con cariotipo para la identificación de este rearrreglo^(24,38). Además, mediante FISH es posible incluso identificar otro tipo de rearrreglos como ganancias o deleciones de los genes involucrados con o sin la presencia de *ETV6/RUNX1*. Adicionalmente, se han reportado casos en los cuales dicho gen de fusión no ha sido identificado con los de estudios citogenéticos comentados previamente pero sí mediante estudio molecular tipo RT-PCR, lo anterior parece ser consecuencia de la dificultad para identificar una señal tan pequeña con un filtro de doble paso en el estudio FISH⁽³⁷⁾.

***ETV6/RUNX1* E IMPLICACIONES CLÍNICO-BIOLÓGICAS DE LLA DE CÉLULAS B**

Este gen de fusión tiene un especial interés en el momento del diagnóstico para el establecimiento de riesgo y también para la selección del tratamiento. El factor pronóstico que se asigna a *ETV6/RUNX1* aún es incierto y ampliamente discutido⁽³⁹⁾. Sobre su papel en la evolución de LLA, un estudio con líneas celulares reportó que *ETV6/RUNX1* activa la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR, lo cual parece desempeñar un papel importante en el mantenimiento de la enfermedad. Los resultados mostraron que cuando se suprimió la proteína que resulta de la expresión de *ETV6/RUNX1* en líneas celulares, la proliferación y supervivencia disminuyeron⁽⁴⁰⁾. Aunado a lo anterior, estudios previos han relacionado la presencia de *ETV6/RUNX1* con factores clínicos y biológicos en LLA pediátrica (como edad, inmunofenotipo y conteo leucocitario), y han mostrado diferencias entre los grupos con presencia o ausencia de este gen de fusión; los factores conocidos como de

buen pronóstico suelen encontrarse de forma más frecuente en los casos positivos para *ETV6/RUNX1*⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

En los casos de pacientes menores de 1 año de edad, la presencia de *ETV6/RUNX1* no parece ofrecer el pronóstico favorable que se asigna a niños mayores (en estos casos los factores de asignación de riesgo están determinados por la edad y características clínicas)⁽⁴⁴⁾. Por el contrario, la presencia de *ETV6/RUNX1* en niños de 1 a 9 años de edad, es considerada como una de las anomalías genéticas favorables en cuanto al pronóstico. La presencia de ciertos genes de fusión como *ETV6/RUNX1* y *BCR/ABL1* en LLA, pueden encontrarse por años antes de que se manifieste clínicamente la leucemia^(5,14,22).

Las etapas, el manejo y los desenlaces posibles de LLA de células B se indican en la Figura 2. Se observa también que la recaída puede suceder en cualquier momento terapéutico. Estudios previos exponen las diferencias que existen en la remisión y el riesgo de recaída para los pacientes que son portadores de la t(12;21). Para

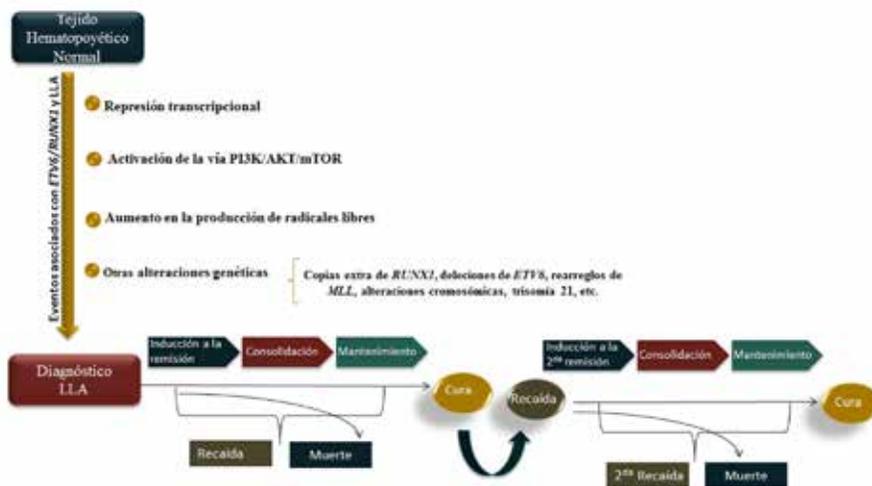


Figura 2. Evolución de pacientes con LLA de células B. Se muestran eventos asociados a *ETV6/RUNX1* que permiten la transformación hematológica para el desarrollo de LLA y se exponen las etapas de tratamiento y seguimiento así como los posibles eventos en el curso de la LLA.

algunos, la intensificación en el tratamiento no depende de la presencia o ausencia de este gen de fusión y para otros se debe tener presente que incluso los casos que son considerados de bajo riesgo necesitan cierto grado de intensificación en el tratamiento con el fin de evitar recaída. En otro punto de interés, se ha expuesto que no hay diferencias significativas en cuanto a la supervivencia y al período libre de eventos en presencia o ausencia de *ETV6/RUNX1* ^(5,22,39) e incluso se ha reportado que no hay diferencia significativa independientemente del grupo de riesgo que se asigne al paciente en presencia de este gen de fusión ⁽⁴⁵⁾.

Este rearrreglo cromosómico ha sido identificado en recién nacidos y en individuos adultos sanos; esto y lo previamente descrito, hacen que su presencia continúe siendo tema de discusión. Se ha considerado que la identificación de *ETV6/RUNX1* se debe a falsos positivos en los resultados de citogenética molecular ⁽⁴⁶⁾. Al respecto de este punto, es conocido que en estudios de gemelos monocigóticos, la presencia de *ETV6/RUNX1* en ambos, apoya el hecho del origen prenatal del rearrreglo en una clona preleucémica. Además se conoce que la presencia de otras anomalías génicas secundarias contribuye a leucemogénesis en los casos positivos para *ETV6/RUNX1* ^(44,47). De esta forma la posibilidad del desarrollo de LLA está relacionada con la teoría del segundo golpe, hay reportes que indican que la leucemia puede presentarse incluso 10 años después y se requiere la presencia de un evento genético secundario para que se desarrolle la patología ^(14,29,48).

Por otra parte, se ha observado que el número de mutaciones requeridas para LLA depende en cierta parte de los genes afectados e involucrados en la patología. Los casos con presencia de los genes de fusión *ETV6/RUNX1* y *BCR/ABL1*, requieren entre 6 y 8 lesiones por caso para inducir transformación leucémica ^(5,14). Adicionalmente, se ha propuesto

que la presencia de *ETV6/RUNX1* predispone a un aumento en la producción de radicales libres y como consecuencia rompimientos de doble hebra en el ADN, estos rompimientos son prerequisite para mutagénesis, que a su vez es causa de otras alteraciones genéticas ⁽²⁹⁾. Existen reportes que muestran que alrededor del 80 % de los casos positivos para *ETV6/RUNX1*, en la primera evaluación de LLA, se encuentran otras alteraciones génicas en alguno de los genes involucrados en la translocación. En el caso de *RUNX1*, el 23 % de los casos con la translocación presentan copias extra de este gen ^(49,50), se han reportado también deleciones de *ETV6*, alteraciones cromosómicas (numéricas y estructurales), anomalías de *MLL* ⁽⁵¹⁾, trisomía 21 ⁽⁵²⁾ y en otros casos con *iAMP21* se observan de 6 a 10 copias de *RUNX1* incluso sin la presencia de *ETV6/RUNX1* ⁽⁵³⁾.

En cuanto a la posibilidad de recaída, aún es tema complicado el riesgo que se ha asignado a la presencia de *ETV6/RUNX1*. Se ha reportado que aproximadamente el 20 % de los pacientes que son positivos para *ETV6/RUNX1* recaen, aunque actualmente con la intensificación en los protocolos de tratamiento la frecuencia de recaída en LLA de pacientes positivos para *ETV6/RUNX1* ha mostrado decremento. Por otro lado, en los casos positivos para *ETV6/RUNX1*, no se han encontrado diferencias significativas por género referentes a la presencia de recaída a 5 años ni al tipo de recaída por localización, sin embargo, se ha reportado que en el caso de los varones, el riesgo de recaída aislada a testículo después de 36 meses es mayor en los casos que son positivos para *ETV6/RUNX1* ⁽⁵⁴⁾. *ETV6/RUNX1* se ha identificado como la alteración genética en clona preleucémica minoritaria al diagnóstico que emerge en la recaída, la cual suele ser tardía; aproximadamente el 80 % de los casos de recaída tardía con *ETV6/RUNX1* logran ser tratados con éxito ⁽¹¹⁾. En cuanto a los cambios al diagnóstico y la recaída, se han

asociado variaciones en el número de copias, las cuales suelen ser más en la recaída comparadas con el diagnóstico, aunque en el 78,6 % se relacionó un ancestro común. Las variaciones en el número de copias se ha relacionado con genes que permiten el desarrollo de leucemia y la resistencia a tratamiento, tales como *NR3C1* y *BMF*⁽⁵⁵⁾. Además, en modelos experimentales con *ETV6/RUNX1* se han reportado defectos en los receptores de glucocorticoides, mostrando poca respuesta y con subsecuente recaída. En el entorno clínico es sabido que la resistencia a glucocorticoides durante la recaída suele depender de una resistencia a drogas⁽⁵⁶⁾.

Todo lo anterior posiciona a *ETV6/RUNX1* como una de las anomalías genéticas más trascendentales en el diagnóstico y manejo de LLA en niños, y es por ello que constituye uno de los ejes principales de investigación en diversas partes del mundo.

CONCLUSIONES

La LLA es el tipo de leucemia más frecuente en población pediátrica de México, como cualquier tipo de cáncer es el resultado de la interacción de diferentes condiciones tanto intrínsecas como extrínsecas al paciente, los factores genéticos son determinantes en el curso de la misma pues establecen evolución, riesgo y respuesta al tratamiento. Con una frecuencia de presentación aproximada al 25 % en los casos de LLA en niños, *ETV6/RUNX1* constituye una de las alteraciones genéticas importantes por su implicación clínica. Es el resultado de la fusión de dos genes implicados en diferenciación hematopoyética y control transcripcional. Su presencia al diagnóstico es considerada como buen factor pronóstico para la respuesta al tratamiento en niños de 1 a 9 años de edad. Es conocido que para el desarrollo de leucemogénesis es necesaria la presencia de otras lesiones adicionales al genoma (las cuales pueden

ser resultado de las condiciones de mutagénesis que se han relacionado con *ETV6/RUNX1*) y que *ETV6/RUNX1* puede encontrarse varios años antes del diagnóstico, incluso de forma prenatal. Sin embargo, es sumamente controversial para el pronóstico de recaída tardía. *ETV6/RUNX1* ha sido identificado como clona minoritaria al diagnóstico con emergencia en la recaída. En los casos de recaída con *ETV6/RUNX1*, el 80 % logra la segunda remisión. De ahí que en la práctica diaria el pronóstico que se asigna a *ETV6/RUNX1* es incierto y ampliamente discutido. Lo anterior parece estar relacionado con factores clínicos y biológicos de LLA pediátrica, a las diferencias entre los grupos con presencia o ausencia de este gen de fusión y los factores favorables que suelen encontrarse en los casos positivos para *ETV6/RUNX1*.

ETV6/RUNX1 es difícilmente identificado en citogenética convencional, requiere la utilización de FISH y de técnicas moleculares para su estudio. Gracias a la aplicación de dichas técnicas se han identificado ganancias o deleciones de los genes implicados, anomalías en *MLL*, trisomía o amplificaciones del cromosoma 21; debido a esto es que el abordaje ideal para un paciente con diagnóstico y seguimiento de LLA pediátrica debe realizarse tanto por citogenética como por biología molecular, con el fin de garantizar la identificación del mayor número de alteraciones genéticas posibles y relacionarlas adecuadamente con la presentación clínica de cada caso particular.

REFERENCIAS

1. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: An update. *J Clin Oncol.* 2011;29(5):551-565.
2. Alonso CN, Gallego MS, Rossi JG, Medina A, Rubio PL, Bernasconi AR, et al. RT-PCR diagnosis of recurrent rearrangements in pediatric acute lymphoblastic leukemia in Argentina. *Leuk Res.* 2012;36(6):704-708.

3. Mullighan CG. The molecular genetic makeup of acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:389-396.
4. Rossetti S, Sacchi N. RUNX1: A microRNA Hub in normal and malignant hematopoiesis. *Int J Mol Sci*. 2013;14(1):1566-1588.
5. Pui CH. Recent research advances in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Formos Med Assoc*. 2010;109(11):777-787.
6. Sherborne AL, Hemminki K, Kumar R, Bartram CR, Stanulla M, Schrappe M. Rationale for an international consortium to study inherited genetic susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2011;96(7):1049-1054.
7. Rivera-Luna R, Shalkow-Klincovstein J, Velasco-Hidalgo L, Cárdenas-Cardós R, Zapata-Tarrés M, Olaya-Vargas A, et al. Descriptive epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. *BMC Cancer*. 2014;14:790.
8. Henze G, von Stackelberg A. Relapsed acute lymphoblastic leukemia. En: Ching-Hon Pui, editor. *Childhood Leukemias*. Memphis Tennessee: Cambridge University Press; 2006.p.473-486.
9. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia. En: Ching-Hon Pui, editor. *Childhood Leukemias*. Memphis Tennessee: Cambridge University Press; 2006.p.439-472.
10. Woo JS, Alberti MO, Tirado CA. Childhood B-acute lymphoblastic leukemia: A genetic update. *Exp Hematol Oncol*. 2014;3:16.
11. Bhojwani D, Pui CH. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):e205-217.
12. Bhatia S, Landier W, Shangguan M, Hageman L, Schaible AN, Carter AR, et al., Non adherence to oral mercaptopurine and risk of relapse in hispanic and non-hispanic white children with acute lymphoblastic leukemia: A report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2012;30(17):2094-2101.
13. Essig S, von der Weid NX, Strippoli MP, Rebholz CE, Michel G, Rueegg CS, et al. Health-related quality of life in long-term survivors of relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *PLoS One*. 2012;7(5):e38015.
14. Inaba H, Greaves M, Mullighan G. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013;381(9881):1943-1955.
15. Onciu M, Pui CH. Diagnosis and classification. En: Ching-Hon Pui, editor. *Childhood Leukemias*. Memphis Tennessee: Cambridge University Press; 2006.p.21-47.
16. Borowitz MJ, Chan J KC. Precursor lymphoid neoplasms. En: Swerdlow SH, Campo E, Harris LN, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. editores. *WHO classification of hematologic and lymphoid tissue*. 4ª edición. Lyon, France: WHO. International Agency for Research of Cancer (IARC); 2008.p.167-178.
17. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70.
18. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674.
19. Mullighan CG, Downing JR. Global genomic characterization of acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*. 2009;46(1):3-15.
20. Mullighan CG. New strategies in acute lymphoblastic leukemia: Translating advances in genomics into clinical practice. *Clin Cancer Res*. 2011;17(3):396-400.
21. Somasundaram R, Prasad MA, Ungerback J, Sigvardsson M. Transcription factor networks in B-cell differentiation link development to acute lymphoid leukemia. *Blood*. 2015;126(2):144-152.
22. Mullighan CG. Genomic analysis of acute leukemia. *Int J Lab Hematol*. 2009;31(4):384-397.
23. Shaikh MS, Ali SS, Khurshid M, Fadoo Z. Chromosomal abnormalities in Pakistani children with acute lymphoblastic leukemia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(9):3907-3909.
24. Carranza C, Granados L, Morales O, Jo W, Villagran S, Tinti D, et al. Frequency of the ETV6-RUNX1, BCR-ABL1, TCF3-PBX1, and MLL-AFF1 fusion genes in Guatemalan pediatric acute lymphoblastic leukemia patients and their ethnic associations. *Cancer Genet*. 2013;206(6):227-232.
25. Rahnemoon AR, Zaker F, Izadyar M, Ansari S, Poopak B, Tadvosyan Y. Prevalence of ETV6/RUNX1 fusion gene in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in Iran. *Iran J Pediatr*. 2013;23(6):681-686.
26. Pérez-Vera P, Salas C, Montero-Ruiz O, Frías S, Dehesa G, Jarquín B, et al. Analysis of gene rearrangements using a fluorescence in situ hybridization method in Mexican patients with acute lymphoblastic leukemia: Experience at a single institution. *Cancer Genet Cytogenet*. 2008;184(2):94-98.
27. van Dongen JJ, Macintyre EA, Gabert JA, Delabesse E, Rossi V, Saglio G, et al. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal

- residual disease. Report of the BIOMED-1 concerted action: Investigation of minimal residual disease in acute leukemia. *Leukemia*. 1999;13(12):1901-1928.
28. von Goessel H, Jacobs U, Semper S, Krumbholz M, Langer T, Keller T, et al. Cluster analysis of genomic *ETV6-RUNX1* (*TEL-AML1*) fusion sites in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 2009;33(8):1082-1088.
 29. Kantner HP, Warsch W, Delogu A, Bauer E, Esterbauer H, Casanova E, et al. *ETV6/RUNX1* induces reactive oxygen species and drives the accumulation of DNA damage in B cells. *Neoplasia*. 2013;15(11):1292-1300.
 30. Kitabayashi I, Yokoyama A, Shimizu K, Ohki M. Interaction and functional cooperation of the leukemia-associated factors AML1 and p300 in myeloid cell differentiation. *EMBO J*. 1998;17(11):2994-3004.
 31. Fenrick R, Amann JM, Lutterbach B, Wang L, Westendorf JJ, Downing JR, et al. Both TEL and AML-1 contribute repression domains to the t(12;21) fusion protein. *Mol Cell Biol*. 1999;19(10):6566-6574.
 32. Lutterbach B, Westendorf JJ, Linggi B, Isaac S, Seto E, Hiebert SW. A mechanism of repression by acute myeloid leukemia-1, the target of multiple chromosomal translocations in acute leukemia. *J Biol Chem*. 2000;275(1):651-656.
 33. Guidez F, Petrie K, Ford AM, Lu H, Bennett CA, MacGregor A, et al. Recruitment of the nuclear receptor corepressor N-CoR by the TEL moiety of the childhood leukemia-associated TEL-AML1 oncoprotein. *Blood*. 2000;96(7):2557-2561.
 34. Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani S, Spensberger D, de Knecht Y, Tang M, Löwenberg B, Delwel R. Somatic heterozygous mutations in *ETV6* (*TEL*) and frequent absence of *ETV6* protein in acute myeloid leukemia. *Oncogene*. 2005;24(25):4129-4137.
 35. Fischer M, Schwieger M, Horn S, Niebuhr B, Ford A, Roscher S, et al. Defining the oncogenic function of the TEL/AML1 (*ETV6/RUNX1*) fusion protein in a mouse model. *Oncogene*. 2005;24(51):7579-7591.
 36. Fuka G, Kauer M, Kofler R, Haas OA, Panzer-Grümayer R. The leukemia-specific fusion gene *ETV6/RUNX1* perturbs distinct key biological functions primarily by gene repression. *PLoS One*. 2011;6(10):e26348.
 37. Hahm C, Han SH, Mun YC, Seong CM, Chung WS, Huh J. *ETV6/RUNX1* rearrangement identified by RT-PCR without evidence on FISH. *Acta Haematol*. 2014;132(1):122-124.
 38. Kim BR, Choi JL, Kim JE, Woo KS, Kim KH, Kim JM, et al. Diagnostic utility of multi probe fluorescence in situ hybridization assay for detecting cytogenetic aberrations in acute leukemia. *Ann Lab Med*. 2014;34(3):198-202.
 39. Zen PR, Capra ME, Silla LM, Loss JF, Fernandes MS, Jacques SM, et al. *ETV6/RUNX1* fusion lacking prognostic effect in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 2009;188(2):112-117.
 40. Fuka G, Kantner HP, Grausenburger R, Inthal A, Bauer E, Krapf G, et al. Silencing of *ETV6/RUNX1* abrogates PI3K/AKT/mTOR signaling and impairs reconstitution of leukemia in xenografts. *Leukemia*. 2012;26(5):927-933.
 41. Borkhardt A, Cazzaniga G, Viehmann S, Valsecchi MG, Ludwig WD, Burci L, et al. Incidence and clinical relevance of TEL/AML1 fusion genes in children with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the German and Italian multicenter therapy trials. *Blood*. 1997;90(2):571-577.
 42. Loh ML, Rubnitz JE. TEL/AML1-positive pediatric leukemia: Prognostic significance and therapeutic approaches. *Curr Opin Hematol*. 2002;9(4):345-352.
 43. Attarbaschi A, Mann G, König M, Dworzak MN, Trebo MM, Mühlegger N, et al. Incidence and relevance of secondary chromosome abnormalities in childhood TEL/AML1+ acute lymphoblastic leukemia: An interphase FISH analysis. *Leukemia*. 2004;18(10):1611-1616.
 44. Emerenciano M, Bungaro S, Cazzaniga G, Dorea MD, Coser VM, Magalhães IQ, et al. *ETV6-RUNX1* fusion gene and additional genetic changes in infant leukemia: A genome-wide analysis. *Cancer Genet Cytogenet*. 2009;193(2):86-92.
 45. Forestier E, Heyman M, Andersen MK, Autio K, Blennow E, Borgström G, et al. Outcome of *ETV6/RUNX1*-positive childhood acute lymphoblastic leukaemia in the NOPHO-ALL-1992 protocol: Frequent late relapses but good overall survival. *Br J Haematol*. 2008;140(6):665-672.
 46. Kusk MS, Lausten-Thomsen U, Andersen MK, Olsen M, Hjalgrim H, Schmiegelow K. False positivity of *ETV6/RUNX1* detected by FISH in healthy newborns and adults. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(9):1704-1706.
 47. Pais AP, Amare Kadam PS, Raju GC, Banavali S, Parikh P, Kurkure P, et al. *RUNX1* aberrations in *ETV6/RUNX1*-positive and *ETV6/RUNX1*

- negative patients: its hemato-pathological and prognostic significance in a large cohort (619 cases) of ALL. *Pediatr Hematol Oncol*. 2008;25(6):582-597.
48. Amare Kadam PS, Raje GC, Pais AP, Banavali S. Coexistence of *ETV6/RUNX1* and *MLL* aberrations in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia discloses a small subclass of BCP-ALL. *Cancer Genet Cytogenet*. 2008;182(1):27-32.
49. Stams WA, Beverloo HB, den Boer ML, de Menezes RX, Stigter RL, van Drunen E, et al. Incidence of additional genetic changes in the TEL and AML1 genes in DCOG and COALL-treated t(12;21)-positive pediatric ALL, and their relation with drug sensitivity and clinical outcome. *Leukemia*. 2006;20(3):410-416.
50. Bokemeyer A, Eckert C, Meyr F, Koerner G, von Stackelberg A, Ullmann R, et al. Copy number genome alterations are associated with treatment response and outcome in relapsed childhood ETV6/RUNX1-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2014;99(4):706-714.
51. Alvarez Y, Coll MD, Ortega JJ, Bastida P, Dastugue N, Robert A, et al. Genetic abnormalities associated with the t(12;21) and their impact in the outcome of 56 patients with B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 2005;162(1):21-29.
52. Ma SK, Wan TS, Cheuk AT, Fung LF, Chan GC, Chan SY, et al. Characterization of additional genetic events in childhood acute lymphoblastic leukemia with TEL/AML1 gene fusion: A molecular cytogenetics study. *Leukemia*. 2001;15(9):1442-1447.
53. Garcia DR, Arancibia AM, Ribeiro RC, Land MG, Silva ML. Intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21) detected by ETV6/RUNX1 FISH screening in childhood acute lymphoblastic leukemia: A case report. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2013; 35(5):369-371.
54. Gandemer V, Chevret S, Petit A, Vermynen C, Leblanc T, Michel G, et al. Excellent prognosis of late relapses of ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia: Lessons from the FRALLE 93 protocol. *Haematologica*. 2012;97(11):1743-1750.
55. Kuster L, Grausenburger R, Fuka G, Kaindl U, Krapf G, Inthal A, et al. ETV6/RUNX1-positive relapses evolve from an ancestral clone and frequently acquire deletions of genes implicated in glucocorticoid signaling. *Blood*. 2011;117(9):2658-2667.
56. Grausenburger R, Bastelberger S, Eckert C, Kauer M, Stanulla M, Frech C, et al. Genetic alterations in glucocorticoid signaling pathway components are associated with adverse prognosis in children with relapsed ETV6/RUNX1-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2015;9:1-11.

PRINCIPALES EVENTOS NACIONALES E INTERNACIONALES

1. ESMO 2016. Del 07 de octubre al 11 de octubre 2016, Copenhagen, Dinamarca. Mayor información: <http://bit.ly/1pNzcnC>
2. 48° Congreso de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP). Dublín, Irlanda, del 19 de octubre al 22 de octubre de 2016. Mayor información: <http://www.siop2016.kenes.com/>
3. 10° Simposio Internacional de Linfoma de Hodgkin (ISHL) Colonia, Alemania, del 22 de octubre al 25 de octubre de 2016. Mayor información: <https://www.hodgkinsymposium.org/>
4. XVII Congreso Venezolano de Oncología. Del 25 de octubre al 28 de octubre 2016. World Trade Center. Valencia, Estado Carabobo. Mayor información: Tel:+58-212-9798635. <http://www.oncologia.org.ve>.
5. 2016 Congreso Mundial de Cáncer UICC: “Movilizar acción -Acelerar cambio”. Del 31 de octubre al 03 de noviembre 2016. Paris, France Mayor información: www.worldcancercongress.org.
6. IX Congreso Franco-Brasileño de Oncología. Del 10 de noviembre al 12 de noviembre 2016. Copacabana, Rio de Janeiro, Brasil. Mayor información: <http://www.sfbo.com.br/>
7. 2ª Cumbre América Anual de Educación Oncológica: Actualizaciones Oncológicas 2016. Del 18 de noviembre al 20 de noviembre 2016. Intercontinental Miami, Miami, Florida, EE.UU. Mayor información: <http://bit.ly/1PAApUr>
8. 58° Congreso Anual de la Sociedad Americana de Hematología (ASH) San Diego, EE.UU del 02 de diciembre al 6 de diciembre de 2016. Mayor información: <http://www.hematology.org/Annual-Meeting>

ÍNDICE DE AUTORES

ROGELIO PEREZ D'GREGORIO

ATEPROCA

A	
Alemán L. Ver Bascetta J.	57
Alemán L. Ver Márquez PL.	181
Alemán L. Ver Payares-M E.	253
Alvarez D. Ver Estaba A.	104
Anzola M. Ver Rodríguez-C JE.	140
Anzola ML. Ver Uribe J.	9
Arévalo N. Ver Sánchez A.	98
Arocha Guerra R. Ver Estaba A.	104
Ayesa S. Ver Rivas D.	258
B	
Baabel Zambrano N. Ver Sánchez Urdaneta Y.	37
Bascetta J. Ver López-A D.	114
Bascetta J, Márquez P, Alemán L, Garriga E, Da Cuhna M, Liuzzi JF. Operación de Sisson en la recurrencia del estomal traqueal.	57
Bascetta J. Ver Calderaro-Di R F.	108
Bascetta J. Ver Márquez PL.	92
Bascetta J. Ver Payares-M E.	253
Bobadilla-Morales L. Ver Silva-Cruz R.	261
Bolívar O. Ver Cordero-G A.	118
Bonilla P. Terapia de sedación paliativa ¿cuándo y cómo?	31
Bracho G. Ver Sosa E.	64
Bravo Bello Y. Ver Estaba A.	104
C	
Cabrera J. Ver Calderaro-Di R F.	108
Cabrera J. Ver Carrillo R.	2
Calderaro Di R F. Ver Márquez M.	22
Calderaro F. Ver Carrillo R.	2
Calderaro-Di R F, Escalona-B S, Bascetta J, Cabrera J, López C, Medina-E F. Tumores mesenquimales del músculo liso de potencial maligno incierto a propósito de un caso.	108
Calderaro-Di R F, Márquez M, Lobo J, Jurado J. Carcinoma primario de trompa de Falopio. Experiencia en el Servicio Oncológico Hospitalario IVSS.	156
Campos L. Ver Peña J.	147
Campos L. Ver Peña-C J.	234
Carrillo R, Calderaro F, Escalona S, Cabrera J, Sáez H. Biopsia percutánea dirigida por ecografía en pacientes con tumores de ovario.	2
Castellanos Sinco H, Ramos Peñafiel C, Santoyo Sánchez A, Collazo Jaloma J, Martínez Murillo C, Montaña Figueroa E, Sinco Ángeles A. Linfomas no Hodgkin: algunos tópicos sobre genética y patogenia molecular.	121
Castillo Guzmán R, Muñoz V, Saldivia F, Prince J,	
Mora V, Reigosa A. Tumor filodes asociado a carcinoma. Reporte de dos casos y revisión de la bibliografía.	174
Castillo R. Ver Muñoz V.	248
Castro G. Ver Estaba A.	104
Cepeda de Villalobos M. Ver Sánchez Urdaneta Y.	37
Chumbimuni C, Perfetti-G W, Sosa E, Verdecchia D, Scarton J. Leiomiomas de laringe reporte de caso clínico.	164
Chumbimuni C. Ver Sosa E.	64
Collazo Jaloma J. Ver Castellanos Sinco H.	121
Comegna M. Ver Hernández DE.	52
Contreras Benítez A. Ver Sánchez Urdaneta Y.	37
Cordero A. Ver De Pace C.	243
Cordero-G A, Goyo MV, Di Giampietro L, Bolívar O, Lugo A. Schwannoma celular retroperitoneal reporte de un caso y revisión de la literatura.	118
Corona-Rivera A. Ver Silva-Cruz R.	261
Corona-Rivera JR. Ver Silva-Cruz R.	261
D	
Da Cuhna M. Ver Bascetta J.	57
Da Cunha M. Ver Márquez PL.	92
De Pace C, Di Giampietro L, Escalona S, Muñoz M, Foo M, Cordero A. Sarcoma de Ewing extra óseo primario ginecológico a propósito de un caso.	243
Di Giampietro L. Ver De Pace C.	243
Di Giampietro L. Ver Cordero-G A.	118
Díaz-Vélez C, Neciosup-Puican E, Soto-Cáceres V. Carga de enfermedad de los cánceres prioritarios en la red asistencial de Lambayeque, Perú 2013.	204
Dos Santos T. Ver Muñoz V.	248
Dos Santos T. Ver Muñoz VS.	87
E	
Escalona S. Ver Carrillo R.	2
Escalona S. Ver De Pace C.	243
Escalona-B S. Ver Calderaro-Di R F.	108
Espinoza MJ. Ver Márquez PL.	181
Estaba A, Castro G, Alvarez D, Bravo Bello Y, Arocha Guerra R, Ojeda Serra A, Gil M. Carcinoma basocelular de pezón asociado a cáncer mucinoso de mama. Entidad poco común.	104
F	
Fandiño T. Ver Peña J.	147
Fandiño T. Ver Peña-C J.	234
Fleitas M. Ver Payares-M E.	253
Foo M. Ver De Pace C.	243
G	
Gadea C. Ver Mahmoud B.	184
García J. Ver Sánchez Urdaneta Y.	37

García ML. Ver Hernández DE.	52	Bascetta J, Vuolo Y. Cirugía preservadora de laringe. Experiencia de 10 años. Servicio Oncológico Hospitalario IVSS.	92
García-G GF, Malpica-G CC. Reflexiones ante dilemas bioéticos que surgen en la interacción cirujano paciente quirúrgico oncológico.	68	Márquez PL, Liuzzi JF, Silva C, Espinoza MJ, Vuolo Y, Alemán L. Metástasis en quiste branquial de carcinoma papilar de tiroides. A propósito de un caso.	181
Garriga E. Ver Bascetta J.	57	Martínez C. Ver Uribe J.	9
Garriga E. Ver Márquez PL.	92	Martínez Murillo C. Ver Castellanos Sinco H.	121
Gelder O. Ver Sosa E.	64	Mata González DC. Ver Ramotar P.	228
Gil M. Ver Estaba A.	104	Medina-E F. Ver Calderaro-Di R F.	108
Gómez A. Ver Peña J.	147	Menolascino F. Ver Uribe J.	9
Gómez A. Ver Peña-C J.	234	Meza Liviapoma J. Ver Smith Torres-Román J.	135
González O. Ver Payares-M E.	253	Montaño Figueroa E. Ver Castellanos Sinco H.	121
González T. Ver Rivas D.	258	Mora V. Ver Castillo Guzmán R.	174
Goyo MV. Ver Cordero-G A.	118	Mora V. Ver Mahmoud B.	184
Grados-Sánchez O. Ver Smith Torres-Román J.	135	Moro J. Ver Muñoz V.	248
H		Muñoz J. Ver Peña J.	147
Helguero-Santin L. Ver Smith Torres-Román J.	135	Muñoz J. Ver Peña-C J.	234
Hernández D. Biología del cáncer de mama.	188	Muñoz M. Ver De Pace C.	243
Hernández DE, Comegna M, López JL, García ML. Enfermedad de Castleman multicéntrica asociada a infección por virus de inmunodeficiencia humana reporte del primer caso venezolano.	52	Muñoz V, Prince J, Ramos S, Castillo R, Dos Santos T, Moro J, Saldivia F. Tumor neuroendocrino primario de la mama revisión de casos.	248
Hernández DE. Virus Herpes Humano-8: estructura, función y neoplasias asociadas.	216	Muñoz V. Ver Castillo Guzmán R.	174
J		Muñoz V. Ver Mahmoud B.	184
Jiménez H. Ver Rivas D.	258	Muñoz VS, Prince J, Dos Santos T, Ramos S, Malaspina M, Saldivia F. Carcinoma metaplásico de mamas revisión de casos en 15 años. Instituto Oncológico" Dr. Miguel Pérez Carreño".	87
Jurado J. Ver Calderaro-Di R F.	156	N	
Jurado J. Ver Márquez M.	22	Nass de Ledo I. La educación médica continua en el 2016.	1
L		Nass de Ledo I. Organizar un congreso de oncología.	139
Liuzzi JF. Ver Bascetta J.	57	Nass de Ledo I. Otro volumen de la revista.	203
Liuzzi JF. Ver Márquez PL.	181	Nass de Ledo I. Trabajos libres a presentación y premiación en nuestro XVII congreso 2016.	77
Liuzzi JF. Ver Márquez PL.	92	Navarro Campos BC. Ver Navarro Martínez JJ.	78
Lobo J. Ver Calderaro-Di R F.	156	Navarro Campos LJ. Ver Navarro Martínez JJ.	78
Lobo J. Ver Márquez M.	22	Navarro Martínez JJ, Navarro Campos BC, Navarro Campos LJ. Cirugía conservadora en cáncer de mama con técnica de reducción en mamas voluminosas.	78
López C. Ver Calderaro-Di R F.	108	Neciosup-Puican E. Ver Díaz-Vélez C.	204
López JL. Ver Hernández DE.	52	O	
López-A D, Payares EL, Bascetta J, Otto-F M. Reconstrucción genital en enfermedad de Paget extra-mamaria descripción de 2 casos clínicos.	114	Ojeda Serra A. Ver Estaba A.	104
Lugo A. Ver Cordero-G A.	118	Otero M. Ver Santoni CJ.	170
M		Otto-F M. Ver López-A D.	114
Mahmoud B, Muñoz V, Saldivia F, Gadea C, Ramos R, Mora V, Prince J. Melanoma del pezón a propósito de un caso.	184	P	
Malaspina M. Ver Muñoz VS.	87	Pacheco C. Ver Peña-C J.	234
Malpica-G CC. Ver García-G GF.	68	Payares EL. Ver López-A D.	114
Manzanilla J. Ver Uribe J.	9	Payares-ME, Alemán L, Bascetta J, Fleitas M, Márquez P, González O. Reconstrucción de grandes defectos cervicales a propósito de un caso.	253
Márquez M, Calderaro Di R F, Lobo J, Jurado J. Sarcomas uterinos experiencia en el Servicio de Ginecología Oncológica del Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS.	22	Paz-Manrique R. Ver Smith Torres-Román J.	135
Márquez M. Ver Calderaro-Di R F.	156		
Márquez ME. Ver Uribe J.	9		
Márquez P. Ver Bascetta J.	57		
Márquez P. Ver Payares-M E.	253		
Márquez PL, Liuzzi JF, Da Cunha M, Garriga E,			

Peña J, Muñoz J, Campos L, Fandiño T, Vuolo Y, Gómez A, Rodríguez JC, Velásquez Y. Cáncer lobulillar invasivo de la mama experiencia en el Servicio Oncológico Hospitalario IVSS.	147	Villalobos Inciarte N, Contreras Benítez A, García J, Baabel Zambrano N, Villalobos de Vega S, Cepeda de Villalobos M. Conocimiento sobre cáncer de mamas y práctica del autoexamen de mamas en mujeres de edad mediana.	37
Peña-C J, Muñoz J, Campos L, Vuolo Y, Gómez A, Rodríguez JC, Velásquez Y, Fandiño T, Pacheco C. Cáncer de mama bilateral: experiencia en el Servicio Oncológico Hospitalario-IVSS.	234	Santoni CJ, Veas JR, Otero M. Rol del [18 F] FDG-PET/CT en seguimiento del cáncer de ovario revisión de literatura discusión de caso.	170
Pérez D'Gregorio R. Índice del Volumen 28	273	Santoyo Sánchez A. Ver Castellanos Sinco H.	121
Pérez H. Ver Uribe J.	9	Scarton J. Ver Chumbimuni C.	164
Perfetti Girón W. Ver Sosa E.	64	Silva C. Ver Márquez PL.	181
Perfetti-G W. Ver Chumbimuni C.	164	Silva-Cruz R, Bobadilla-Morales L, Corona-Rivera JR, Corona-Rivera A. Impacto del gen de fusión ETV6/RUNX1 en leucemia linfoblástica aguda pediátrica.	261
Prince J. Ver Castillo Guzmán R.	174	Sinco Ángeles A. Ver Castellanos Sinco H.	121
Prince J. Ver Mahmoud B.	184	Smith Torres-Román J, Helguero-Santin L, Meza Liviapoma J, Paz-Manrique R, Grados-Sánchez O. ¿Las prácticas de autoexploración mamaria, aseguran la disminución de cáncer de mama en las mujeres?	135
Prince J. Ver Muñoz V.	248	Sosa E, Perfetti Girón W, Chumbimuni C, Rivas D, Gelder O, Bracho G. Carcinosarcoma uterino reporte de un caso.	64
Prince J. Ver Muñoz VS.	87	Sosa E. Ver Chumbimuni C.	164
Q		Sosa E. Ver Rivas D.	258
Quijada J. Ver Rodríguez-C JE.	140	Sotelo R. Ver Sánchez A.	98
R		Soto-Cáceres V. Ver Díaz-Vélez C.	204
Ramos Peñafiel C. Ver Castellanos Sinco H.	121	U	
Ramos R. Ver Mahmoud B.	184	Urdaneta Machado JR. Ver Sánchez Urdaneta Y.	37
Ramos S. Ver Muñoz V.	248	Uribe J, Menolascino F, Anzola ML, Rivas J, Rodríguez J, Zerpa D, Martínez C, Manzanilla J, Márquez ME, Pérez H, Uribe JL. Impacto del resultado del Oncotype obtenido mediante aguja gruesa en el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama.	9
Ramos S. Ver Muñoz VS.	87	Uribe J. Ver Rodríguez-C JE.	140
Ramotar P, Mata González DC. Incidencia del carcinoma ductal infiltrante en la consulta de Mastología. Julio 2013-abril 2015.	228	Uribe JL. Ver Uribe J.	9
Reigosa A. Ver Castillo Guzmán R.	174	V	
Rivas D, Ayesa S, Sosa E, González T, Yáñez L, Jiménez H. Linfoma óseo primario de calcáneo. Descripción de caso y revisión de la literatura.	258	Veas JR. Ver Santoni CJ.	170
Rivas D. Ver Sosa E.	64	Vegas L. Ver Sánchez A.	98
Rivas J. Ver Rodríguez-C JE.	140	Velásquez Y. Ver Peña J.	147
Rivas J. Ver Uribe J.	9	Velásquez Y. Ver Peña-C J.	234
Rodríguez J. Ver Uribe J.	9	Verdecchia D. Ver Chumbimuni C.	164
Rodríguez JC. Ver Peña J.	147	Villalobos de Vega S. Ver Sánchez Urdaneta Y.	37
Rodríguez JC. Ver Peña-C J.	234	Villalobos Inciarte N. Ver Sánchez Urdaneta Y.	37
Rodríguez O. Ver Sánchez A.	98	Vuolo Y. Ver Márquez PL.	181
Rodríguez-C JE, Uribe J, Quijada J, Rivas J, Anzola M, Zerpa D. Incidencia de recurrencia local y su relación con los subtipos moleculares en pacientes con cáncer de mama.	140	Vuolo Y. Ver Márquez PL.	92
Rojas A. Ver Sánchez A.	98	Vuolo Y. Ver Peña J.	147
Rosciano J. Ver Sánchez A.	98	Vuolo Y. Ver Peña-C J.	234
S		Y	
Sáez H. Ver Carrillo R.	2	Yáñez L. Ver Rivas D.	258
Saldivia F. Ver Castillo Guzmán R.	174	Z	
Saldivia F. Ver Mahmoud B.	184	Zerpa D. Ver Rodríguez-C JE.	140
Saldivia F. Ver Muñoz V.	248	Zerpa D. Ver Uribe J.	9
Saldivia F. Ver Muñoz VS.	87		
Sánchez A, Sotelo R, Rodríguez O, Sánchez R, Rosciano J, Vegas L, Rojas A, Arévalo N. Linfadenectomía inguinal video endoscópica asistida por robot en el tratamiento de melanoma.	98		
Sánchez R. Ver Sánchez A.	98		
Sánchez Urdaneta Y, Urdaneta Machado JR,			

ÍNDICE DE MATERIA

A			
Aberraciones cromosómicas. Castellanos Sinco H.	121	de trompa de Falopio. Calderaro-Di R F.	156
Adenopatía. Santoni CJ.	170	del aparato genital femenino. Carrillo R.	2
Aguja gruesa. Uribe J.	9	del pezón. Estaba A.	104
Alivio del sufrimiento. García-G GF.	68	metaplásico de mama. Muñoz VS.	87
Angiogenesis. Hernández D.	188	lobulillar invasivo de la mama experiencia en el Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Peña J.	147
Autoexamen mamario. Sánchez Urdaneta Y.	37	Carcinogenesis. Hernández D.	188
Autoexploración mamaria. Smith Torres-Román J.	135	Carcinoma	
Autonomía. García-G GF.	68	basocelular de pezón asociado a cáncer mucinoso de mama. Entidad poco común. Estaba A.	104
B		de células escamosas. Bascetta J.	57
Bioética. García-G GF.	68	de mama	
Biología		Castillo Guzmán R.	174
del cáncer de mama. Hernández D.	188	Peña-C J.	234
molecular. Castellanos Sinco H.	121	ductal	
Biopsia percutánea dirigida por ecografía en pacientes con tumores de ovario. Carrillo R.	2	Castillo Guzmán R.	174
Biopsia percutánea. Carrillo R.	2	infiltrante. Ramotar P.	228
BIRADS. Muñoz VS.	87	lobulillar. Castillo Guzmán R.	174
C		metaplásico de mamas revisión de casos en 15 años. Instituto Oncológico" Dr. Miguel Pérez Carreño". Muñoz VS.	87
CA-125. Santoni CJ.	170	ovárico epitelial. Santoni CJ.	170
Cabeza y cuello cáncer. Payares-M E.	253	papilar. Márquez PL.	181
Calcáneo. Rivas D.	258	primario de trompa de Falopio. Experiencia en el Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Calderaro-Di R F.	156
Cáncer		Carcinosarcoma uterino reporte de un caso. Sosa E.	64
Díaz-Vélez C.	204	Carga de enfermedad de los cánceres prioritarios en la red asistencial de Lambayeque, Perú 2013. Díaz-Vélez C.	204
López-A D.	114	Carga enfermedad. Díaz-Vélez C.	204
de cabeza y cuello. Payares-M E.	253	Castleman enfermedad de. Hernández DE.	52
de laringe		Células escamosas carcinoma de. Bascetta J.	57
Bascetta J.	57	Cerb2neu. Peña J.	147
Chumbimuni C.	164	Cirugía	
de mama		conservadora cáncer. Peña J.	147
Hernández D.	188	conservadora en cáncer de mama con técnica de reducción en mamas voluminosas. Navarro Martínez JJ.	78
Muñoz V.	248	oncológica	
Muñoz VS.	87	García-G GF.	68
Navarro Martínez JJ.	78	Sosa E.	64
Peña J.	147	preservadora de laringe. Experiencia de 10 años. Servicio Oncológico Hospitalario IVSS.	
Ramotar P.	228	Márquez PL.	92
Rodríguez-C JE.	140	robótica. Sánchez A.	98
Sánchez Urdaneta Y.	37	Cistosarcoma filodes. Castillo Guzmán R.	174
Smith Torres-Román J.	135		
bilateral: experiencia en el Servicio Oncológico Hospitalario-IVSS. Peña-C J.	234		
recidivas. Rodríguez-C JE.	140		
recurrencia local. Rodríguez-C JE.	140		
subtipos moleculares. Rodríguez-C JE.	140		
tratamiento conservador. Rodríguez-C JE.	140		
triple negativo. Rodríguez-C JE.	140		
de piel. Estaba A.	104		

Citomegalovirus. Hernández DE.	216	Hodgkin Linfomas no. Castellanos Sinco H.	121
Citorreducción óptima. Carrillo R.	2	Hueso linfomas primarios de. Rivas D.	258
Clínica VIH. Hernández DE.	52	I	
Colgajo. Payares-M E.	253	Impacto del gen de fusión ETV6/RUNX1 en leucemia linfoblástica aguda pediátrica. Silva-Cruz R.	261
Conocimiento sobre cáncer de mamas y práctica del autoexamen de mamas en mujeres de edad mediana. Sánchez Urdaneta Y.	37	Impacto del resultado del Oncotype obtenido mediante aguja gruesa en el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama. Uribe J.	9
Cuidados paliativos. Bonilla P.	31	Incidencia de recurrencia local y su relación con los subtipos moleculares en pacientes con cáncer de mama. Rodríguez-C JE.	140
Cutáneo melanoma. Mahmoud B.	184	Incidencia del carcinoma ductal infiltrante en la consulta de Mastología. Julio 2013-abril 2015. Ramotar P.	228
D		Índice del Volumen 28. Pérez D'Gregorio R.	273
Decisiones. Bonilla P.	31	Inmunohistoquímica	
Defectos. Payares-M E.	253	Calderaro-Di R F.	156
Derecho a la verdad. García-G GF.	68	Chumbimuni C.	164
Diferenciación neuro-ectodérmica. De Pace C.	243	Muñoz V.	248
Dilemas bioéticos. García-G GF.	68	Uribe J.	9
E		Instrucciones generales para los autores	V
Editoriales		Interacción cirujano paciente. García-G GF.	68
La educación médica continua en el 2016. Nass de Ledo I.	1	L	
Organizar un congreso de oncología. Nass de Ledo I.	139	La educación médica continua en el 2016. Nass de Ledo I.	1
Otro volumen de la revista. Nass de Ledo I.	203	Lambayeque. Díaz-Vélez C.	204
Trabajos libres a presentación y premiación en nuestro XVII congreso 2016. Nass de Ledo I.	77	Laringe	
Educación médica continua en el 2016. Nass de Ledo I.	1	Chumbimuni C.	164
Enfermedad de Castleman multicéntrica		Márquez PL.	92
Hernández DE.	216	cancer de. Bascetta J.	57
asociada a infección por virus de inmunodeficiencia humana reporte del primer caso venezolano.		Laringectomía	
Hernández DE.	52	funcional. Márquez PL.	92
Enfermedad de Paget		glótica. Márquez PL.	92
Mahmoud B.	184	Laringoscopia indirecta. Chumbimuni C.	164
extramamaria. López-A D.	114	Las prácticas de autoexploración mamaria, aseguran la disminución de cáncer de mama en las mujeres? Smith Torres-Román J.	135
Era pos-genómica. Uribe J.	9	Leiomiomas de laringe reporte de caso clínico. Chumbimuni C.	164
Escala de Menten. Bonilla P.	31	Letalidad sintética. Hernández D.	188
Escroto enfermedad de Paget. López-A D.	114	Leucemia linfoblástica aguda. Silva-Cruz R.	261
Estomal traqueal. Bascetta J.	57	Linfadenectomía inguinal video endoscópica asistida por robot en el tratamiento de melanoma. Sánchez A.	98
Ética. Bonilla P.	31	Linfocitos. Castellanos Sinco H.	121
Ética. García-G GF.	68	Linfoma óseo primario de calcáneo. Descripción de caso y revisión de la literatura. Rivas D.	258
ETV6/RUNX1. Silva-Cruz R.	261	linfoma primario de efusión. Hernández DE.	216
Ewing Sarcoma de. De Pace C.	243	Linfomas no Hodgkin: algunos tópicos sobre genética y patogenia molecular. Castellanos Sinco H.	121
F		Lobulillar cáncer. Peña J.	147
Factor genético pronóstico. Silva-Cruz R.	261	Localización extramamaria. López-A D.	114
Factores de crecimiento. Hernández D.	188	LPE. Hernández DE.	216
Filodes tumor. Castillo Guzmán R.	174		
18fluor-2-deoxy-Dglucosa. Santoni CJ.	170		
G			
Genes supresores. Hernández D.	188		
Genética molecular. Castellanos Sinco H.	121		
H			
HER-2. Hernández D.	188		
HER2. Sánchez Urdaneta Y.	37		
Herpes virus. Hernández DE.	216		
Hiperplasia linfoide angiofolicular. Hernández DE.	52		

M			
Mama		Pesquisa de cáncer de mama. Sánchez Urdaneta Y.	37
cáncer de		Pezón	
Muñoz V.	248	Mahmoud B.	184
Sánchez Urdaneta Y.	37	carcinoma. Estaba A.	104
Smith Torres-Román J.	135	Piel cáncer. Estaba A.	104
Ramotar P.	228	Posmenopausia. Sosa E.	64
carcinoma		Potencial maligno incierto. Calderaro-Di R F.	108
Castillo Guzmán R.	174	Principales Eventos Nacionales e Internacionales	
Estaba A.	104		76,137,201,272
melanoma. Mahmoud B.	184	Q	
Mamas hipertróficas. Navarro Martínez JJ.	78	Quimioterapia. Rivas D.	258
Marcadores		Quiste branquial. Márquez PL.	181
biológicos. Castillo Guzmán R.	174	R	
tumORAles. Santoni CJ.	170	R-CHOP. Hernández DE.	52
Melanoma		Receptores tumorales. Hernández D.	188
Sánchez A.	98	Reconstrucción de grandes defectos cervicales a	
del pezón a propósito de un caso. Mahmoud B.	184	propósito de un caso. Payares-M E.	253
Menten escala de. Bonilla P.	31	Reconstrucción genital en enfermedad de Paget	
Mesenquimales tumores. Calderaro-Di R F.	108	extra-mamaria descripción de 2 casos clínicos.	
Metástasis en quiste branquial de carcinoma papilar		López-A D.	114
de tiroides. A propósito de un caso. Márquez		Reconstrucción perineal. López-A D.	114
PL.	181	Recurrencia cancer de laringe. Bascetta J.	57
Músculo liso tumores. Calderaro-Di R F.	108	Reducción mamaria. Navarro Martínez JJ.	78
N		Reflexiones ante dilemas bioéticos que surgen en la	
Nasofibrolaringoscopia. Chumbimuni C.	164	interacción cirujano paciente quirúrgico onco-	
Neoadyuvancia. Carrillo R.	2	lógico. García-G GF.	68
Neoplasias		Retroperitoneales tumores. Cordero-G A.	118
Hernández D.	188	Rol del [18 F] FDG-PET/CT en seguimiento del	
Hernández DE.	216	cáncer de ovario revisión de literatura discusión	
Mahmoud B.	184	de caso. Santoni CJ.	170
malignas. Márquez M.	22	S	
Neurileomas. Cordero-G A.	118	Sangrado vaginal. Márquez M.	22
Nódulo		Sarcoma de Ewing extra óseo primario ginecológico	
mamario. Mahmoud B.	184	a propósito de un caso. De Pace C.	243
tiroideo. Márquez PL.	181	Sarcoma de Kaposi. Hernández DE.	216
O		Sarcomas uterinos experiencia en el Servicio de	
Oncogenes		Ginecología Oncológica del Servicio Onco-	
Castellanos Sinco H.	121	lógico Hospitalario del IVSS. Márquez M.	22
Hernández D.	188	Schwannoma celular retroperitoneal reporte de un	
Oncoplastia. Navarro Martínez JJ.	78	caso y revisión de la literatura. Cordero-G A.	118
Oncoproteína Cerb2neu. Peña J.	147	Sedación paliativa. Bonilla P.	31
Oncotype DX. Uribe J.	9	SIDA. Hernández DE.	216
Operación de Sisson en la recurrencia del estomal		Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Hernán-	
traqueal. Bascetta J.	57	dez DE.	216
Organizar un congreso de oncología. Nass de Ledo		Síntoma, refractario. Bonilla P.	31
I.	139	Spindle cell. Muñoz VS.	87
Otro volumen de la revista. Nass de Ledo I.	203	STUMP. Calderaro-Di R F.	108
P		T	
Paget enfermedad de		Técnica de reducción mamaria. Navarro Martínez JJ.	78
López-A D.	114	Terapia de sedación paliativa ¿cuándo y cómo?	
Mahmoud B.	184	Bonilla P.	31
Patogenia molecular. Castellanos Sinco H.	121	Tiroides metástasis. Márquez PL.	181
Pene enfermedad de Paget. López-A D.	114	Trabajos libres a presentación y premiación en	
Perú. Díaz-Vélez C.	204	nuestro XVII congreso 2016. Nass de Ledo I.	77
		Tráquea. Bascetta J.	57

Trasposición. López-A D.	114	mesenquimales del músculo liso de potencial maligno incierto a propósito de un caso. Calderaro-Di R F.	108
Tratamiento		neuroectodérmicos. De Pace C.	243
neoadyuvante. Uribe J.	9	neuroendocrinos. Muñoz V.	248
VIH. Hernández DE.	52	retroperitoneales. Cordero-G A.	118
Trompa de Falopio cáncer de. Calderaro-Di R F.	156		
Tumor		U	
bilateral de mama. Peña-C J.	234	Ultrasonido. Carrillo R.	2
de ovario. Carrillo R.	2	Útero	
extra óseo. De Pace C.	243	carcinoma de. Sosa E.	64
filodes asociado a carcinoma. Reporte de dos casos y revisión de la bibliografía. Castillo Guzmán R.	174	sarcomas. Márquez M.	22
metacrónico. Peña-C J.	234	tumor. Calderaro-Di R F.	108
neuroendocrino primario de la mama revisión de casos. Muñoz V.	248	V	
sincrónico. Peña-C J.	234	VHH-8. Hernández DE.	216
uterino. Calderaro-Di R F.	108	Video endoscopia. Sánchez A.	98
Tumorectomía. Navarro Martínez JJ.	78	VIH	
Tumores		Hernández DE.	52
carcinoides. Muñoz V.	248	Hernández DE.	216
fibroepiteliales. Castillo Guzmán R.	174	Virus Herpes Humano-8: estructura, función y neoplasias asociadas. Hernández DE.	216
		Vulva enfermedad de Paget. López-A D.	114